

Strategie molekularne w leczeniu raków skóry

Molecular strategies in the treatment of skin cancers

Adam Włodarkiewicz^{1,2}, Michał Sobjanek², Igor Michajłowski², Dariusz Nałęcz¹, Marcin Niekra¹, Dymitr Michajłowski¹

¹Katedra i Klinika Chirurgii Szczykowo-Twarzowej i Stomatologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. med. Adam Włodarkiewicz

²Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. med. Jadwiga Roszkiewicz

Przeł Dermatol 2012, 99, 120–124

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:
rak skóry, leczenie molekularnie ukierunkowane.

KEY WORDS:
skin cancers, molecularly guided treatment.

Nieczerniakowe nowotwory skóry (ang. *non-melanoma skin cancers* – NMSC) są najczęstszymi nowotworami złośliwymi u ludzi rasy kaukaskiej. Występuje stała tendencja wzrostowa zachorowań i chorobowości. Złotym standardem w leczeniu NMSC pozostaje postępowanie chirurgiczne. Poznanie molekularnych szlaków wzrostu, różnicowania, apoptozy komórek i inwazji otwiera perspektywy molekularnie ukierunkowanego leczenia raków skóry. Najlepiej poznanymi ścieżkami sygnałowymi są szlak receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor* – EGFR) i szlak *hedgehog*. W pracy przedstawiono przegląd mechanizmów obu szlaków sygnałowych oraz omówiono ich znaczenie w powstawaniu i leczeniu raków skóry. Z danych piśmiennictwa wynika, że EGFR odgrywa dużą rolę w kancerogenezie NMSC, a jego inhibitory mogą znaleźć zastosowanie w hamowaniu wzrostu zaawansowanych, nieoperacyjnych nowotworów. Zaburzenie szlaku *hedgehog* w związku z UVR-zależnymi mutacjami genu *PATCHED* może być istotną przyczyną nowotworzenia w NMSC.

ABSTRACT

Non-melanoma skin cancers (NMSC) are the most frequent malignant neoplasms in Caucasians, presenting constantly increasing frequency and morbidity. Surgical excision remains the gold standard in the treatment of NMSC. The discovery of molecular pathways of cell growth and differentiation, apoptosis and invasion enables the introduction of molecularly guided therapies of skin cancer. The most thoroughly investigated signalling pathways are the epidermal growth factor receptor (EGFR) pathway and *hedgehog* pathway. We present an overview of the mechanisms of both signalling pathways and their significance in the development and treatment of skin cancers. The data indicate that EGFR plays a significant role in skin carcinogenesis and its inhibitors may be potentially utilized in growth reduction of advanced tumors inappropriate for surgical treatment. Disturbance in the *hedgehog* pathway, attributed to UVR-dependent *PATCHED* gene mutations, plays an important role in the development of NMSC.

ADRES DO KORESPONDENCJI:
prof. dr hab. med.
Adam Włodarkiewicz
Katedra i Klinika Chirurgii
Szczykowo-Twarzowej
i Stomatologicznej
Gdańskiego Uniwersytetu
Medycznego
ul. Smoluchowskiego 17
80-214 Gdańsk
e-mail: wlodarkiewicz@interia.pl

WPROWADZENIE

Nieczerniakowe nowotwory skóry (ang. *non-melanoma skin cancers* – NMSC) są najczęstszymi nowotworami złośliwymi u ludzi rasy kaukaskiej. Występuje stała tendencja wzrostowa zachorowań i chorobowości [1, 2]. Złotym standardem w leczeniu NMSC jest postępowanie chirurgiczne, jednak poznanie molekularnych podstaw biologii komórek spowodowało nowe podejście do leczenia raków. Poszukiwanie zaburzeń molekularnych istotnych z punktu widzenia kancerogenezy, chociaż nadal przypomina szukanie igły w stogu siana, jest coraz bardziej systematyczne. Poznanie na poziomie molekularnym zmian i zależności zachodzących w komórkach nowotworowych daje szansę wdrożenia celowanego leczenia, którego perspektywy są coraz bliższe. Kilka lat po zakończeniu sekwencjonowania ludzkiego genomu podejmowane są próby sekwencjonowania genomu nowotworów złośliwych i utworzenia swoistego atlasu molekularnego nowotworów. Najbardziej zaawansowane próby mające szansę na zastosowanie w terapii NMSC w praktyce dotyczą badania szlaku sygnałowego receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor* – EGFR) i szlaku *sonic hedgehog* (Shh).

