

Molekylära mekanismer vid skivepitelcancer i huden

ATTE KIVISAARI OCH VELI-MATTI KÄHÄRI

Den ökande incidensen för och morbiditeten i icke-melanom hudcancer (nonmelanoma skin cancer, NMSC) har skapat ett behov av att ta fram biomarkörer för dessa sjukdomar. Solens ultraviolettera (UV) strålning, immunsuppression och kroniska hudsår är viktiga riskfaktorer för skivepitelcancer i huden (squamous cell carcinoma, SCC). Den livslånga exponeringen för solstrålning gör att kutan SCC vanligen drabbar äldre, men också yngre personer löper risk för hudcancer på grund av ökande solexponering under fritiden. Trots att kutan SCC vanligen är relativt lätt att diagnostisera och behandla med kirurgisk excision står sjukdomen för största delen av dödligheten i NMSC. Kliniker känner till att en undergrupp av kutan SCC beter sig aggressivt, det vill säga att tumören växer snabbt och kan metastasera, men de bakomliggande orsakerna till att kutan SCC utvecklas i aggressiv riktning är för närvarande ofullständigt kända.

Inledning

Incidensen för skivepitelcancer i huden ökar i hela världen (1, 2). Kutan SCC står för största delen av dödfallen i NMSC eftersom invasiv SCC potentiellt kan recidivera och metastasera (3). För närvarande är kutan SCC en sjukdom som främst drabbar äldre, men incidensen ökar också hos yngre personer på grund av ökad exponering för solens UV-strålning under fritiden (4). Den ökade incidensen av kutan SCC medför också ökat behov av läkarvård för hudcancer; behovet uppskattas öka med fem procent årligen i Centraleuropa (5). Allmänheten bör upplysas om att hudcancer är en potentiellt dödlig sjukdom, och den ökande ekonomiska bördan för samhället bör beaktas

i planeringen av hälso- och sjukvården (6, 7). Tidig hudbiopsi och behandling av premaligna förändringar är viktiga för att förebygga kutan SCC, liksom också att undvika överdriven solexponering (8).

Om preventionen misslyckas är kirurgisk excision den bästa behandlingen för kutan SCC, medan Mohs mikroskopiska kirurgi rekommenderas vid högriskfall (9). Tyvärr är excision inte alltid kurativ eftersom kutan SCC recidiverar inom fem år i ungefär fem procent av fallen (10). Här är den kliniska utmaningen att upptäcka högriskfallen innan canceren har recidiverat och metastaserat. Det finns ett klart behov av prediktiva molekyllmarkörer som kunde användas vid primärexcisionen för att bedöma risken för framtida recidiv och metastasering hos enskilda patienter. Dessutom behövs det nya behandlingsmetoder vid fall där sjukdomen redan har spritt sig.

FÖRFATTARNA

MD **Atte Kivisaari** är specialistläkare i hudsjukdomar och allergologi på hudkliniken vid Åbo universitetssjukhus och forskar på MediCitys forskningslaboratorium vid Åbo universitet.

Veli-Matti Kähäri är professor i hudsjukdomar vid Åbo universitet och överläkare på hudkliniken vid Åbo universitetssjukhus.

Morbiditet i kutan SCC och ekonomisk belastning av sjukdomen

NMSC, inklusive kutan SCC, hör till de vanligaste cancerformerna i Europa, USA och Australien (11–13). Dessutom ökar incidensen för kutan SCC stadigt i hela världen, särskilt bland vita befolkningsgrupper som bor nära ekvatorn (1). Det är intressant att incidensen av kutan SCC också ökar i mindre soliga delar av jordklotet. Följaktligen har en årlig ökning på tre procent konstaterats i Finland under de



Figur 1. Klinisk bild vid aktinisk keratos på underarmens hud. En biopsi togs av förändringen och diagnosen bekräftades av en patolog (PAD2). Aktinisk keratos är vanligen en rödaktig, fjällande, symtomfri fläck på hud som är utsatt för sol. Bilden togs av författaren (A. Kivisaari).



