

3. Gruen RL, Pitt V, Green S et al. The effect of provider case volume on cancer mortality: systematic review and meta-analysis. *CA Cancer J Clin* 2009;59:192-211.
4. Grilli R, Minozzi S, Tinazzi A et al. Do specialists do it better? *Ann Oncol* 1998;9:365-74.
5. Hagen TP, Vaughan-Sarrazin MS, Cram P. Relation between hospital orthopaedic specialisation and outcomes in patients aged 65 and older: retrospective analysis of US Medicare data. *BMJ* 2010 Feb 11;340:c165.
6. Curtis JP, Luebbert JJ, Wang Y et al. Association of physician certification and outcomes among patients receiving an implantable cardioverter-defibrillator. *JAMA* 2009;301:1661-70.
7. Hvelplund A. Invasive treatment strategy in patients with acute coronary syndrome in Denmark [ph.d.-afhandling]. Københavns Universitet, 2011.
8. Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
9. Iversen LH, Bülow S, Christensen IJ et al. Postoperative medical complications are the main cause of early death after emergency surgery for colonic cancer. *Br J Surg* 2008;95:1012-9.
10. Dalton SO, Steding-Jessen M, Gislum M et al. Social inequality and incidence of and survival from cancer in a population-based study in Denmark, 1994-2003: background, aims, material and methods. *Eur J Cancer* 2008;44:1938-49.
11. Frederiksen BL, Osler M, Harling H et al. The impact of socioeconomic factors on 30-day mortality following elective colorectal cancer surgery: a nationwide study. *Eur J Cancer* 2009;45:1248-56.
12. Iversen LH, Nørgaard M, Jacobsen J et al. The impact of comorbidity on survival of Danish colorectal cancer patients from 1995 to 2006 – a population-based cohort study. *Dis Colon Rectum* 2009;52:71-8.
13. Hansen CT, Møller C, Daugbjerg S et al. Establishment of a National Danish Hysterectomy Database. *Acta Obstet Gynecol* 2008;87:546-57.
14. Ingeman A, Andersen G, Hundborg HH et al. Medical complications in patients with stroke: data validity in a stroke registry and a hospital discharge registry. *Clin Epidemiol* 2010;2:5-13.
15. Pedersen CB, Gøtzsche H, Møller JO et al. The Danish Civil Registration System. *Dan Med Bull* 2006;53:441-9.
16. Petersson F, Baadsgaard M, Thygsen LC. Danish Registers on personal labour. *Scand J Public Health* 2011;39(suppl 7):93-8.
17. Lynge E, Sandegaard JL, Rebolj M. The Danish National Patient Register. *Scand J Public Health* 2011;39(suppl 7):30-3.
18. Lisegaard Ø, Vestergaard CH, Hammerum MS. Monitorering af kvalitet baseret på data fra Landspatientregisteret. *Ugeskr Læger* 2009; 171:412-5.
19. Lass P, Lillholt J, Thomsen L et al. Kvalitet af diagnose og procedure kodningen i ortopædkirurgien i Nordjylland. *Ugeskr Læger* 2006;168:12-5.

Multiple self-healing squamous epithelioma er en arvelig tilstand med selvhelende hudkræft

Sigurd Broesby-Olsen¹, Stine Krog Frandsen², Mads Thomassen², Flemming Brandrup¹, Anne-Marie Gerdes³

Multiple self-healing squamous epithelioma – Ferguson-Smith disease (MSSE) er en autosomal, dominant arvelig tilstand med multiple, histologisk maligne hudtumorer, der regredierer spontant. Hudtumorere, som benævnes epitheliomer, kan ikke skelnes histologisk fra planocellulære karcinomer. Den ejendommelige selvheling har gjort den sjældne sygdom til en model for tumorbiologisk forskning. Tilstanden blev først beskrevet af dermatologen *J. Ferguson-Smith* [1] hos en ung skotsk minearbejder, og senere beskrev genetikeren *M.A. Ferguson-Smith* (søn af *J. Ferguson-Smith*) tilstanden som arvelig med autosomal dominant arvegang i flere skotske familier [2].