SZLAKI SYGNAŁOWE RECEPTORA NASKÓRKOWEGO CZYNNIKA WZROSTU

Receptor naskórkowego czynnika wzrostu, który jest przezbłonowym receptorem kinazy tyrozynowej, aktywuje wiele procesów biologicznych, takich jak apoptoza, różnicowanie, proliferacja, adhezja, inwazja, naprawa DNA i przeżycie komórek. Jest on również zaangażowany w proliferację komórek nowotworowych. Farmakologiczne zablokowanie EGFR może stanowić efektywną strategię hamowania wzrostu guza. Receptor naskórkowego czynnika wzrostu jest jednym z receptorów przezbłonowych kinazy tyrozynowej, znanych jako rodzina receptorów ErbB lub HER. Należą do nich: EGFR (HER1 lub ErbB1), ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER3) i ErbB4 (HER4) [3]. Receptor naskórkowego czynnika wzrostu jest glikoproteiną, która składa się z liganda pozakomórkowego, domeny przezbłonowej i domeny wewnątrzkomórkowej z aktywnością kinazy tyrozynowej. Jest on aktywowany, kiedy jego ligand zostanie związany z domeną zewnątrzkomórkową. Związanie to powoduje zmiany prowadzące do dimeryzacji z innym receptorem EGFR (homodimeryzacja) lub z innym członkiem rodziny EGFR (heterodimeryzacja). Po dimeryzacji receptora następuje aktywowanie białka wewnętrznego – kinazy tyrozynowej i autofosforylacja tyrozyny, co inicjuje kaskadę

śródkomórkowych sygnałów mitogennych i innych aktywności komórkowych [4, 5]. Głównym szlakiem sygnałowym ErbB wydaje się *Ras-Raf-mitogen-activated protein kinase pathway* (MAPK). Inną ważną drogą sygnałową EGFR jest kinaza fosfatidyloinozytolu 3 (ang. *phosphoinositide-3kinase* – PI3K) [6]. Po tych sygnałach mitogennych zachodzą w komórce liczne procesy biologiczne [7, 8].

W warunkach prawidłowych EGFR wykazuje ekspresję w skórze, przede wszystkim na niezróżnicowanych keratynocytach warstwy podstawnej naskórka, sebocytach i komórkach mieszków włosowych oraz na komórkach mięśni gładkich tętnic skórnych i komórkach mięśni przywłosnych [9]. Rodzina EGFR jest zaangażowana w rozwój różnych raków u ludzi. Nadmierną ekspresję EGFR obserwuje się w wielu nowotworach, w tym w 80–100% guzów głowy i szyi [10]. Wysoki poziom białka EGFR w guzach koreluje z agresywnością choroby, złym rokowaniem i złą odpowiedzią na leczenie, a ponadto odpowiada za rozwój oporności na środki cytotoksyczne [11]. Wyjaśnienie znaczenia ErbB w biologii raka podstawnokomórkowego (ang. *basal cell carcinoma* – BCC) i kolczystokomórkowego (ang. *squamous cell carcinoma* – SCC) wymaga dalszych badań.

Ekspresję członków rodziny ErbB w NMSC określa się najczęściej immunohistochemicznie. Specyficzną fluorescencją EGFR wykazano w około 50% BCC i w 100% SCC [12]. Wykazano także silne świecenie z przeciwciałami przeciw EGFR we wszystkich BCC i słabe barwienie ErbB2 w 1/3 BCC. W tym samym badaniu reakcja EGFR i ErbB2 była w prawie wszystkich SCC wybitnie dodatnia [13].