Figur 2. Ett kliniskt exempel på en äldre patient med svåra solskador på ansiktshuden. De tjockare skorvbildande förändringarna (PAD1 och PAD2) undersöktes med biopsi och diagnosen morbus Bowen bekräftades. Den tunnare fjällande rödaktiga förändringen ovanför högra ögonbrynet är aktinisk keratos. Bilden togs av författaren (A. Kivisaari).

senaste decennierna (14). Det ökande antalet nya fall av kutan SCC och det ökande antalet återfall som incidensökningen för med sig gör att sjukdomen är en av de dyraste cancerformerna i många länder (7, 15, 16). I en nära framtid kommer kostnaderna för NMSC att fortsätta öka eftersom livslängden ökar.

En av de största orsakerna till den ökande incidensen av kutan SCC är ökad solexponering under fritiden, trots att allmänheten har blivit mer medveten om att UV-strålning är skadlig (4). Välkomna framsteg inom organtransplantation har gjort att allt fler får långvarig immunsuppressiv behandling, och dessa patienter har en flerfald ökad risk för NMSC. Eftersom personer som fått organtransplantation har en 65 gånger ökad risk för kutan SCC, måste de regelbundet följas upp. Dessutom är tidig diagnos av kutan SCC, helst i det premaligna stadiet, av största vikt (17). Det har framkastats att en antitumöreffekt kunde uppnås genom att ändra den immunsuppressiva medicineringen för njurtransplantatrecipienter med tidigare kutan SCC från kalcineurin till mTOR-hämmare (mammalian target of rapamycin), till exempel sirolimus (18), men det finns också avvikande åsikter (19). Intressant nog har njurtransplantationspatienter som har haft kutan SCC också ökad risk för invärtes maligna tumörer (20).

Också om de maligna hudförändringarna diagnostiseras i det premaligna stadiet är behandlingen inte nödvändigtvis billig, beroende på att det förekommer så kallad field canceriza-

tion i huden och på att de tillgängliga lokalbehandlingsformerna är relativt dyra. Exempelvis jordbrukare och andra utomhusarbetare löper risk att utveckla stora solskadade hudområden på benen, i ansiktet, på öronen, på hjässan, på händernas ovansidor eller på över- eller underarmarna. Det finns flera lokalbehandlingsmedel. Ett av dem är 3,75-procentig imikvimodkräm med behandling av solskadade områden som officiell indikation. I Finland är kostnaden för att behandla hela ansiktet eller hjässan cirka 184 euro. Om flera hudområden är angripna behövs flera behandlingar, vilket betyder att patienten måste använda flera förpackningar av produkten.

För dermatologer är kutan SCC och dess förstadier aktinisk keratos och morbus Bowen relativt lätta att diagnostisera, eftersom sjukdomarna finns på huden och de kan observeras med blotta ögat (Figur 1 och 2) (21). Den kliniska diagnosen är ändå inte alltid lätt, som hos patienter som lider av den allvarliga generaliserade formen av recessiv dystrofisk epidermolysis bullosa (gs-RDEB). Deras hud är ofta full av kroniska ulcerationer som liknar maligna förändringar (22).

Risikfaktorer för kutan SCC

Solljuset är livsviktigt som jordens primära energikälla, men det har också en avigsida: det är nämligen den viktigaste orsaken till kutan SCC (23). Därför bör man i princip undvika

Tabell I.
Risfaktorer för kutan SCC

Exponering för UV-strålning (UVA, UVB) Behandling med metoxalen och UVA Ljus hudtyp Joniserande strålning Dermatoser med genetisk bakgrund (albinism, xeroderma pigmentosum, epidermolysis bullosa) Kronisk inflammation i huden (lupus erythematosus, epidermolysis bullosa) Kroniskt skadad hud med sår (brännsår, bensår, epidermolysis bullosa) Infektion med humant papillomvirus (β-HPV)
Exponering för kemiska karcinogener Immunsuppression Immunsuppressiva läkemedel Organtransplantation Osteomyelit Fistlar (kronisk inflammation) Förstadier (aktinisk och arsenisk keratos) SCC in situ (morbus Bowen och erythroplasia Queyrat) Rökning Leukemi och lymfom

Anpassat efter Alam och Ratner (1).