Oftest får afficerede patienter fra tidligt i livet multiple hudtumorer med et helt karakteristisk udseende og et spontant forløb med selvheling [3]. Tumorerne vokser typisk frem over 3-4 uger fra en millimeterstor rød papel til en keratoakantomlignende, kuplet, gulligrød nodulus med central hornpløkdannelse (**Figur 1**). Herefter regredierer tumoren spontant, typisk over 2-3 måneder og efterlader en forsænket ardannelse. Store, ekspanderende tumorer kan ses [3]. Ved biopsi eller excision af tumorerne ses der histologiske forandringer, som ikke kan skelnes fra højtdifferentierede planocellulære karcinomer.

Tumorerne har tendens til at være lokalt inva-

sive, men metastasering er aldrig beskrevet. Da vækstfasen er uforudsigelig, og ardannelsen kan være tydelig, er tidlig kirurgisk excision oftest anvendt – men ekstensiv kirurgi bør undlades – og i en del tilfælde kan spontanforløbet afventes. Fotodynamisk terapi kan anvendes som et alternativ til kirurgi, mens man har mistanke om, at strålebehandling kan have forværende effekt.

 **FIGUR 1**

Ferguson-Smith-epiteliom med typisk klinisk fremtoning; en keratoakantomlignende tumor med gulligrød, voldformet rand og central hornpløkdannelse. Tumoren er vokset frem over 3-4 uger fra en lille papel og kan ved bioptering ikke skelnes histologisk fra planocellulært karcinom. Den spontane selvheling sker typisk over 2-3 måneder og efterlader et lille, forsænket ar.



STATUSARTIKEL

- 1) Hudafdeling I og Allergicentret, Odense Universitetshospital
- 2) Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- 3) Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet



FAKTABOKS

Multiple self-healing squamous epithelioma (MSSE) er en sjælden, alvorlig tilstand med selvhelende, histologisk maligne hudtumorer.

Typisk hurtigt fremvækst af tumor på 2-4 uger fulgt af spontan ophelelse over 2-3 måneder. Tumorerne er lokalt invasive og kan ikke skelnes histologisk fra planocellulære karcinomer, men metastasering er aldrig beskrevet.

MSSE er en vigtig model for forskning i tumorbiologi.

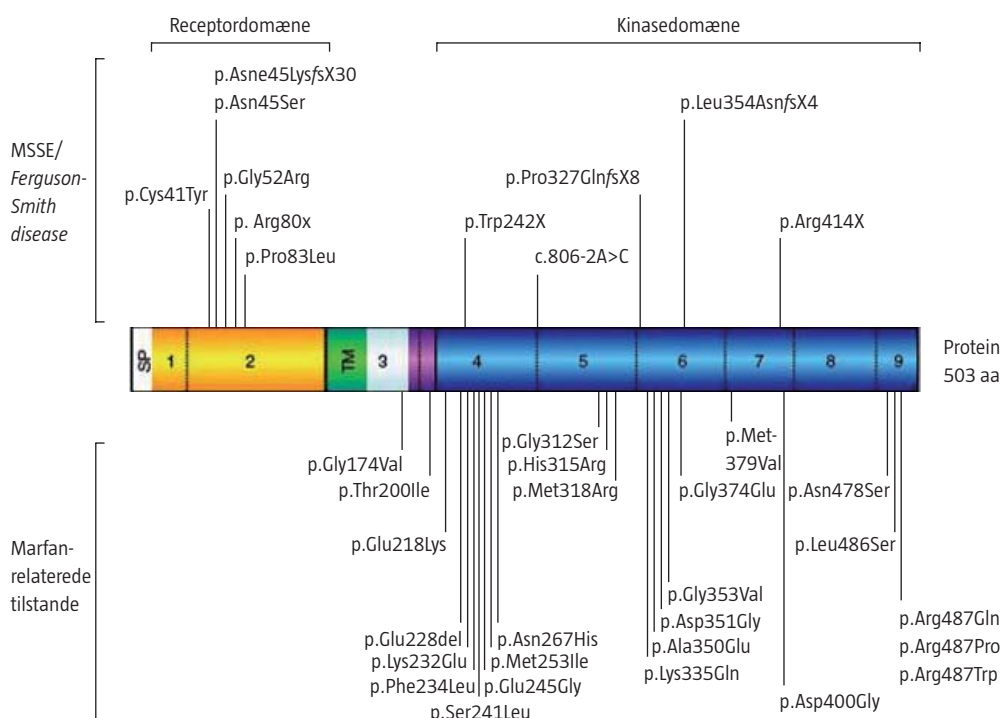
Genet for MSSE er netop identificeret – *TGFBR1* – og herigennem er muligheden for at belyse mekanismen bag selvhelingen øget.