Groves i wsp. [14] badali ekspresję EGFR w łagodnych i złośliwych guzach naskórkowych, stosując przeciwciała monoklonalne skierowane przeciw zewnątrz- i wewnątrzkomórkowej domenie receptora. W guzach łagodnych wykazano uporządkowaną ekspresję EGFR, w złośliwych utratę barwienia błony komórkowej i akumulację wewnątrzkomórkową receptora. Prawdopodobnie w rozwoju złośliwych guzów dysregulacja EGFR jest bardziej istotna niż obecność patologicznych form receptorów naskórkowych. Badania Krähna i wsp. [15] miały na celu identyfikację EGFR w skórze niezmienionej oraz w BCC i SCC metodą reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (ang. *real-time polymerase chain reaction* – RT-PCR). W badaniach wykazano, że HER2 były obecne we wszystkich próbkach, HER4 nie było w żadnych, natomiast EGFR i HER3 obserwowano głównie w BCC i SCC. Koekspresja EGFR, HER2 i HER3 może być związana ze złośliwym fenotypem. Stwierdza się ją głównie w BCC i SCC oraz jej brak w skórze niezmienionej. Konieczne wydają się dalsze badania dotyczące identyfikacji i roli EGFR w BCC i SCC [15].

Obecnie można wyróżnić dwa odrębne farmakologiczne podejścia do wykorzystania zahamowania funkcji EGFR w leczeniu raków:

- neutralizacja EGFR przeciwciałami monoklonalnymi (cetuksymab, panitumumab, matuzumab),
- zastosowanie gefitinibu i erlotinibu – drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase inhibitors* – TKI).

Przeciwciała monoklonalne anty-EGFR wiążą się z jego domeną zewnątrzkomórkową, co powoduje stan nieaktywny. Przeciwciała są specyficzne i blokując region wiążący ligand, uniemożliwiają aktywację kinazy tyrozynowej. Mają one również potencjał do wyzwolenia odpowiedzi immunologicznej. Drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy konkurują odwracalnie lub nieodwracalnie z adenozy-5'-trójfosforanem. Wiążąc się ze śródkomórkową domeną EGFR o aktywności kinazy tyrozynowej, hamują autofosforylację EGFR i powodują osłabienie drogi sygnałowej. Ponadto drobnocząsteczkowe TKI mogą blokować różne receptory wzrostowe kinazy tyrozynowej, w tym innych członków rodziny EGFR lub receptor czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor* – VEGF). Jest możliwa i została opisana wrodzona lub nabyta oporność na inhibitory EGFR, która ogranicza zastosowanie tych leków w terapii. Może to być związane z wrodzoną, konstytutywną aktywacją i osłabieniem mediatorów innych receptorów kinazy tyrozynowej [16].

Cetuksymab jest jednym z najlepiej przebadanych przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciw EGFR. Amerykańska Agencja do spraw Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration* – FDA) wprowadziła go do leczenia SCC głowy i szyi oraz raków jelita grubego włącznie z tymi, które nie odpowiadają na chemioterapię.

Cetuksymab jest chimerycznym białkiem monoklonalnym IgG1, które po związaniu z EGFR hamuje progresję cyklu komórkowego w fazie G0/G1, zwiększa ekspresję regulatora cyklu komórkowego p27KIP1 i powoduje apoptozę przez podwyższenie ekspresji białek proapoptotycznych (Bax i kaspaz) lub przez inaktywację białek antyapoptotycznych, takich jak bcl-2. Może on również hamować produkcję VEGF, IL-8 i zasadowego czynnika wzrostu fibroblastów (ang. *basic fibroblast growth factor* – FGF) z następczym zmniejszeniem angiogenezy [17, 18]. Badania fazy I i II wykazały bezpieczeństwo cetuksymabu – samego lub w połączeniu z chemioterapią cytotoksyczną – w leczeniu przerzutowego SCC głowy i szyi oraz raka jelita grubego i raka drobnokomórkowego płuc. Cetuksymab był lepiej tolerowany w monoterapii [19].