UV-strålning, men det är inte så lätt att undvika sol i det dagliga livet (4). Ultraviolett-B-strålning (UVB, våglängd 315–280 nm) kan direkt skada både DNA och RNA, vilket leder till att det bildas mutagena fotoprodukter som pyrimidin-pyrimidin-addukter och cyklopyrimidindimerer (24). Ultraviolett A (UVA, våglängd 400–315 nm) skadar DNA indirekt genom en mekanism som medieras av fotooxidativ stress, vilket leder till brott på DNA:s dubbelspiral (25, 26). Eftersom både UVB och UVA är karcinogena borde solskyddskrämer skydda mot båda våglängdsområdena (27). Tabell I sammanfattar riskfaktorerna för att utveckla kutan SCC.

Molekylära reaktionsvägar vid kutan SCC

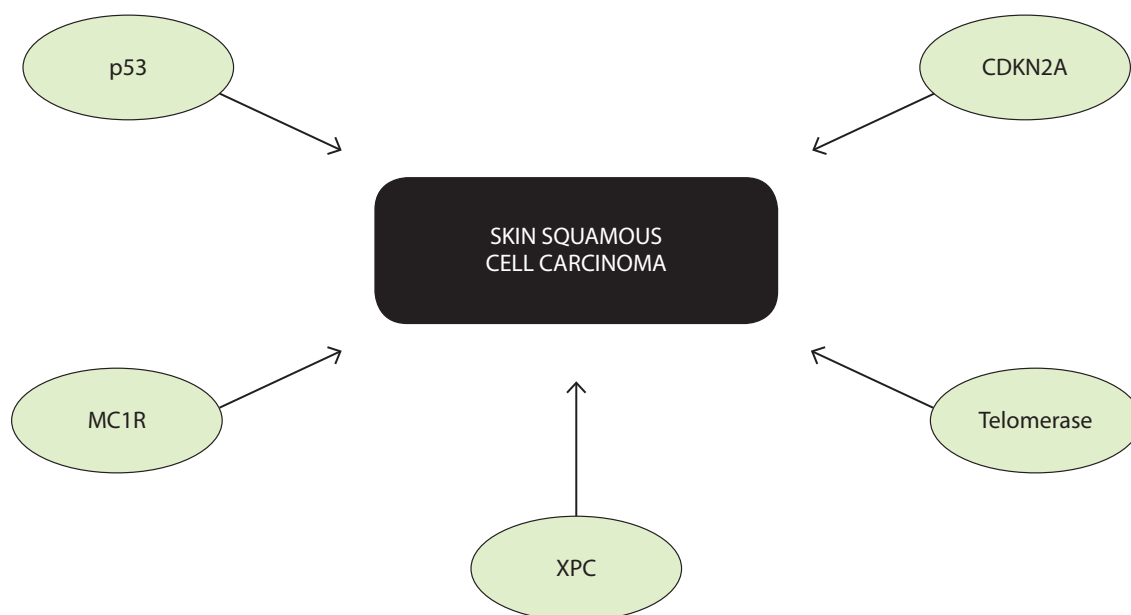
Viktiga reaktionsvägar vid patogenesen av kutan SCC visas i Figur 3. Inaktivering av tumörprotein 53-genens (TP53) båda alleler är sannolikt viktigast för uppkomsten av kutan SCC (28–30). Mutationer i TP53 ses i ungefär 90 procent av all kutan SCC, och de orsakas i huvudsak av UV-strålning. När båda TP53-allelerna har muterat genomgår keratocyterna malign transformation. Samtidigt sker det en klonal expansion som kliniskt sett betraktas som utveckling av tidig SCC in situ, det vill säga aktinisk keratos (31,32). Hos patienter med xeroderma pigmentosum är mutationer

i komplementationsgrupp C, vilket leder till att DNA inte repareras, den utlösande faktorn för utveckling av kutan SCC (33). Varianter av melanokortin-1-receptorn som är förknippade med ljus hud, rött hår och ökad risk för melanom är en oberoende riskfaktor för kutan SCC (34). Dessutom kan ökad telomerasaktivitet vid kutan SCC leda till att tumörcellerna blir odödliga (35). Inaktivering av cyklinberoende kinashämmare 2A-lokus har också upptäckts vid kutan SCC (36). Vidare har mutationer som inaktiverar generna NOTCH-1 och NOTCH-2 påvisats i 75 procent av kutan SCC, vilket understryker vikten av NOTCH-generna som tumörsuppressorer vid dessa maligna förändringar av epitelet (37).

