

Carcinoma espino e basocelular etiologia e patogênese

The aetiology and pathogenesis of squamous and basal cell carcinoma

R. Oliveira Soares*

Resumo

O carcinoma basocelular (CBC) é a neoplasia maligna mais comum no Homem. O carcinoma espinocelular (CEC), também frequente, tem um comportamento biológico mais agressivo. A radiação ultravioleta (RUV) é, do ponto de vista epidemiológico, o mais importante factor extrínseco na carcinogénese do CEC e CBC no Homem. Doentes de fotótipos baixos têm maior incidência destas neoplasias, que surgem sobretudo em áreas expostas. A exposição solar na infância pode ser importante. Experimentalmente está confirmado o potencial carcinogénico da RUV. Outros tipos de radiação, substâncias químicas e vírus também podem estar implicados na etiopatogénese destas neoplasias, que se encontra longe de completamente esclarecida. Não parece haver um mecanismo único responsável pela transformação de um queratinócito normal diferenciado numa célula maligna com potencial de invadir e metastizar, e a forma como essa transformação ocorre é, em grande parte, desconhecida.

Palavras chave: carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, etiopatogénese, radiação ultravioleta

Abstract

Basal cell carcinoma (BCC) is the most frequently encountered human malignant tumour. Squamous cell carcinoma (SCC), also common, has a more aggressive biological behaviour. Ultraviolet radiation (UR) is the most important epidemiological carcinogenic factor in the evolution of BCC and SCC. Low phototype pa-

tients have a higher incidence of these tumours, which occur, mainly in exposed areas. Childhood sun exposition could be important. The carcinogenic potential of UR is experimentally confirmed. Other kinds of radiation, chemical substances and viruses could also be implicated in the aetiopathogenesis. These associations are not yet fully understood. There does not seem to exist a sole mechanism which causes a normally differentiated keratinocyte to transform into a malignant cell, with the potential for local invasion and distant metastases. The way this change occurs still remains almost unknown.

Key words: Basal cell carcinoma, Squamous cell carcinoma, aetiopathogenesis, ultraviolet radiation

Introdução

O carcinoma basocelular (CBC) é a neoplasia maligna mais comum no Homem. Apesar de habitualmente não metastizar, é capaz de invadir localmente de forma extensa, criando um significativo prejuízo cosmético e funcional, e mesmo levar à morte. O carcinoma espinocelular (CEC), quatro vezes menos frequente, tem um comportamento biológico mais agressivo e é menos dependente do epitélio que o origina.

O que hoje sabemos acerca destas neoplasias advém de estudos epidemiológicos e tem suporte na experimentação animal e nalguns casos em investigação em pele humana.

Os factores implicados na etiologia podem, de forma útil, ser classificados em extrínsecos e intrínsecos. Entre os primeiros, a radiação ultravioleta parece desempenhar um papel importante. Outros tipos de radiação, substâncias químicas e vírus também podem, nalguns casos, ser desencadeantes.

A patogénese destas neoplasias é complexa e não está completamente compreendida, mas parece depender da conjugação de vários acontecimentos independentes em cada célula.

Etiologia Factores extrínsecos

Radiação ultravioleta. A radiação ultravioleta (RUV) é, do ponto de vista epidemiológico, o mais importante factor extrínseco na carcinogénese do CEC e CBC no Homem.

A pele é um meio não homogéneo e complexo no aspecto óptico, pelo que é difícil prever o seu comportamento com rigor quando sobre ela incide um feixe de radiação não ionizante¹. No entanto, os dados

*Interno do Internato Complementar de Dermatologia
Clínica Dermatológica Universitária, Hospital Santa Maria, Lisboa

Recebido para publicação a 19.06.97

que estabelecem uma relação entre o CBC e CEC e esta radiação são de peso e variados, quer de natureza epidemiológica quer experimental.