Pierwszy przypadek skutecznego leczenia zaawansowanego SCC skóry cetuksymabem z następczą opornością na lek przedstawili w 2007 roku Suen

i wsp. [20]. Vano-Galvan i wsp. [21] przedstawili inny przypadek dobrego efektu zastosowania cetuksymabu u chorego z nieoperacyjną wznową miejscową i przerzutami SCC. W 6-miesięcznej obserwacji pacjent był wolny od choroby. Arnold i wsp. [22] opisali pacjenta z dystroficzną postacią *epidermolysis bullosa* i przerzutowym SCC, którego wyleczono cetuksymabem. Lek ten był również stosowany łącznie z inhibitorami cyklooksygenazy-2 w leczeniu zaawansowanych skórnych SCC [23]. Wzrost produkcji prostaglandyn stymuluje fosforylację EGFR i otwiera ścieżkę sygnałową MAPK.

Przeciwciała monoklonalne anty-EGFR zyskują w ostatnim czasie znaczne zainteresowanie dermatologów w związku z ich zastosowaniem w leczeniu nieoperacyjnych NMSC. Chorych ze skrajnie zaawansowanymi HER1+/NMSC, którzy nie są dobrymi kandydatami do chirurgii lub innego leczenia paliatywnego, FDA włącza obecnie do programów leczenia cetuksymabem [23].

Panitumumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG2 skierowanym bezpośrednio przeciw EGFR. Wiąże się on z EGFR i blokuje działanie EGF, a także TGF- α , hamując EGF-zależną aktywację komórek nowotworowych i ich proliferację. Panitumumab hamuje cykl komórkowy w fazie G0/G1 w sposób podobny do cetuksymabu [24]. Lek ten nie był stosowany u pacjentów z NMSC. Podobnie matuzumab, skuteczny w raku głowy i szyi, nie był dotychczas stosowany w leczeniu NMSC [25].

Inhibitory kinazy tyrozynowej są syntetycznymi cząsteczkami, które wchodzi w interakcję ze śródkomórkową domeną kinazy tyrozynowej wielu receptorów, łącznie z EGFR. Hamują one fosforylację receptora przez konkurowanie ze śródkomórkowym miejscem wiązania Mg-ATP [26]. **Gefitinib** i **erlotinib** hamują aktywację i fosforylację EGFR śródkomórkowo w sposób podobny do przeciwciał monoklonalnych, co prowadzi do zahamowania cyklu komórkowego lub apoptozy. Ich dokładna rola przeciwnowotworowa nie jest znana, ale uważa się, że zatrzymują one cykl komórkowy w fazie G1 [27]. Chociaż kliniczna użyteczność gefitinibu była szeroko badana w guzach trzewnych, jego rola w leczeniu NMSC nadal wymaga wyjaśnienia. **Lapatinib** jest również znany ze znacznego działania przeciwnowotworowego. Lek jest odwracalnym antagonistą ErbB1 i ErbB2, a jego nieselektywność może powodować większe spektrum działania na nowotwory [28]. **Kanertinib** jest natomiast nieodwracalnym i nieselektywnym inhibitorem EGFR, co również poszerza jego działanie przeciwnowotworowe. Lek powoduje gwałtowną, nieodwracalną inhibicję wszystkich rodzajów EGFR. Wykazuje aktywność przeciwko ErbB1 i ErbB2, a także ErbB3 i ErbB4, ale nie wpływa na inne kinazy tyrozynowe.

Jego rola w leczeniu SCC związana z powinowactwem do ErbB3 jest dopiero wstępnie oceniana. Wiadomo, że SCC i BCC są silnie ErbB3-dodatnie, co czyni kanertinib dobrym kandydatem do leczenia raków skóry [29].