Kronisk exponering av huden för UV-ljus orsakar skada på DNA och sådana mutationer i NOTCH-generna som behövs för att keratinocyterna ska bli maligna. UV-ljus förefaller att påverka uppkomsten av tumörer också genom andra mekanismer än mutagenes i keratocyter, bland annat genom inhibering av makrofagmigrationen (38).

Hur kutan SCC recidiverar och metastaserar

Kutan SCC är en lokalt invasiv malign tumör som ofta växer relativt snabbt och som poten-



Figur 3. Reaktionsvägar av betydelse för patogenesen av kutan SCC (p53 = tumörprotein 53, CDKN2A = cyklinberoende kinasinhibitor 2A, MC1R = receptor för melanokortin 1, XPC = xeroderma pigmentosum-komplementationsgrupp C) Figuren modifierad efter Madan et al. (2).

tiellt kan recidivera och metastasera. Inom fem år recidiverar åtta procent och metastaserar cirka fem procent (10). Primärtumörens läge och storlek har betydelse då man bedömer risken för recidiv och metastasering. Läppar och öron är kända högriskområden, eftersom andelen recidiverande och metastaserande SCC på dessa områden är mellan 10 och 25 procent. Den rätt låga allmänna risken för recidiv och metastatisk spridning är betydligt förhöjd om

primärtumören är stor, eftersom tumörer med en diameter över två centimeter recidiverar i 15 procent och metastaserar i 30 procent av fallen (10). I vissa undergrupper, som kutan SCC som uppkommer i kroniska sår eller i kroniskt skadad hud, kan risken för metastasering vara så hög som 40 procent (39, 40). Dessutom vet man att vissa histologiska egenskaper hos kutan SCC har samband med dålig prognos (1, 41). Dessa egenskaper visas i Tabell II.

Tabell II. Riskfaktorer för recidiv och metastasering av kutan SCC

Variabel	Ungefärlig relativ risk*	
	Recidiv	Metastasering
Snabb tumörtillväxt	-	-
Tumörstorlek > 2 cm	2	2
Tumörens läge (läpp/öra)	2	3
Immunsuppression	-	2
Tidigare strålbehandling	-	-
Tidigare behandlad SCC	3	4
RDEB-associerad SCC	-	-
Tumördjup > 4 mm	2	5
Dålig histologisk differentiering	2	3
Akantolytiska drag	-	-
Spindelcelldrag	-	-
Perineural invasion	5	5

RDEB = recessiv dystropisk epidermolysis bullosa

* Relativ risk 1 definieras som risken för recidiv eller metastasering av en liten primär kutan SCC. Streck betyder att risken är ökad, men det finns för lite data för att uppskatta den relativa risken. Anpassat efter Alam och Ratner (1).

Trots att dessa kliniska och histologiska riskfaktorer har kunnat fastställas, har kliniker som behandlar patienter med kutan SCC inga bra verktyg för att bedöma risken för recidiv och metastasering hos en enskild patient. Nya molekyllära biomarkörer vore därför av stort värde vid riskbedömningen.

På jakt efter nya biomarkörer för utvecklingen av kutan SCC

I vår egen forskning har vi sökt nya biomarkörer för progressionen av kutan SCC. Vi använde ett antal olika grundforskningsmetoder för att hitta relevanta kandidatgener och tumörproteiner. Det första steget var att göra en genomfattande analys av uttrycksprofilen (Affymetrix®) av cellinjer från kutan SCC i jämförelse med normala keratinocyter (42). Sedan validerade vi DNA-matrisdata på mRNA-nivå med kvantitativ PCR i realtid (42). Efter det säkerställdes fynden på proteinnivå med Western blotting (42). Eftersom cellodling är en in vitro-metod och de odlade tumörcellerna bara representerar en utvald del av en viss tumör, samlade vi in vivo-vävnadsprover av normal human hud, aktinisk keratos, morbus Bowen och kutan SCC (42–44). Dessa formalinfixerade och paraffininjutna prover använde vi som vävnadsmikromatriser för immunhistokemiska undersökningar (42–44). Vi använde också en musmodell av kemiskt inducerad karcinogenes i huden för att validera våra humana data (42, 45).

