

Research Paper



The Association of Microbial, Genetic, and Trace Element Factors with Skin Cancer

Negar Dinarvand¹, Fatemeh Torabi², Zahra Hasanvand³, Reza Azizi^{4*}

1. Hyperlipidemia Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
2. Student Research Committee, Khomein University of Medical Sciences, Khomein, Iran.
3. General Office of Education, Education Department of Markazi Province, Markazi Province, Iran.
4. Department of Laboratory Sciences, Khomein University of Medical Sciences, Khomein, Iran.

Use your device to scan
and read the article online

Citation Dinarvand N, Torabi F, Hasanvand Z, Azizi R. [The Association of Microbial, Genetic, and Trace Element Factors with Skin Cancer (Persian)]. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2024; 23(3):223-232. 10.32592/JSMJ.23.3.223

<https://doi.org/10.32592/JSMJ.23.3.223>

ABSTRACT

Skin cancer is one of the most common types of cancer worldwide. In addition to ultraviolet radiation which is a well-known contributing factor, other potential factors have recently been proposed that may contribute to the development of skin cancer. Therefore, the aim of this study is the investigating the role of skin microbiota factors, trace elements and genetic factors in the risk of skin cancer. Scientific articles available in PubMed, Google Scholar, and Web of Science (WOS) databases were utilized for this study. Various studies have shown that microbial dysbiosis in human microbiota is one of the effective factors in the development and treatment of skin cancer. Additionally, research has explored the association between skin cancer and exposure to trace elements such as arsenic, cadmium, chromium, copper, iron, selenium, and zinc. While some studies indicate that exposure to arsenic is associated with an increased risk of keratinocyte cancer, contradictory results have been reported regarding the role of other elements. Furthermore, some diseases and genetic disorders such as basal cell carcinoma and malignant melanoma predispose individuals to skin cancers. Given the substantial prevalence of skin cancer and the paucity of existing research, further investigations into risk factors and preventive measures are imperative.

Keywords Skin cancer, Microbiota, Trace elements, Genetic disorders

Received: 02 Jan 2024

Accepted: 16 Apr 2024

Available Online: 29 Apr 2024

*** Corresponding Author:****Reza Azizi****Address:** Department of Laboratory Sciences, Khomein University of Medical Sciences, Khomein, Iran.**Tel:** 09358605229**E-Mail:** azizirr@yahoo.com

Extended Abstract

Introduction

Skin cancer is a prevalent global health issue with increasing incidence rates. While ultraviolet (UV) radiation is a well-known risk factor, recent studies have identified additional contributors such as microbial imbalances, genetic predispositions, and trace element exposure. These factors may play crucial roles in the development and progression of skin cancers, necessitating a more comprehensive understanding. This overview delves into these contributing factors, emphasizing their significance and the critical need for continued research to enhance prevention and treatment strategies.

Methods

A comprehensive literature search was conducted using databases such as PubMed, Google Scholar, and Web of Science. We only considered studies involving human populations for inclusion in our analysis. Animal and in vitro studies were excluded from our review.

Results

Recent research underscores the role of microbial dysbiosis, or imbalance in the skin's microbiota, in skin cancer development and treatment. For instance, increased colonization of *Staphylococcus aureus* in squamous cell carcinoma (SCC) lesions has been documented, though its direct causal role is unconfirmed. Conversely, a reduction in commensal bacteria like *Cutibacterium acnes*, which inhibits *S. aureus* growth, correlates with skin cancer lesions. Protective bacteria, such as *Staphylococcus epidermidis*, produce compounds like phenol-soluble modulins (PSMs) that prevent pathogenic bacterial growth and may activate regulatory T cells, reducing inflammation and possibly inhibiting tumor growth.

Fungi like *Malassezia* produce proteases that protect against *S. aureus* in SCC, while the role of *Candida* species in skin cancer remains unclear. Certain viruses, particularly human papillomavirus (HPV), are linked to increased SCC risk, especially in immunocompromised individuals, though viral DNA presence in SCC lesions is inconsistently confirmed. In malignant melanoma, the influence of skin microbiota is less understood, with some studies suggesting that gut microbiota, rather than skin microbiota, may impact melanoma progression.