Para indivíduos de um mesmo fotótipo, a incidência destas neoplasias aumenta à medida que diminui a distância ao equador². As áreas expostas — cabeça, pescoço, dorso das mãos — são as mais atingidas³. A história de exposição, profissional ou não, correlaciona-se com aumento de incidência⁴. Os indivíduos de fotótipos 1 e 2, menos protegidos por possuírem menos melanina, são mais atingidos por estas neoplasias^{5,6}. Paradoxalmente, alguns estudos isolados, sobretudo na Austrália, mostram incidência importante de CBC em áreas menos expostas⁷, o que indicia que existem CBC não relacionados com a exposição solar. Dados epidemiológicos recentes consideram mais determinante a exposição na infância e a que ocorreu nos últimos dez anos⁸.

A experimentação animal mostrou que a RUVB é carcinogénica de per si⁹ e que a RUVA não só potencia a RUVB como também pode ela mesma ser carcinogénica¹⁰. No entanto, enquanto no que respeita ao CEC parece haver uma relação linear com a dose, no caso do CBC existe um efeito de saturação de dose¹¹. É neste aspecto interessante o facto de a ratazana com baixas doses desenvolver CBC e com altas CEC.

No rato, a RUVB diminui o número de células de Langerhans e aumenta o de células T supressoras¹², determina menor rejeição de transplantes e maior incidência de neoplasias¹³. O mesmo é verdade para a RUVA em alta dose ou associada a fotoactivos.

No Homem, a RUVB lesa a célula de Langerhans¹⁴ e reduz a capacidade de sensibilização ao dinitroclorobenzeno¹⁵.

Doentes sujeitos a PUVA (psoralen seguido de RUVA) nos E.U.A. têm maior incidência de CBC e CEC¹⁶, chegando a ser trinta vezes maior que em doentes não expostos em algumas áreas, como os genitais, mas o mesmo não é válido para a Europa. Não será alheio a este facto a diferente forma de aplicar esta terapêutica — maior tempo entre as sessões nos E.U.A. — especulando-se que este facto limite a eliminação de células com DNA alterado, ao viabilizar, através de reparação, células que de outro modo seriam eliminadas. A maior dose cumulativa total é outra possível explicação.

Radiação ionizante (X, gama, grenz). Epidemiologicamente menos importante que a RUV, esta radiação pode afectar grupos restritos de doentes ou de profissionais de várias áreas, entre as quais a Medicina. A radiação X, desde os trabalhos de

Friber no início do século, é tida como factor etiológico dos CBC e CEC. Sabemos hoje que a dose cumulativa total é o factor decisivo¹⁷. O período de latência varia de seis a trinta anos¹⁸, correspondendo os períodos mais curtos a indivíduos irradiados durante a infância por meningoblastoma. A exposição a outras radiações ionizantes (gama, grenz, etc.), embora rara, também pode precipitar estas neoplasias.

Vírus. A associação entre algumas neoplasias humanas e alguns vírus (HB, EB, HTLV, VIH, HPV) está bem documentada¹⁹. Existe associação entre os vírus do Papiloma Humano 16 e 18 e o CEC do cérvix, do pénis, e péri-ungueal²⁰, e tem sido referida para outros tipos de HPV de forma menos consensual²¹. Nos restantes CEC não há dados convincentes²².

Não existe associação entre vírus e CBC.

Substâncias químicas. A relação entre uma substância química e uma neoplasia foi pela primeira vez estabelecida por Sir Percivall Pott no século XVIII, ao apontar maior incidência de CEC do escroto nos limpa-chaminés de Londres devido a alguma substância contida na fuligem²³. A referida substância engloba-se num grupo de importantes carcinogéneos químicos — os hidrocarbonetos — aos quais estão expostos alguns profissionais que manipulam alcatrão e óleos de corte.