Dobór chorych do leczenia inhibitorami EGFR pozostaje dużym wyzwaniem. W odróżnieniu od użycia herceptyny w raku piersi, w którym związek pomiędzy nadmierną ekspresją ErbB2 i odpowiedzią na leczenie jest relatywnie jasny, analogiczny związek pomiędzy ekspresją EGFR a reakcją na jego inhibitory nie jest taki prosty, co prawdopodobnie wynika ze złożoności szlaku sygnałowego Erb. Dla chorych z nowotworami, w których droga sygnałowa EGFR jest główną drogą progresji guza, inhibitory EGFR będą stanowiły znaczącą wartość, ale w przypadku nowotworów, w których droga sygnałowa EGFR jest jedną z wielu patologicznych dróg molekularnych wzrostu, nie będą one miały znaczenia.

SZLAK SONIC HEDGEHOG

Obecnie w NMSC szeroko badane są mutacje wywoływane promieniowaniem ultrafioletowym. Najlepiej poznano mutacje genu supresorowego p53 [30]. W wielu NMSC stwierdza się także mutacje genu ras (protoonkogenu) i genu supresorowego PATCHED [31]. Od genu PATCHED odpowiedzialnego za morfogenezę, czyli prawidłowy rozwój embrionalny, między innymi różnicowanie ektodermy [32, 33], zależy szlak przekazywania sygnałów *sonic hedgehog* (Shh). Gen PATCHED jest również odpowiedzialny za regulację proliferacji komórek. Niektóre z nowotworów złośliwych, w tym BCC, mogą być związane z mutacjami inaktywującymi białka PATCHED. Połączenie białka Shh z białkiem SMO (ang. "smoothened" transmembrane proteins) i jego aktywowanie w ten sposób powoduje rozszczepienie w cytoplazmie białek gliadynowych (GLI) i ich przechodzenie we fragmentach do jądra komórkowego, czego wynikiem jest kontrolowana proliferacja. W warunkach patologicznych białko GLI nie ulega rozszczepieniu i w całości przedostaje się do jądra, powodując ciągłą proliferację [31, 34].

Historia odkrycia szlaku *hedgehog* wiąże się z odkryciem alkaloidu roślinnego cyklopaminy o budowie zbliżonej do hormonów steroidowych, blokującego jedno z istotnych białek w tej ścieżce sygnałowej. Cyklopamina hamuje białko SMO i dalej białko GLI, które jest czynnikiem transkrypcyjnym włączającym ekspresję określonych genów, które są wyłączone w życiu pozapłodowym, a ponownie włączone mogą być przyczyną nowotworzenia. Stosowanie cyklopaminy u zwierząt może prowadzić do całkowitej regresji nowotworu, jednak lek ten nie nadaje się do stosowania w praktyce, ponieważ jest

pochodną roślinną trudną do syntezy chemicznej i zbyt toksyczną w stosunku do innych białek z powodu mało wybiórczego efektu.

Możliwość syntetyzowania małych cząsteczek hamujących określone białka otworzyła drogę do tworzenia doustnych leków, które są ich inhibitorami. Przykładem jest preparat GDC-0449, który jest inhibitorem białka SMO o bardzo dużej aktywności w tych nowotworach złośliwych, w których jest zaangażowana ścieżka sygnałowa *sonic hedgehog*. Inhibitor białka SMO okazał się bardzo aktywnym lekiem w zaawansowanych, nieoperacyjnych postaciach BCC [35, 36]. Bardzo dobra odpowiedź kliniczna, stosunkowo niewielkie działania niepożądane i długi czas utrzymywania się tej odpowiedzi typują GDC-0449 na kandydata do szerszych prób klinicznych.

Podsumowując – poznanie molekularnych podstaw cyklu komórkowego, różnicowania się komórek i ich wzajemnego komunikowania się szlakami sygnałowymi może się przyczynić do stosowania celowanych metod leczenia i wpłynąć na nowe spojrzenie na klasyczne, zabiegowe postępowanie w rakach skóry.