Det er nu lykkedes at identificere genet for MSSE efter årelang forskning [4]. Man har i en del år vidst, at genet var lokaliseret til kromosom 9q22.3 [5], og meget tydede på, at genet var et tumorsuppressorgen [6]. Et oplagt kandidatgen var *PTCH*, som er involveret ved Gorlins syndrom, og som bl.a. er karakteriseret ved at kunne give multiple basalcellekarcinomer, men det viste sig ikke at være tilfældet. Anvendelsen af ny teknologi gjorde det muligt at analysere flere hundrede gener i det relevante genområde og derved udvide det analyserede område til at omfatte »nye« kandidatgener. DNA fra 19 patienter fra fire familier med MSSE (herunder en stor dansk familie) blev analyseret i første runde, hvor man un-

dersøgte for sjældne genvarianter, som forekom i heterozygot form (kaldet non-db *single nucleotide polymorphism* (SNP)). Teorien bag denne fremgangsmåde er, at den autosomt dominante arvegang indebærer, at man forventer at kunne finde sygdomsdisponerende mutationer i heterozygot form i DNA fra f.eks. en blodprøve (*germ line*-mutationer), da den anden allel er vildtypeform (den normale udgave af genet). I alt undersøgte man for 1.956 sådanne non-dbSNP i gener i heterozygot form, hvor der var forventelig påvirkning af proteinet. Endvidere sikrede man sig, at non-dbSNP forekom som *germ line*-mutationer, og at de ikke forekom i kontrolgruppen. *Transforming growth factor-beta receptor 1* (*TGFBR1*) var det eneste gen, som opfyldte disse kriterier, og som var muteret i tre af de fire undersøgte familier. Herefter blev *TGFBR1* sekventeret i yderligere 18 familier med MSSE, således at i alt 22 familier med MSSE blev undersøgt. Der kunne i alt påvises *TGFBR1*-mutationer i 18 ud af 22 familier med MSSE. To af disse fire mutationsnegative familier med MSSE (hvor der var tilstrækkelige mængder af DNA) blev yderligere analyseret for deletioner og duplikationer, men der blev ikke påvist nogen abnormiteter. Endvidere analyserede man de to familier med MSSE for mutationer i *TGFBR2*, hvor man heller ikke fandt nogen abnormiteter.

TGFBR1 koder for en transmembran serin/thre-

FIGUR 2



Domænestruktur af *TGFBR1*-proteinet med påviste *multiple self-healing squamous epithelioma* (MSSE)-mutationer (oven for proteinet) og mutationer ved Marfanrelaterede tilstande (under proteinet). MSSE-mutationer ses i det ekstracellulære receptordomæne (fortrinsvis *missense*-mutationer) eller i det intracellulære kinasedomæne (truknede mutationer) og medfører inaktivering/nedsat aktivitet af proteinet. Mutationer ved Marfanrelaterede tilstande er næsten udelukkende lokaliseret i det intracellulære domæne. Tallene angiver de korresponderende exoner i genet. Farver viser forskellige funktionelle domæner: SP = signalpeptid, Gul = ekstracellulært ligandbindende domæne, Grøn = transmembranøst domæne (TM, grøn), Lilla = glycin-serin-rikt domæne, Blå = intracellulært kinasedomæne.

oninkinasereceptor, som medierer signaler via familien af TGF β -ligander. TGF β danner kompleks med to typer I (TGFBR1)- og to typer II (TGFBR2)-receptorer og sender intracellulære signaler bl.a. via smad2/smad3 og smad4 [5]. TGF β fungerer som inhibitor af cellevækst, og TGF β -gener passer derved funktionelt ind i gruppen af tumorsuppressorgener. Dette understøttes af præliminære data, som tyder på *loss of heterozygosity* for TGFBR2-locus i hudtumorer fra patienter med MSSE [5, 6].