Betydelsen av matrixmetalloproteinaser-7 vid progression av kutan SCC

Matrixmetalloproteinaser (MMP) har del i homeostasen i olika vävnader och de är involverade i många fysiologiska processer, exempelvis proteolys av hudens extracellulära matris (46). Uppreglering av MMP har kunnat iakttagas i många olika cancertyper, bland annat kutan SCC (47, 48).

I färsta undersökningar har vi visat att uttrycket och produktionen av MMP-7 är förhöjd vid kutan SCC (43, 44). Det är intressant att uttrycket av MMP-7 var ännu mer uttalat vid den aggressiva typ av kutan SCC som förekommer vid recessiv dystrofisk epidermolysis bullosa (43). Immunhistokemiska undersökningar visade att förhöjt uttryck av MMP-7 kunde ses speciellt i tumörens invasiva kant vid kutan SCC (43).

Vi studerade också MMP-7:s mekaniska roll vid kutan SCC och kunde visa att MMP-7 kan aktivera en tillväxtfaktor som liknar heparinbindande epidermal tillväxtfaktor (HB-FGF) (44). I funktionella studier med cellkulturer minskade tillväxten av SCC-celler om aktiveringen av HB-EGF av MMP-7 inhiberades (44). Dessa resultat ger en mekanisk bakgrund för den föreslagna terapeutiska effekten av antagonister mot receptorer för epidermal tillväxtfaktor vid behandlingen av framskriden kutan SCC.

“Serine peptidase inhibitor clade A member 1” (serpinA1) – en ny biomarkör för progression av kutan SCC

Serinpeptidashämmare (serpiner) utgör den största och mest utspridda superfamiljen av peptidashämmare som har beskrivits hos människan (49, 50). Vi undersökte genuttrycksnivåerna för hela serpinfamiljen i cellinjer från kutan SCC jämfört med normala keratinocyter och fann att uttrycket av serpinA1, också känt som α 1-antitrypsin, var klart förhöjt (42). Det förhöjda uttrycket av serpinA1 korrelerade med de transformerade keratinocyternas benägenhet att utveckla tumörer (42). Dessutom korrelerade uttryck av serpinA1 i SCC-tumörceller in vivo med tumörprogression (38). För att ytterligare säkerställa att serpinA1 har en roll vid progressionen av kutan SCC använde vi en modell med kemiskt inducerad karcinogenes i musskinn som korrelerade med både uttryck av serpinA1 och progression av SCC (42). Våra resultat visar tydligt att serpinA1 kan användas som biomarkör för progression av kutan SCC.

Slutsatser

Trots att patienter med kutan SCC har bättre prognos än melanompatienter kommer kutan SCC att påverka patienternas liv och samhället allt mer i den närmaste framtiden, eftersom incidensen för sjukdomen ökar och befolkningen lever längre. För att förbättra den diagnostiska noggrannheten och för att kunna bedöma prognosen bättre behöver vi nya biomarkörer för progression av kutan SCC. Vi har funnit potentiella biomarkörer för detta ändamål, men det behövs mera forskning innan de kan användas i klinisk praxis. Eftersom kutan SCC inte är en enhetlig sjukdom utan en grupp heterogena tumörer, antar vi att en uppsättning av bio-

markörer behövs för att fatta kliniska beslut i framtiden – troligen kommer ingen enskild biomarkör att räcka till. Avslutningsvis bör man inte underskatta vikten av prevention. Som läkare måste vi tillsammans med andra yrkesverksamma inom hälso- och sjukvården föra en aktiv kampanj för att människor ska skydda sig mot UV-strålning.