Trace elements such as arsenic, cadmium, chromium, copper, iron, selenium, and zinc are also implicated in skin cancer risk. Arsenic exposure is notably associated with an increased risk of basal cell carcinoma (BCC) and SCC. While elements like copper, iron, and zinc are essential for biological functions, their elevated levels may contribute to skin cancer risk.

Selenium has shown mixed results, with some studies

linking it to keratinocyte cancer risk. Preventive measures include monitoring environmental sources of these elements and protecting vulnerable populations.

Genetic predisposition is another critical factor in skin cancer susceptibility. Various hereditary syndromes, such as Gorlin-Goltz Syndrome, Rombo Syndrome, Bazex-Dupré-Christol Syndrome, Xeroderma Pigmentosum (XP), Ferguson-Smith Syndrome, Muir-Torre Syndrome, Mibelli-Type Hereditary Prokeratosis, Keratitis-Ichthyosis Deafness Syndrome and Rothmund-Thomson Syndrome (RTS), are linked to increased skin cancer risk. These genetic disorders highlight the importance of early diagnosis, vigilant monitoring, and tailored preventive strategies for individuals with a higher genetic risk of developing skin cancer.

Conclusion

Skin cancer is a multifactorial disease influenced by microbial dysbiosis, exposure to trace elements, and genetic predispositions. While significant progress has been made in understanding these factors, inconsistencies and gaps in the current research underscore the need for further studies.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This article does not include any human or animal subjects and relies solely on the published literature.

Funding

No funding was received for conducting this study.

Authors contributions

Reza Azizi contributed to the study conception and design. The first draft of the manuscript was written by Negar Dinarvand, Fatemeh Torabi and Zahra Hasanvand, all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

Acknowledgements

There are no acknowledgements.

مقاله پژوهشی

ارتباط بین سرطان پوست با عوامل میکروبی، ژنتیکی و عناصر کمیاب

نگار دیناروند^۱، فاطمه ترابی^۲، زهرا حسنونند^۳، رضا عزیزی^{۴*}

۱. مرکز تحقیقات هیپرلیپیدمی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز.
۲. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده علوم پزشکی خمین، خمین، ایران.
۳. اداره کل آموزش و پرورش استان مرکزی، استان مرکزی، ایران.
۴. گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده علوم پزشکی خمین، خمین، ایران.

Use your device to scan
and read the article online

Citation Dinarvand N, Torabi F, Hasanvand Z, Azizi R. [The Association of Microbial, Genetic, and Trace Element Factors with Skin Cancer (Persian)]. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2024; 23(3):223-232. 10.32592/JSMJ.23.3.223

doi <https://doi.org/10.32592/JSMJ.23.3.223>

چکیده



سرطان پوست یکی از شایعترین انواع سرطان در جهان است که علاوه بر عامل شناخته شده ی اشعه ماوراء بنفش، عوامل دیگری نیز اخیراً مطرح شده است که ممکن است در بروز آن نقش داشته باشند. از اینرو، هدف از این مطالعه مروری، بررسی ارتباط نقش عوامل میکروبیوتای پوست، عناصر کمیاب و استعداد ژنتیکی در میزان ابتلا به سرطان پوست می باشد و جهت انجام این مطالعه از مقالات علمی موجود در پایگاه‌های PubMed، Google Scholar و WOS استفاده گردید. مطالعات مختلف نشان داده اند که دیس بیوز میکروبی یکی از عوامل موثر در ایجاد و نحوه درمان سرطان پوست می باشد. مطالعات دیگر نیز ارتباط بین سرطان پوست و مواجهه با عناصر کمیاب مثل آرسنیک، کادمیوم، کروم، مس، آهن، سلنیوم و روی را مورد بررسی قرار داده اند. نتایج حاصل نشان می دهد که مواجهه با آرسنیک با افزایش خطر سرطان کراتینوسیت همراه است، نتایج متناقضی نیز در ارتباط با نقش سایر عناصر گزارش شده است. از طرف دیگر برخی بیماریهای و اختلالات ژنتیکی نیز فرد را مستعد ابتلا به سرطانهای پوست از جمله کارسینوم سلول بازال و ملانوم بدخیم میکنند. با توجه به میزان بروز بالای سرطان پوست و محدود بودن مطالعات انجام شده، پژوهش های بیشتری در خصوص بررسی عوامل خطر و راهکارهای پیشگیری آن، ضروری به نظر می رسد.