Piśmiennictwo

1. Greenlee R.T., Hill-Harmon M.B., Murray T., Thun M.: Cancer statistics, 2001. CA Cancer J Clin 2001, 51, 15-36.
2. Weinstock M.A.: The epidemic of squamous cell carcinoma. JAMA 1989, 262, 2138-2140.
3. Mendelsohn J., Baselga J.: Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. J Clin Oncol 2003, 21, 2787-2799.
4. Ogiso H., Ishitani R., Nureki O., Fukai S., Yamanaka M., Kim J.H. i inni: Crystal structure of the complex of human epidermal growth factor and receptor extracellular domains. Cell 2002, 110, 775-787.
5. Wells A.: EGF receptor. Int J Biochem Cell Biol 1999, 31, 637-643.
6. Vivanco I., Sawyers C.L.: The phosphatidylinositol 3-kinase AKT pathway in human cancer. Nat Rev Cancer 2002, 2, 489-501.
7. Alroy I., Yarden Y.: The ErbB signaling network in embryogenesis and oncogenesis: signal diversification through combinatorial ligand-receptor interactions. FEBS Lett 1997, 410, 83-86.
8. Burgering B.M., Coffey P.J.: Protein kinase B (c-Akt) in phosphatidylinositol-3-OH kinase signal transduction. Nature 1995, 376, 599-602.
9. Gullick W.J., Hughes C.M., Mellon K., Neal D.E., Lemoine N.R.: Immunohistochemical detection of the epidermal growth factor receptor in paraffin-embedded human tissues. J Pathol 1991, 164, 285-289.
10. Herbst R.S., Shin D.M.: Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor-positive tumors: a new paradigm for cancer therapy. Cancer 2002, 94, 1593-1611.
11. Brabender J., Danenberg K.D., Metzger R., Schneider P.M., Park J., Salonga D. i inni: Epidermal growth factor receptor and HER2-neu mRNA expression in non-small cell lung cancer is correlated with survival. Clin Cancer Res 2001, 7, 1850-1855.
12. Bauknecht T., Gross G., Hagedorn M.: Epidermal growth factor receptors in different skin tumors. Dermatologica 1985, 171, 16-20.