Atte Kivisaari

Hudkliniken

Åbo universitetssjukhus

Forskningslaboratoriet MediCity

Åbo universitet

20521 Åbo

Veli-Matti Kähäri

Institutionen för hud- och könsjukdomar

Forskningslaboratoriet MediCity

Åbo universitet

Hudkliniken

Åbo universitetssjukhus

PB 52

20521 Åbo

veli-matti.kahari@utu.fi

Inga bindningar.

Tack

Forskningen har fått understöd från Finlands Akademi, Åbo universitetssjukhus, Sigrid Jusélius stiftelse, Cancerstiftelsen, Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association, Lounais-Suomen Syöpäyhdistys, Suomen ihotautilääkäriyhdistys, Suomen Lääketieteen säätiö, Orion-Farmoksen tutkimussäätiö, K. Albin Johanssons stiftelse och Suomen Dermatopatologiyhdistys.

Referenser

1. Alam M, Ratner D, Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2001;344:975–983.
2. Madan V, Lear JT, Szeimies RM, Non-melanoma skin cancer. *Lancet* 2010;375:673–685.
3. Weinberg AS, Ogle CA, Shim EK, Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: an update. *Dermatol Surg* 2007;33:885–899.
4. Lin JS, Eder M, Weinmann S, Zuber SP, Beil TL, Plaut D, Lutz K. Behavioral Counseling to Prevent Skin Cancer: Systematic Evidence Review to Update the 2003 U.S Preventive Task Force Recommendation. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Feb. Report No.: 11-05152-EF-1. [PMID: 21542545].
5. de Vries E, van de Poll-Franse LV, Louwman WJ, de Gruijl FR, Coebergh JW, Predictions of skin cancer incidence in the Netherlands up to 2015. *Br J Dermatol* 2005;152: 481–488.
6. Geller AC, Swetter SM, Reporting and registering nonmelanoma skin cancers: a compelling public health need. *Br J Dermatol* 2012;166:913–915.
7. Tinghög G, Carlsson P, Synnerstad I, Rosdahl I, Societal cost of skin cancer in Sweden in 2005. *Acta Derm Venereol* 2008;88: 467–73.
8. Berman B, Cohen DE, Amini S, What is the role of field-directed therapy in the treatment of actinic keratosis? Part 1: overview and investigational topical agents. *Cutis* 2012;89: 241–50.
9. Belkin D, Carucci JA, Mohs surgery for squamous cell carcinoma. *Dermatol Clin* 2011;29: 161–174, vii.
10. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:976–990.
11. Rogers HW, Weinstock MA, Harris AR, Hinckley MR, Feldman SR, Fleischer AB, Coldiron BM, Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006. *Arch Dermatol* 2010;146:283–287.
12. Cancer Council Australia, Skin cancer facts and figures. Available at: <http://www.cancer.org.au/cancersmartlifestyle/Sunsmart/Skincancerfactsandfigures.htm> (accessed Aug 2012).
13. International Agency for Research on Cancer, Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2008. *Globocan* 2008. Available at: <http://globocan.iarc.fr/> (accessed Aug 2012).
14. Finnish Cancer Registry <http://www-dep.iarc.fr/NORD-CAN/English/StatsFact.asp?cancer=300&country=246>, (accessed Sept 2012).