کلیدواژه‌ها سرطان پوست، میکروبیوتا، عناصر کمیاب، اختلالات ژنتیکی

تاریخ دریافت: ۱۲ دی ۱۴۰۲

تاریخ پذیرش: ۲۸ فروردین ۱۴۰۳

تاریخ انتشار: ۱۰ اردیبهشت ۱۴۰۳

نویسنده مسئول:

رضا عزیزی

نشانی: گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده علوم پزشکی خمین، خمین، ایران.

تلفن: ۰۹۳۵۸۶۰۵۳۲۹

رایانامه: azizirr@yahoo.com

مقدمه

انواع سرطان پوست غیر ملانوما یا Non melanoma skin cancer (NMSC) به دو نوع تقسیم می‌شوند سرطان سلول سنگ‌فرشی (squamous cell carcinoma) و سرطان سلول بازال (basal cell carcinoma) [۱۲]. مطالعات نشان داده‌اند که کلونیزاسیون استافیلوکوکوس اورئوس در نمونه‌های سوآپ گرفته شده از ضایعات سرطان سلول سنگ‌فرشی بیشتر از نمونه‌های سوآپ پوست سالم می‌باشد ولی با این حال شواهدی بر ارتباط بین استافیلوکوکوس اورئوس با سرطان سلول سنگ‌فرشی وجود ندارد [۱۳، ۱۴]. گونه ای از باکتری چربی دوست به نام کوتی باکتریوم که در پوست سالم زندگی میکند در ضایعات سرطانی پوست کاهش می‌یابد و کاهش تعداد این باکتری سبب افزایش رشد استافیلوکوکوس اورئوس می‌شود [۱۵]. باکتری دیگری که در پوست سالم زندگی می‌کند و نقش محافظتی در برابر استافیلوکوکوس اورئوس دارد، استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس است. این باکتری با تولید موادی مثل phenol-soluble modulins یا PSM γ از رشد باکتری‌های بیماری زا در پوست جلوگیری می‌کند [۱۶، ۱۷]. اپیدرمیدیس همچنین با فعال کردن لئوسیت‌های T تنظیمی، از التهاب پوست و با [۱۸]. تولید 6-N-hydroxyaminopurین از رشد سلول‌های سرطانی جلوگیری می‌کند [۱۹].

طبق مطالعات دیگر یک قارچ همزیست با پوست به نام مالاسزیا وجود دارد که با تولید برخی آنزیم‌های پروتاز نقش محافظتی در برابر استافیلوکوکوس اورئوس در سرطان سلول سنگ‌فرشی دارد و از تشکیل بیوفیلم باکتری جلوگیری می‌کند. کاندیدا نیز یکی از شایع‌ترین قارچ‌ها در قسمت‌های مختلف بدن می‌باشد. اما در مجموع ارتباط کمی بین میکروبیوتای قارچی و سرطان پوست وجود دارد [۶].

طبق مطالعات، برخی ویروسها نیز با خطر ابتلا به سرطان سلول سنگ‌فرشی مرتبط هستند. از جمله میتوان به ویروس پاپیلوما انسانی یا HPV اشاره کرد. بیماران مبتلا به سرطان پوست غیرملانومایی و افراد با نقص سیستم ایمنی بیشتر مستعد خطر ابتلا به عفونت HPV هستند [۲۰]. خانواده HPV انواع مختلفی دارد که اپیتلیوم مخاطی و پوست را تحت تاثیر قرار می‌دهند. اما پژوهشگرانی که در ضایعات سرطان سلول سنگ‌فرشی به جستجوی توالی‌های ژنوم و mRNA ویروسی پرداختند نتوانستند آثاری از ویروس پیدا کنند [۲۱].