Tal como os hidrocarbonetos, a grande maioria de carcinogéneos associa-se a CEC, mas não a CBC. Excepção a esta regra constituem, na carcinogénese experimental na ratazana, a antramina e o 3-metilcolantreno e, no Homem, o arsénico, apontado há mais de um século por Hutchinson como possível carcinogénico e com associação documentada com CBC e CEC²⁴, que se sabe hoje ser dose-dependente²⁵. É curioso o facto de durante muito tempo se ter utilizado esta substância em Dermatologia (solução de Fowler).

O tabaco, quer fumado quer mascado, está associado ao CEC do lábio e cavidade oral²⁶, isto cingindo-nos apenas à Dermatologia.

Vários fármacos tem sido implicados na carcinogénese experimental do CEC, quer por via tópica (ex: mostardas nitrogenadas) quer sistémica (ex: corticosteróides).

Factores intrínsecos

Idade, sexo e fotótipo. Idade avançada, sexo masculino, pele clara, que sofre queimadura solar fácil sem pigmentar, cabelo loiro ou ruivo e olhos azuis são atributos na literatura frequentemente relacionados com maior incidência de CBC e CEC^{5,6}.

Genodermatoses. Xeroderma pigmentosum —

Os doentes com esta rara dermatose autossômica recessiva têm uma alteração enzimática no sistema reparador do ADN. Como mais à frente se explicará, existe também disfunção do sistema imunitário. Cerca de 42% destes doentes até os vinte anos desenvolvem um ou mais CEC ou CBC, chegando a ser o aumento de incidência de CEC de 4800 vezes²⁷. A idade média de início é oito anos e 97% das neoplasias ocorrem em regiões expostas²⁸, bem acima dos 80% na população em geral, o que realça o importante papel da RUV na gênese das neoplasias destes doentes.

Albinismo oculocutâneo — Também autossômica recessiva, esta condição evidencia o papel protector da melanina, já que estes doentes, com um sistema enzimático de síntese da melanina deficitário, têm número elevado de CEC com início precoce²⁷.

Imunossupressão. Pensa-se que desempenha um papel importante relativamente ao CEC e apenas um papel modesto relativamente ao CBC. O conhecimento do papel da imunossupressão nas neoplasias cutâneas no Homem advém, em grande parte, de trabalhos em transplantados renais. Assim, pode dizer-se com segurança que existe relação entre imunossupressão com azatioprina associada a corticosteróide e maior incidência de CEC²⁹. Se se tratar de ciclosporina, os dados são menos lineares e existe controvérsia³⁰. O primeiro CEC surge em média 3 a 7 anos após o transplante, ocorre geralmente em regiões expostas, tem um carácter biológico agressivo e habitualmente não é único³¹. A relação CEC:CBC é de 4:1³², o que representa inversão da frequência relativa habitual.

Na artrite reumatóide e na doença inflamatória intestinal existe um aumento discreto de incidência de CEC — até cinco vezes³³.

Na leucemia linfática crónica o CEC surge uma a duas décadas antes da idade média habitual e é mais agressivo³⁴.

No síndrome de imunodeficiência adquirida humana não está claramente demonstrada associação³⁵.

Patologia cutânea preexistente. O desenvolvimento de CEC sobre cicatrizes de queimaduras³⁶ ou após dermatoses que determinam fibrose³⁷ é um facto bem documentado. O mesmo sucede, apesar de ser um fenómeno mais raro, a partir da inflamação crónica em áreas de ulceração, trajectos fistulosos e dermatoses inflamatórias³⁸.

A queratose actínica (Q.A.) é a mais frequente condição pré-maligna no homem, apesar do baixo risco de transformação em CEC. Calcula-se em 12%

o risco de um indivíduo com múltiplas Q.A. vir a desenvolver em algum momento CEC³⁹. O número destas lesões é um bom marcador da RUV cumulativa para indivíduos de fotótipos baixos⁴⁰.

Na papulose bowenóide, em que existe associação a HPV e cuja histologia lembra a doença de Bowen, o risco de CEC é baixo, mas está bem documentado. Eritroplasia de Queyrat e doença de Bowen constituem, como é sabido, CEC "in situ".