15. Morris S, Cox B, Bosanquet N, Cost of skin cancer in England. *Eur J Health Econ* 2009;10:267–273.
16. Guy GP, Ekwueme DU, Years of potential life lost and indirect costs of melanoma and non-melanoma skin cancer: a systematic review of the literature. *Pharmacoeconomics* 2011;29:863–874.
17. Bangash HK, Colegio OR, Management of non-melanoma skin cancer in immunocompromised solid organ transplant recipients. *Curr Treat Options Oncol* 2012;13:354–376.
18. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, Broeders N, del Marmol V, Chatelet V, Domp Martin A, Kessler M, Serra AL, Hofbauer GF, Pouteil-Noble C, Campistol JM, Kanitakis J, Roux AS, Decullier E, Dantal J, Group TS, Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med* 2012;367: 329–39.
19. Hoogendijk-van den Akker JM, Harden PN, Hoitsma AJ, Proby CM, Wolterbeek R, Bouwes Bavinck JN, de Fijter JW, Two-year randomized controlled prospective trial converting treatment of stable renal transplant recipients with cutaneous invasive squamous cell carcinomas to sirolimus. *J Clin Oncol* 2013; 31:1317–23.
20. Wisgerhof HC, Wolterbeek R, de Fijter JW, Willemze R, Bouwes Bavinck JN, Kidney transplant recipients with cutaneous squamous cell carcinoma have an increased risk of internal malignancy. *J Invest Dermatol* 2012;132:2176–83.
21. Lehmann P, Sun exposed skin disease. *Clin Dermatol* 2011;29:180–188.
22. Reed WB, College J, Francis MJ, Zachariae H, Mohs F, Sher MA, Sneddon IB, Epidermolysis bullosa dystrophica with epidermal neoplasms. *Arch Dermatol* 1974;110:894–902.
23. Preston DS, Stern RS, Nonmelanoma cancers of the skin. *N Engl J Med* 1992;327:1649–62.
24. Rütger TM, How different wavelengths of the ultraviolet spectrum contribute to skin carcinogenesis: the role of cellular damage responses. *J Invest Dermatol* 2007;127:2103–5.
25. Ridley AJ, Whiteside JR, McMillan TJ, Allinson SL, Cellular and sub-cellular responses to UVA in relation to carcinogenesis. *Int J Radiat Biol* 2009;85:177–195.
26. Greinert R, Volkmer B, Henning S, Breitbart EW, Greulich KO, Cardoso MC, Rapp A, UVA-induced DNA double-strand breaks result from the repair of clustered oxidative DNA damages. *Nucleic Acids Res* 2012.
27. Moyal DD, Fourtanier AM, Broad-spectrum sunscreens provide better protection from solar ultraviolet-simulated radiation and natural sunlight-induced immunosuppression in human beings. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:149–154.
28. Benjamin CL, Ananthaswamy HN, p53 and the pathogenesis of skin cancer. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007;224:241–248.
29. Brash DE, Roles of the transcription factor p53 in keratinocyte carcinomas. *Br J Dermatol* 2006;154 Suppl 1:8–10.
30. Ratushny V, Gober MD, Hick R, Ridky TW, Seykora JT, From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Invest* 2012;122: 464–472.