سرطان پوست ملانومای بدخیم

مطالعات نشان داده‌اند که میکروبیوتای دستگاه گوارش در ابتلا به ملانوما موثر است اما شواهد موثقی مبنی بر تاثیر میکروبیوتای پوست نیز بر این بیماری وجود ندارد. مشاهده شده است برخی انواع کرینه باکتریوم به علت توانایی تولید اینترلوکین ۱۷ سبب تشدید ملانوما می‌شوند [۲۲-۲۴]. اما از طرف دیگر تولید اینترلوکین ۱۲ توسط کرینه باکتریوم آکنه از

سرطان پوست شایع ترین سرطان در سراسر جهان است و آمار مبتلایان به این بیماری در حال افزایش است. سرطان پوست دارای انواع مختلف ملانوما و غیر ملانومای می‌باشد [۱، ۲]، ملانوما ۷۵ درصد از کل مرگ و میرهای ناشی از سرطان پوست را شامل می‌شود [۳-۵].

سرطان پوست یک بیماری چند عاملی ناشی از عوامل مختلف محیطی (مثل UVR)، ژنتیکی، میکروبی، سمی و ... می‌باشد [۶]. بدن انسان توسط تعداد زیادی میکروب مستعمره شده است که در مجموع از آنها به عنوان میکروبیوتای انسانی یاد می‌شود. ایجاد دیس بیوز میکروبی، یکی از عوامل موثر در ایجاد و نحوه درمان سرطان پوست می‌باشد [۷]. این فرایند می‌تواند ناشی از ارتباط دیس بیوز میکروبی با مکانیسم‌های التهاب مزمن، فرآیندهای سرطان زایی ناشی از التهاب و فرار سیستم ایمنی باشد. چنین ارتباطی با نقش هلیکوباکتر پیلوری در سرطان معده و فوزوباکتریوم در سرطان کولورکتال گزارش شده است [۶].

از طرفی برخی از افراد از نظر ژنتیکی مستعد ابتلا به سرطان پوست هستند که گاهی با بدخیمی‌های داخلی همراه است. این بیماری‌های پوستی ارثی یا ژنودرماتوزها اغلب به صورت خوشه‌ای هستند و چندین عضو خانواده علائمی از خود نشان می‌دهند، اگرچه جهش‌های de novo نیز غیرمعمول نیستند. تشخیص علائم پوستی آسان تر است، در حالی که تشخیص بدخیمی‌های احشایی دشوارتر و کندتر است. اولین پزشکانی که این بیماران را می‌بینند، پزشکان عمومی و متخصص پوست هستند که مسئولیت شناسایی و مراقبت‌های اولیه را دارند.

علاوه بر این، تحقیقات مختلف نشان داده‌اند که فلزات نیز با موضوع سرطان‌زایی ارتباط دارند، برای مثال کروم با افزایش بروز سرطان ریه و آرسنیک با افزایش مرگ و میر ناشی از سرطان مثانه و کلیه مرتبط هستند [۸]. موضوع سرطان زایی فلزات از اهمیت فزاینده ای برخوردار است، زیرا نشان دهنده یک عامل خطر بالقوه قابل تغییر است. عوامل ژنتیکی ممکن است فرد را نسبت به عناصر سمی مثل آرسنیک و سلنیوم آسیب پذیرتر کند که این امر با افزایش خطر ابتلا به سرطان کراتینوسیت (سلول اصلی سازنده اپیدرم یا روپوست) همراه است. سرطان کراتینوسیت شامل کارسینوم سلول بازال و کارسینوم سلول سنگ‌فرشی است [۳، ۱۰، ۱۱]. به طور کلی با توجه به مطالعات انجام شده، هدف از مطالعه حاضر بررسی ارتباط بین عوامل میکروبیوتای پوست (میکروارگانیزم‌های همزیست با پوست)، عوامل ژنتیکی و عناصر کمیاب با افزایش استعداد ابتلا به سرطان پوست می‌باشد.