O nevo organóide é um terreno predisponente para CBC e syringocystadenoma papilífero, e mais raramente para keratoacantoma, CEC e carcinoma apócrino⁴¹.

A epiderme que reveste o dermatofibroma é tipicamente acantótica, com um aumento do componente basalóide. Hiperplasia basalóide, "CBC-like" ou CBC podem ser encontrados em 2 a 8% dos casos⁴². Tem sido sugerido que estas alterações possam surgir em resposta a um mediador produzido pelas células desta neoplasia. Alguns autores relacionaram o aumento de actividade aminopeptidase⁴³, a distância à epiderme⁴⁴ e a expressão queratínica anormal⁴⁵ com o aparecimento das alterações citadas. Outros não subscrevem estas observações.

As pápulas do raro síndrome de nevo basalóide unilateral com comedões exibem com frequência hiperplasia basalóide e, por vezes, CBC⁴⁶.

O síndrome de CBC nevóide, rara condição de transmissão autossômica dominante, penetrância completa e expressividade variável, em que 60% dos pacientes correspondem a mutações de novo, inclui múltiplos CBC, pequenas pápulas palmoplantares e alterações ósseas e odontogénicas. Estes doentes são altamente sensíveis à RUV e desenvolvem CBC antes dos 20 anos⁴⁷. Parece existir um possível gene supressor no cromossoma 9, cuja inactivação seria responsável pelo síndrome⁴⁸.

No síndrome de Bazex — atrofodermia folicular, múltiplos CBC, hipotricose e hipo-hidrose — de transmissão dominante os doentes desenvolvem CBC a partir dos 12 anos, sobretudo na face⁴⁹.

Patogénese

O que hoje se sabe sobre a patogénese de CBC e CEC não cabe nestas linhas. Apesar disso, deixar-se-ão alguns apontamentos breves.

O modelo de carcinogénese que aceitamos como aproximação possível à realidade tem por base a experimentação animal, não permitindo generalizações. A indução de neoplasias epidérmicas por estímulos químicos, físicos e virais tem sido extensamente estudada. Deve dizer-se que diferentes

espécies de laboratório desenvolvem diferentes neoplasias quando submetidas aos mesmos estímulos. Por exemplo, é possível obter CBC por carcinogênese química a baixa dose na ratazana, mas não no rato, que como neoplasia maligna epidérmica desenvolve apenas o CEC. Não existe queratose actínica no rato, constituindo o papiloma e o keratoacantoma a grande maioria das neoplasias cutâneas benignas.

Numa abordagem lógica sequencial, podemos encontrar quatro processos determinantes na gênese das neoplasias cutâneas de origem epidérmica: susceptibilidade individual, pressão ambiental levando a alterações do DNA em excesso (RUV, HPV, química), incapacidade de reparar DNA e, finalmente, deficiente eliminação de células com DNA aberrante.

Susceptibilidade individual

Estas neoplasias ocorrem com mais frequência em indivíduos de sexo masculino, idosos, e de fotótipos 1 e 2^{5,6}. Como atrás se viu, múltiplas doenças e síndromes podem determinar um aumento de risco individual.

Pressão ambiental levando a alterações do DNA em excesso

Esta pressão pode ser física (ex: RUV), química (ex: hidrocarbonetos aromáticos) e biológica (ex: HPV).

Do ponto de vista experimental, as neoplasias malignas de origem epitelial resultam da ocorrência de três mecanismos distintos: iniciação, promoção e progressão.

A iniciação é a transformação da célula normal na célula iniciada, capaz de proliferar se estimulada. É consequência de uma alteração genética — mutação, rearranjo, deleção, etc. — e é por isso um fenómeno de carácter irreversível que ocorre após uma exposição limitada ou única a um agente carcinogénico ou à introdução de mutações (ex: no gene H.Ras). Entre os principais agentes, lembramos a RUV, os vírus, os hidrocarbonetos aromáticos, os fenóis, a dinitropirina, as nitrosaminas, o uretano e os alquilantes.