31. Feldman SR, Fleischer AB, Progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma revisited: clinical and treatment implications. *Cutis* 2011;87:201–207.
33. Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, Khan SG, Ueda T, Boyle J, Oh KS, Imoto K, Inui H, Moriwaki S, Emmert S, Pike KM, Raziuddin A, Plona TM, DiGiovanna JJ, Tucker MA, Kraemer KH, Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair. *J Med Genet* 2011;48:168–176.
34. Bastiaens MT, ter Huurne JA, Kielich C, Gruis NA, Westendorp RG, Vermeer BJ, Bavinck JN, Team LSCS, Melanocortin-1 receptor gene variants determine the risk of nonmelanoma skin cancer independently of fair skin and red hair. *Am J Hum Genet* 2001;68:884–894.
35. Parris CN, Jezzard S, Silver A, MacKie R, McGregor JM, Newbold RF, Telomerase activity in melanoma and non-melanoma skin cancer. *Br J Cancer* 1999;79:47–53.
36. Pacifico A, Goldberg LH, Peris K, Chimenti S, Leone G, Ananthaswamy HN, Loss of CDKN2A and p14ARF expression occurs frequently in human nonmelanoma skin cancers. *Br J Dermatol* 2008;158:291–297.
37. Wang NJ, Sanborn Z, Arnett KL, Bayston LJ, Liao W, Proby CM, Leigh IM, Collisson EA, Gordon PB, Jakkula L, Pennypacker S, Zou Y, Sharma M, North JP, Vemula SS, Mauro TM, Neuhaus IM, Leboit PE, Hur JS, Park K, Huh N, Kwok PY, Arron ST, Massion PP, Bale AE, Haussler D, Cleaver JE, Gray JW, Spellman PT, South AP, Aster JC, Blacklow SC, Cho RJ, Loss-of-function mutations in Notch receptors in cutaneous and lung squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:17761–6.
38. Heise R, Vetter-Kauczok CS, Skazik C, Czaja K, Marquardt Y, Lue H, Merk HF, Bernhagen J, Baron JM, Expression and Function of Macrophage Migration Inhibitory Factor in the Pathogenesis of UV-Induced Cutaneous Nonmelanoma Skin Cancer(†). *Photochem Photobiol* 2012;88:1157–64.
39. Königová R, Rychterová V, Marjolin's ulcer. *Acta Chir Plast* 2000;42: 91–94.
40. Novick M, Gard DA, Hardy SB, Spira M, Burn scar carcinoma: a review and analysis of 46 cases. *J Trauma* 1977;17:809–817.
41. Lohmann CM, Solomon AR, Clinicopathologic variants of cutaneous squamous cell carcinoma. *Adv Anat Pathol* 2001;8:27–36.
42. Farshchian M, Kivisaari A, Ala-Aho R, Riihilä P, Kallajoki M, Grénman R, Peltonen J, Pihlajaniemi T, Heljasvaara R, Kähäri VM, Serpin peptidase inhibitor clade A member 1 (SerpinA1) is a novel biomarker for progression of cutaneous squamous cell carcinoma. *Am J Pathol* 2011;179:1110–9.
43. Kivisaari A, Kallajoki M, Mirtti T, McGrath J, Bauer J, Weber F, Königová R, Sawamura D, Sato-Matsumura K, Shimizu H, Csikós M, Sinemus K, Beckert W, Kähäri V, Transformation-specific matrix metalloproteinases (MMP)-7 and MMP-13 are expressed by tumour cells in epidermolysis bullosa-associated squamous cell carcinomas. *Br J Dermatol* 2008;158:778–785.
44. Kivisaari AK, Kallajoki M, Ala-aho R, McGrath JA, Bauer JW, Königová R, Medvecz M, Beckert W, Grénman R, Kähäri VM, Matrix metalloproteinase-7 activates heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor in cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2010;163:726–735.
45. Brideau G, Mäkinen MJ, Elamaa H, Tu H, Nilsson G, Alitalo K, Pihlajaniemi T, Heljasvaara R, Endostatin overexpression inhibits lymphangiogenesis and lymph node metastasis in mice. *Cancer Res* 2007;67:11528–35.
46. Löffek S, Schilling O, Franzke CW, Series “matrix metalloproteinases in lung health and disease”: Biological role of matrix metalloproteinases: a critical balance. *Eur Respir J* 2011;38:191–208.
47. Ala-aho R, Kähäri VM, Collagenases in cancer. *Biochimie* 2005;87:273–286.
48. Kerkelä E, Saarialho-Kere U, Matrix metalloproteinases in tumor progression: focus on basal and squamous cell skin cancer. *Exp Dermatol* 2003;12 109–125.
49. Silverman GA, Bird PI, Carrell RW, Church FC, Coughlin PB, Gettins PG, Irving JA, Lomas DA, Luke CJ, Moyer RW, Pemberton PA, Remold-O'Donnell E, Salvesen GS, Travis J, Whisstock JC, The serpins are an expanding superfamily of structurally similar but functionally diverse proteins. Evolution, mechanism of inhibition, novel functions, and a revised nomenclature. *J Biol Chem* 2001;276: 33293–6.
50. Law RH, Zhang Q, McGowan S, Buckle AM, Silverman GA, Wong W, Rosado CJ, Langendorf CG, Pike RN, Bird PI, Whisstock JC, An overview of the serpin superfamily. *Genome Biol* 2006;7:216.

Summary

Molecular mechanisms of progression of cutaneous squamous cell carcinoma

The rising incidence and morbidity of nonmelanoma skin cancers (NMSC) creates a need for clinical prognostic biomarkers. Ultraviolet (UV) radiation, immunosuppression, and chronic skin ulcers are risk factors for cutaneous squamous cell carcinoma (SCC). Because of cumulative sun-exposure, cutaneous SCC is a disease of the elderly, but younger individuals are at risk after recreational sun-exposure. Although SCC is usually easy to diagnose and treat with surgical excision, it is responsible for some NMSC-related deaths. A subpopulation of cutaneous SCCs behave aggressively, i.e. grow rapidly and metastasize, but the underlying reasons for the aggressive progression of cutaneous SCC remain incompletely understood.