I alt kunne man identificere 11 forskellige TGFBR1-mutationer i 18 familier med MSSE. Disse 11 TGFBR1-mutationer bestod af seks mutationer i det ekstracellulære receptordomæne (fire *missense*-mutationer, en *nonsense*-mutation og en *frameshift*-mutation) og fem mutationer i det intracellulære kinasedomæne (to *nonsense*-mutationer, to *frameshift*-mutationer og en *splice-acceptor*-mutation) (Figur 2) [4].

Det var overraskende, at TGFBR1-mutationer medfører MSSE, idet genet var kendt ved en helt anden sygdom med marfanoidlignende habitus inkl. Loeys-Dietz' syndrom (LDS1A, LDS2A) og ved familiær torakal aorta-aneurisme og -dissektioner (TAAD) [7, 8]. I disse tilstande indgår kardiovaskulære, neurologiske og skeletale malformationer, men ikke en kendt disposition til kræft. Forklaringen ligger formentlig i de genetiske forhold, idet mutationer hos patienter med MSSE medfører en *inaktivering* af TGF β -*pathway*, mens mutationer i de marfanoidlignende tilstande medfører *øget aktivitet* af TGF β -signaleringen.

Det er stadig uafklaret, hvordan den spontane regression af de histologisk maligne hudtumorer foregår hos patienter med MSSE. Identifikation af TGFBR1 som baggrund for MSSE åbner nye muligheder for at undersøge biologien bag denne ejendommelige selvheling, og man kan håbe, at belysning af involverede mekanismer kan få betydning for en langt større gruppe af patienter med især planocellulære karcinomer. Det synes at være et paradoks, hvorledes mutationer i et gen både kan resultere i en øget kræftisiko og samtidig i en udtalt tendens til spontan regression. Det er selvfølgelig muligt, at flere gener kan være involveret i denne proces.

KORRESPONDANCE: Anne-Marie Gerdes, Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø.
E-mail: anne-marie.gerdes@rh.regionh.dk

ANTAGET: 24. november 2011

FØRST PÅ NETTET: 30. januar 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

1. Smith JF. A case of multiple primary squamous-celled carcinomata of the skin in a young man, with spontaneous healing. *Br J Dermatol* 1934;46:267-72.
2. Ferguson-Smith MA, Wallace DC, Zoë HJ et al. Multiple self-healing squamous epithelioma. *Birth Defects* 1971;7:157-63.
3. Broesby-Olsen S, Bygum A, Gerdes AM et al. Multiple self-healing squamous epi-

thelioma of Ferguson-Smith: observations in a Danish family covering four generations. *Acta Derm Venereol* 2008;88:52-6.

4. Goudie DR, D'Alessandro M, Merriman B et al. Multiple self-healing squamous epithelioma is caused by a disease-specific spectrum of mutations in TGFBR1. *Nat Genet* 2011;43:365-9.
5. Goudie DR, Yuille MAR, Leversha MA et al. Multiple self-healing squamous epitheliomata (ESS1) mapped to chromosome 9q22-q31 in families with common ancestry. *Nat Genet* 1993;3:165-9.
6. Bose S, Morgan LJ, Booth DR et al. The elusive multiple self-healing squamous epithelioma (MSSE) gene: further mapping, analysis of candidates, and loss of heterozygosity. *Oncogene* 2006;25:806-12.
7. Loeys BL, Chen J, Neptune ER et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 2005;37:275-81.
8. Belsing T, Lund AM, Abildstrøm SZ et al. Molekylærbiologiske aspekter ved Marfansyndromer. *Ugeskr Læger* 2011;173:333-7.