A promoção corresponde à proliferação celular controlada a partir da célula iniciada, e ocorre em consequência de uma alteração da expressão génica, por exposição a um agente promotor. Alguns destes são também iniciadores, por isso acima referidos. Entre os outros, o peróxido de benzoil, os ésteres do porbol, o corte e a abrasão são alguns exemplos. O fenómeno é reversível, desde que cesse a exposição.

Através da progressão, a neoplasia benigna (papiloma no rato) origina o carcinoma. A proliferação de controlada passa a autónoma e com diferenciação aberrante. Tal como a iniciação, a progressão tem por base uma alteração no ADN (como tal é irreversível) e é um fenómeno raro cuja probabilidade aumenta por exposição a alguns dos agentes iniciadores.

Do que ficou exposto, no mínimo duas alterações genéticas estruturais são necessárias para a gênese de uma célula cancerígena. A probabilidade de que ocorram na mesma célula é dada pelo produto da frequência de cada uma. Ao induzir um grande número de células com a alteração inicial, os promotores são os principais determinantes da probabilidade de gênese de uma célula cancerígena.

Vários genes tem sido implicados na progressão das neoplasias cutâneas. Entre eles, o gene supressor P53 e os oncogenes neu, fos e o mais estudado, o Ha-ras.

O gene Ha-ras codifica para a proteína p21 da membrana plasmática. Esta proteína tem actividade de guanosina-trifosfato e parece importante na transdução. O mutante deste gene introduzido na célula epidérmica determina formação de neoplasias benignas semelhantes às obtidas com a exposição a agentes iniciadores e promotores. Por outro lado, o rato transgénico que expressa a forma mutante de H-ras forma papilomas após aplicação de promotores, sem que seja necessário iniciação. A deleção do H-ras normal ou a duplicação do mutante ocorre com frequência durante a progressão, identificando-se com frequência mutações neste gene nas células de CBC e CEC⁵⁰. Em lesões benignas não se observa a deleção dos dois alelos normais H-Ras⁵¹. O oncogene fos também tem sido associado a conversão⁵².

Os mutantes dos genes neu e p53 mutante surgem correlacionados com displasia sem conversão.

Estirpes de rato que expressam p53 mutante na célula epidérmica têm maior número de carcinomas RUV induzidos, apesar de existir um tempo de latência normal⁵³.

A mutação do gene q21 do cromossoma 9, frequente no síndrome de CBC nevíde, parece associada também ao CBC esporádico⁵⁴.

Níveis locais de GGT, transina, TGF e cistatina eram tidos por alguns no passado como bons marcadores de conversão, o que não corresponde à realidade. Actualmente, vários trabalhos advogam este papel para a expressão de queratinas 13 e 19 aberrantes. Parecem existir diferenças na carcinogênese entre CBC e CEC:

No caso do CBC não parece haver promoção⁵⁵, a célula normal origina a célula iniciada que progride directamente para o carcinoma. Além disso, não existe associação a HPV⁵⁶ e não ocorre em outros epitélios⁵⁷.

Incapacidade de reparar DNA

Esta incapacidade existe em múltiplas patologias — *X. pigmentosum*, *S. cokayne*, tricotiodistrofia, etc. —, mas não existe em todas um aumento de incidência de neoplasias cutâneas⁵⁸. No *X. pigmentosum* esse aumento pode em parte ser explicado por deficiente imunidade celular, em particular actividade natural-killer menos eficaz⁵⁹.

Incapacidade de eliminar células com DNA aberrante — imunossupressão

Vários dados apontam para o papel relevante da imunossupressão. Já atrás foi explicado em que medida a RUV a pode determinar.