ارتباط میکروبیوتای پوست با سرطان پوست

سرطان پوست غیر ملانوما

است چراکه با شرایط التهابی متعددی مرتبط است. میکروبیوتای روده با تولید بیش از ۳۰ ترکیب شبه هورمون، از جمله پپتید شبه گلوکاگون، لپتین، کورتیزول، اسیدچرب با زنجیره کوتاه مانند پروپیونات و بوتیرات، اسیدهای صفراوی ثانویه و چندین انتقال دهنده عصبی مانند سروتونین، دوپامین، تربیتوفان و گاما آمینوبوتیریک اسید به عنوان بزرگترین اندام غدد درون ریز عمل می‌کند [۴۱، ۴۲]. مطالعات نشان داده است که روده و پوست خواص مشابهی دارند. لایه مخاطی روده به عنوان مانع اولیه بین میکروارگانیسم‌ها و سلول‌های انسانی در دستگاه گوارش عمل می‌کند [۴۳]. اپیتلیوم روده از یک لایه انتروسیت تشکیل شده است که در حفظ سیستم ایمنی اهمیت دارد [۴۴]. اختلال در سد مخاطی معمولاً باعث عدم تعادل میکروبیوتا و فعال شدن پاسخ ایمنی میزبان می‌شود، دیس بیوز روده در افراد سرطانی دیده شده است. میکروبیوتای روده می‌تواند بر سلول‌های سرطانی اثرات موضعی یا سیستمیک داشته باشد. در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال سطح اسیدهای صفراوی در روده بزرگ افزایش می‌یابد. ۵۸ درصد از اسیدهای صفراوی اولیه می‌توانند توسط میکروبیوتای روده متابولیزه شده و به اسیدهای صفراوی ثانویه مثل اسیدلیتوکولیک و اسیددئوکسی کولیک تبدیل شوند [۴۵]. میکروبیوتای روده علاوه بر سرطان‌های دستگاه گوارش با سرطان‌های سایر بافتها مثل سرطان‌های پوست مرتبط است. میکروبیوتای روده بر روی پوست اثر قابل توجهی دارد و منجر به انواع التهابات مزمن پوستی از جمله آکنه، روزاسه، درماتیت اأتوپیک و سوریازیس میشود. همچنین میکروبیوتای روده می‌توانند در تنظیم ایمنی در برابر سرطان پوست موثر باشند که البته این امر نیاز به تحقیقات بیشتر دارد [۴۶-۴۹].

ارتباط عناصر کمیاب با سرطان پوست

از بین همه عناصر کمیاب محیطی ارتباط بین خطر ابتلا به سرطان پوست در مواجهه با آرسنیک، کادمیوم، کروم، مس، آهن، سلیوم، روی، مورد مطالعه قرار گرفته است. برخی از این عناصر مانند مس (سه ظرفیتی)، کروم، آهن، سلیوم و روی برای عملکرد طبیعی بیولوژیکی ضروری اند. سایر فلزات از جمله آرسینک، کادمیوم و کروم ۶ ظرفیتی سمی و سرطان زا هستند. قرار گرفتن در معرض این فلزات عمدتاً از طریق منابع خاک و آب موثر بر غذا و آب آشامیدنی و استفاده از آفت کشها و همچنین فعالیت‌های خاص شغلی مانند جوشکاری و آبکاری است. مطالعات اپیدمیولوژیک متعددی ارتباط بین این عناصر با سرطان را بررسی نموده‌اند [۵۰].

مطالعاتی در خصوص ارتباط آرسینک و ملانوما و چند مطالعه اپیدمیولوژیک نیز در مورد مواجهه با کادمیوم، کروم، مس، آهن و روی و سرطان پوست وجود دارد. در میان آنها سرطان‌زایی کادمیوم و کروم برای سرطان‌ها مختلف گزارش شده است، ولی شواهد کافی برای ارتباط آنها با

رشد سلول‌های توموری جلوگیری می‌کند [۲۵]. مطالعات مختلف نتایج متناقضی از نقش استافیلوکوکوس اپیدرمایدیس بر رشد تومورهای ملانوما گزارش کرده‌اند [۱۹، ۲۶].

در پژوهشی گزارش شده است که افزایش فراوانی گونه فازیو باکتریوم نوکلئاتوم در مدل ملانوم نسبت به پوست سالم بیشتر است [۲۷، ۲۸]. این باکتری با مهار NKCell ها سبب افزایش تکثیر سلول‌های توموری می‌شود [۲۹].