13. Liu B., Zhang H., Li S., Chen W., Li R.: The expression of c-erbB-1 and c-erbB-2 oncogenes in basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of skin. *Chin Med Sci J* 1996, 11, 106-109.
14. Groves R.W., Allen M.H., MacDonald D.M.: Abnormal expression of epidermal growth factor receptor in cutaneous epithelial tumours. *J Cutan Pathol* 1992, 19, 66-72.
15. Krähn G., Leiter U., Kaskel P., Udart M., Utikal J., Bezold G. i inni: Coexpression patterns of EGFR, HER2, HER3 and HER4 in non-melanoma skin cancer. *Eur J Cancer* 2001, 37, 251-259.
16. Bianco R., Damiano V., Gelardi T., Daniele G., Ciardiello F., Tortora G.: Rational combination of targeted therapies as a strategy to overcome the mechanisms of resistance to inhibitors of EGFR signaling. *Curr Pharm Des* 2007, 13, 3358-3367.
17. Gingras A.C., Kennedy S.G., O'Leary M.A., Sonenberg N., Hay N.: 4E-BP1, a repressor of mRNA translation, is phosphorylated and inactivated by the Akt(PKB) signaling pathway. *Genes Dev* 1998, 12, 502-513.
18. Perrotte P., Matsumoto T., Inoue K., Kuniyasu H., Eve B.Y., Hicklin D.J. i inni: Anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 inhibits angiogenesis in human transitional cell carcinoma growing orthotopically in nude mice. *Clin Cancer Res* 1999, 5, 257-265.
19. Herbst R.S., Arquette M., Shin D.M., Dicke K., Vokes E.E., Azarnia N. i inni: Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005, 23, 5578-5587.
20. Suen J.K., Bressler L., Shord S.S., Warso M., Villano J.L.: Cutaneous squamous cell carcinoma responding serially to single-agent cetuximab. *Anticancer Drugs* 2007, 18, 827-829.
21. Vano-Galvan S., Ríos-Buceta L., Ma D.L., Fernández-Chacón C., Viera J.C., Jaén P.: Cetuximab-induced hypertrichosis of the scalp and eyelashes. *J Am Acad Dermatol* 2010, 62, 531-533.
22. Arnold A.W., Bruckner-Tuderman L., Zuger C., Itin P.H.: Cetuximab therapy of metastizing cutaneous squamous cell carcinoma in a patient with severe recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Dermatology* 2009, 219, 80-83.
23. Jalili A., Pinc A., Pieczkowski F., Karlhofer F.M., Stingl G., Wagner S.N.: Combination of an EGFR blocker and a COX-2 inhibitor for the treatment of advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008, 6, 1066-1069.
24. Yang X.D., Jia X.C., Corvalan J.R., Wang P., Davis C.G.: Development of ABX-EGF, a fully human anti-EGF receptor monoclonal antibody, for cancer therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001, 38, 17-23.
25. Seidman M.V., Burris H.A., Matulonis U., Hall J.B., Armstrong D.K., Speyer J. i inni: A phase II trial of EMD72000 (matuzumab), a humanized anti-EGFR monoclonal antibody, in patients with platinum-resistant ovarian and primary peritoneal malignancies. *Gynecol Oncol* 2007, 104, 727-731.
26. Ranson M.: Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Br J Cancer* 2004, 90, 2250-2255.
27. Ciardiello F., Bianco R., Caputo R., Damiano V., Troiani T. i inni: Antitumor activity of ZD6474, a vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in human cancer cells with acquired resistance to anti-epidermal growth factor receptor therapy. *Clin Cancer Res* 2004, 10, 784-793.
28. Xia W., Liu L.H., Ho P., Spector N.L.: Truncated ErbB2 receptor (p95ErbB2) is regulated by heregulin through heterodimer formation with ErbB3 yet remains sensitive to the dual EGFR/ErbB2 kinase inhibitor GW572016. *Oncogene* 2004, 23, 646-653.
29. Thomas S.M., Grandis J.R.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of EGFR inhibitors under clinical investigation. *Cancer Treat Rev* 2004, 30, 255-268.
30. Ansarin H., Daliri M., Soltani-Arabshahi R.: Expression of p53 in aggressive and non-aggressive histologic variants of basal cell carcinoma. *Eur J Dermatol* 2006, 16, 543-547.
31. Lesiak A., Sysa-Jędrzejowska A., Narbutt J.: Rola ścieżki przekazywania sygnału sonic hedgehog w procesie skórnej kancerogenezy. *Pol Merk Lek* 2010, 29, 141-143.
32. Cohen M.M. Jr.: The hedgehog signaling network. *Am J Med Genet A* 2003, 123A, 5-28.
33. Frank-Kamenetsky M., Zhang X.M., Bottega S., Guicherit O., Wichterle H., Dudek H. i inni: Small-molecule modulators of hedgehog signaling: identification and characterization of smoothed agonists and antagonists. *J Biol* 2002, 1, 10.
34. Tilli C.M., Van Steensel M.A., Krekels G.A., Neumann H.A., Ramaekers F.C.: Molecular aetiology and pathogenesis of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2005, 152, 1108-1124.
35. Von Hoff D.D., LoRusso P.M., Rudin C.M., Reddy J.C., Yauch R.L., Tibes R. i inni: Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2009, 361, 1164-1172.
36. Walterhouse D.O., Lamm M.L., Villavicencio E., Iannaccone P.M.: Emerging roles for hedgehog-patched-Gli signal transduction in reproduction. *Biol Reprod* 2003, 69, 8-14.

Otrzymano: 23 III 2012 r.

Zaakceptowano: 3 IV 2012 r.