Em relação ao CEC, alguns estudos mostram nos doentes linfopenia e diminuição da relação *helper/supressor*⁶⁰, mas nem sempre a metodologia é apropriada, na medida em que comparam uma população obrigatoriamente idosa e, nessa medida, imunodebilidada com a população em geral. Existe um aumento de vinte vezes na incidência desta neoplasia em transplantados renais³².

Em relação ao CBC, está documentada menor actividade natural *killer*⁶¹, menor expressão ICAM1⁶², baixa expressão de citoquinas na periferia, da neoplasia e apenas 8% de respostas de hipersensibilidade ao dinitroclorobenzeno, se bem que não é correcto comparar este número aos 60% da população em geral, pelo que acima se explicou.

Conclusão

Do que foi possível dizer nestas curtas linhas fica patente que a etiopatogénese destas neoplasias se encontra longe de completamente esclarecida. Não parece haver um mecanismo único responsável pela transformação de um queratinócito normal diferenciado numa célula maligna com potencial de invadir e metastizar.

A RUV parece um factor muito importante na carcinogénese humana, sendo a exposição um factor parcialmente controlável, o que permite antever um impacte positivo da alteração de hábitos na prevalência de CBC e CEC.

A curto prazo, pode dar-se em três campos uma evolução importante: esclarecimento do papel do gene supressor associado ao síndrome de CBC nevóide; compreensão da imunopatogénese da susceptibilidade mediada pela RUV; determinação das citoquinas envolvidas na interacção dermo-epidérmica nas neoplasias cutâneas.

Bibliografia

1. Cime de Castro JL. O sol e a pele. Publicações Edol 1989; 13-14.
2. Mackie RM, Elwood JM, Hawk JLM. Links between exposure to UVR and skin cancer. J Coll Phys Lond 1987; 21: 91-96.
3. Hillstrom I, Swanbeck G. Analysis of etiologic factors of squamous cell skin cancer of different locations. Acta Derm Venereol Stockh 1971; 51: 151-156.
4. Green A, Battistutta D. Incidence and determinants of skin cancer in a high-risk Australian population. Cancer 1990; 46: 356-361.
5. Giles G, Marks R, Foley P. Incidence of non-melanotic skin cancer treated in Australia. Br Med J 1988; 296: 13-17.
6. Kaldor J, Shugg D, Young B. Non melanoma skin cancer: ten years of cancer-registry based surveillance. Internal J Dermatol 1993; 53: 886-891.
7. Karjalainen S, Salo H, Teppo L. Basal cell and squamous cell carcinoma of the skin in Finland: Site distribution and patient survival. Int J Dermatol 1989; 28: 445-450.
8. Gallagher R. Sunlight exposure, pigmentation factors, and risk of nonmelanotic skin cancer. Arch Dermatol 1995; 131: 264-269.
9. Forbes P, et al. Experimental ultraviolet photocarcinogenesis - wave length interactions and relationships. Natl Cancer Inst Monogr 1978; 50: 31.
10. Steremborg H, Van Der Leun J. Tumorigenesis by a long wave length UVA source. Photochem Photobiol 1990; 51: 325.
11. Forbes P, et al. Experimental UV carcinogenesis: Wave length interactions and time-dose relationships. Natl Cancer Inst Monogr 1978; 50: 33.
12. Toewen GB, Bergstresser PR, Streilen JW. Epidermal Langerhans density determines whether contact hypersensitivity or unresponsiveness follows skin painting with DNFB. J Immunol 1980; 124: 445-453.
13. Fisher MS, Kripke ML. Supressor T lymphocyte control and development of primary skin cancer in UV irradiated mice. Science 1982; 216: 1133-1134.
14. Elmetts CA, Bergstresser PR, Tigelaar RE. Analyses of mechanism of unresponsiveness produced by haptens painted on skin exposed to low dose UVR. J Exp Med 1983; 158: 781-794.
15. Yoshikawa T, Rae V, Bruins-Slot W, et al. Susceptibility to effects of UVBR on induction of hypersensitivity as a risk factor for skin cancer in humans. J Invest Dermatol 1990; 95: 530-536.
16. Stern RS, Lange R. Non melanoma skin cancer occurring in patients treated with PUVA five to ten years after first treatment. J Invest Dermatol 1988; 91: 120-124.
17. Allison JR. Radiation-induced basal cell carcinoma. J Dermatol Surg Oncol 1984; 10: 200-203.
18. Martin H, Strong E, Spiro RH. Radiation-induced skin cancer of the head and neck. Cancer 1970; 25: 61-70.
19. Zur Hansen H. Viruses in human cancers. Science 1991;

- 254: 1167.
20. Meanswell CA, Cox MF, Blackledge G. HPV 16 DNA in normal and malignant cervical epithelium. *Lancet* 1987; I: 703.
 21. Meanswell CA. Human papilloma viruses and cervical cancer. *Lancet* 1987; I: 725-726.
 22. Eliezri YD, Silverstein SJ, Nuovo GJ. Occurrence of human papilloma virus Type 16 DNA in cutaneous squamous and basal cell neoplasms. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 836-842.
 23. Pott P. Chirurgical observations, London. Hawer, Clark and Collins 1775: 734-736.
 24. Tsung WP, Chuk M, How SW. Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan. *J Natl Cancer Inst* 1968; 40: 453-463.
 25. Schoolmaster WL, White DR. Arsenic poisoning. *South Med J* 1980; 73: 198-207.
 26. Keller AZ. Cellular types, survival, race, nativity, occupations, habits, and associated diseases in the pathogenesis of lip cancer. *Am J Epidemiol* 1970; 91: 486-499.
 27. Bridges B. Sunlight DNA damage and skin cancer — a new perspective. *Jpn J Cancer Res* 1990; 81: 105-107.
 28. Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. DNA repair protects against cutaneous and internal neoplasia - evidence from Xeroderma Pigmentosum. *Carcinogenesis* 1984; 5: 511-514.
 29. Thompson JF, Allen R, Morris PJ. Skin cancer in renal transplant. *Lancet* 1985; I: 158-159.
 30. Penn I. Imunosuppression and skin cancer. *Clin Plast Surg* 1980; 7: 361-368.
 31. Gupta AK, Cardella CS, Haberman HF. Cutaneous malignant neoplasms in patients with renal transplants. *Arch Dermatol* 1986; 122: 1288-1293.
 32. Cohen EB, Komorowski RA, Clowry LJ. Cutaneous complications in renal transplants recipients. *Am J Clin Pathol* 1987; 88: 32-37.
 33. Kinlen LJ. Incidence of cancer in A.R. and other disorders after imunosuppressive treatment. *Am J Med* 1985; 78: 44-49.
 34. Weimar VM, Ceiller RI, Goeken JA. Aggressive biologic behavior of basal and squamous cell cancers in patients with chronic linfocitic leucemia or lymphoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1979; 5: 609-614.
 35. Tirelli U, Waccher E, Zagoned V. Malignant tumors other than lymphoma and Kaposi's sarcoma in association with HIV infection. *Cancer Detect Prev* 1988; 12: 267-272.
 36. Arons MS, Lynch JB, Lewis SR. Scar tissue carcinomas - a clinical study with special reference to burn scar carcinoma. *Ann Surg* 1965; 161: 170-188.
 37. Abbas JS, Beecham JE. Burn wound carcinoma - case report and review of literature. *Burns* 1988; 14: 222-224.
 38. Sedlin ED, Fleming JL. Epidermoid carcinoma arising in chronic osteomyelitic foci. *Am J Bone Joint Surg* 1963; 45: 827-838.
 39. Graham JH. Precancerous lesions of the skin. *Prim Care* 1975; 2: 699-716.
 40. Marks R, Ronnie G. Malignant transformations of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet* 1988; 124: 1039-1042.
 41. Jones EW, Heyl T. Naevus sebaceous - a report of 140 cases with special regard to the development of secondary malignant tumors. *Br J Dermatol* 1970; 82: 99-117.
 42. Goette DK, Heldwig EB. Basal cell carcinomas and basal cell carcinomas-like overlying dermatofibromas. *Arch Dermatol* 1975; 111: 589-592.
 43. Steigleder GK, Nicklas H, Kamei Y. Die epithelveränderungen beim histiozytom, ihre genese und ihr erscheinungsbild. *Dermatol Wochenschr* 1962; 146: 457-468.
 44. Galosi A, Pullman H, Steigleder GK. In vitro examination of in cell proliferation in dermatofibroma and in the overlying epidermis. *Arch Dermatol Res* 1979; 266: 51-57.
 45. Stoler A, Duvic M, Fuchs E. Unusual patterns of keratin expression in the overlying epidermis of patients with dermatofibromas - biochemical alterations in the epidermis as a consequence of dermal tumors. *J Invest Dermatol* 1989; 93: 728-738.
 46. Bleiberg J, Brodtkin RH. Linear unilateral basal cell naevus with comedones. *Arch Dermatol* 1969; 100: 187-190.
 47. Howell JB, Mehregan AH. Pursuit of the pits in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Arch Dermatol* 1970; 102: 586-597.
 48. Pratt MD, Jackson R. Nevoid basal cell carcinoma syndrome - a 15-year follow-up of cases in Ottawa and the Ottawa Valley. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 964-960.
 49. Miller SJ. Etiology and pathogenesis of basal cell carcinoma. *Clinics in Dermatol* 1995; 13: 527-536.
 50. Gerrit J, et al. Ras oncogene mutations in basal cell carcinomas and squamous cell carcinomas of the skin. *J Invest Dermatol* 1990; 94: 423-425.
 51. Barbacid M. Ras genes. *Am Rev Biochem* 1987; 56: 779-827.
 52. Paul J. Tumor suppressor genes - oncogenes update. *Histopatol* 1989; 15: 1-9.
 53. Li G, Ho VC, Berean K, Tron VA. UVR induction of SCC in p53 transgenic mice. *Cancer Res* 1995; 55: 2070-2074.
 54. Konishi K. Analysis of p53 gene mutations and loss of heterozygosity for loci on chromosome 9q in basal cell carcinoma. *Depart Dermatol Kyoto Univ Med Jap* 1994; 29: 79: 67-72.
 55. Jaffe D, Bowden GT. Ionizing radiation as an initiator. Effects of proliferation and promotion time on tumor incidence in mice. *Cancer Res* 1987; 47: 6692-6696.
 56. Eliezri JD, Silverstein SJ, Nuovo GJ. Occurrence of human papillomavirus Type 16 DNA in cutaneous squamous and basal cell neoplasms. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 836-842.
 57. Expression patterns of epithelial differentiation antigens and lectin-binding sites in ameloblastoma - a comparison with basal cell carcinoma. *Hum Pathol* 1993; 24: 49-57.
 58. Cleaver A. Defective repair replication of DNA in Xeroderma Pigmentosum. *Nature* 1968; 218: 652.
 59. Norris PG, Limb GA, Hambling AS. Impairment of natural-killer activity in Xeroderma Pigmentosum. *N Engl J Med* 1988; 319: 1668-1669.
 60. Markey AC. Etiology and pathogenesis of squamous cell carcinoma. *Clin Dermatol* 1995; 13: 537-543.
 61. Myskowski PL, Safai B, Good RA. Decreased lymphocyte blastogenic responses in patients with basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1981; 4: 711-714.
 62. Taylor RS, Griffiths CEM, Brown D. Constitutive absence and interferon gamma-induced expression of adhesion molecules in basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 721-726.
 63. Masahiro Y, Modlin RL, Ohmen JD. Local expression of antiinflammatory cytokines in cancer. *J Clin Invest* 1993; 91: 1005-1010.