همچنین برخی ویروسها مثل ویروس HPV خصوصاً سویه‌های HPV16,22 در نمونه‌های بیوپسی حاصل از ملانوم بیشتر از پوست سالم بوده است. اما از نظر اپیدمیولوژیک ارتباطی بین شیوع ملانوما با ویروس HPV گزارش نشده است [۳۰، ۳۱]. سلول‌های توموری ملانوما که با ویروس HRV یا Human endogenous retroviruses آلوده شده باشند به علت بیان ژن‌های مربوط به این ویروس با مکانیسم فرار ایمنی از سلول‌های ایمنی بدن در امان می‌مانند [۳۲].

لنفوم سلول T جلدی یا (CTCL) Cutaneous T-cell lymphoma

از آنجایی که مواجهه مزمن با برخی آنتی‌ژنها در بروز CTCL نقش دارد مشاهده شده است که میکروبیوتای پوستی نقش مهمی در این مواجهه ایفا می‌کند. از آن جمله نقش استافیلوکوکوس اورئوس در مطالعات مختلف اثبات شده است. همچنین باکتری‌هایی مثل استرپتوکوکوس همولیتیک B، انتروباکتریاسه و سودوموناس آئروژینوزا و گونه‌های انتروکوکوس در درجه بعدی اهمیت قرار دارند.

نقش سموم و متابولیت‌های میکروبی در سرطان پوست

میکروبیوم یکی از اجزای تشکیل دهنده محیط پیرامون سلول‌های توموری است که متابولیت‌های حاصل از آن می‌توانند به صورت مستقیم یا غیر مستقیم بر سرطان‌زایی تاثیر بگذارند [۳۳-۳۸]. نحوه تاثیر متابولیت‌های میکروبی بر رشد سرطان شامل تعدیل در دسترس بودن متابولیت، آسیب DNA و تعدیل سیستم ایمنی است [۳۹]. اما در مورد تاثیر متابولیت‌های میکروبیوم پوستی بر سرطان پوست اطلاعات کمی در دسترس است [۴۰]. نوعی ارتباط منفی بین میزان ایندول ۳-آلدئید حاصل از میکروبیوتای پوست با شدت درماتیت مشاهده شده است [۳۸]. سموم حاصل از میکروبیوتای پوست مثل آگزوتوکسین حاصل از استافیلوکوکوس آرژانتوس و استافیلوکوکوس انتروتوکسین A نیز می‌توانند با آسیب به DNA سبب افزایش جهش‌های انکوژنیک در پوست شود [۳۳، ۴۰].

میکروبیوتای روده و سرطان پوست

این میکروبیوتا در بین سایر میکروبیوتای انسانی دارای اهمیت زیادی

۱- سندرم گزردرماپیگمانتوزوم

این سندرم با حساسیت شدید به نور و پیری زودرس پوست همراه با تغییر رنگدانه و خطر بدخیمی مشخص می‌شود مانند سرطان سلول بازال، سرطان سلول سنگ‌فرشی و ملانومای بدخیم. اولین نشانه این سندرم بعد از قرار گرفتن در معرض نور خورشید مشاهده می‌شود و باعث آفتاب سوختگی شدید می‌شود که روزها یا هفته‌ها طول می‌کشد [۵۹]. در این عارضه فتوفوبیای نوری وجود دارد و بدون محافظت در برابر آفتاب پوست پیر و زبر و آتروفیک می‌شود [۶۰].

۲- سندرم فرگوسن اسمیت

در این سندرم تومورهای پوستی بدخیم در عرض ۳ تا ۴ هفته ظاهر می‌شود. بیوپسی نمی‌تواند بین تومورهای سرطان سلول سنگ‌فرشی و این بیماری تمایز قائل شود. ضایعات بعد از دو تا سه ماه خود به خود بهبود می‌یابد و یک جای زخم کوچک فرورفته به جای می‌گذارد که مناساز نمی‌دهد [۶۱].

۳- سندرم مویر تور (Muir-Torre syndrome)

بیماران مبتلا به این سندرم ضایعات پوستی به صورت ندول بدون درد با رشد آهسته و صورتی رنگ با ناف مرکزی زخم ظاهر می‌شود. بیشتر موارد خوش خیم است. بیماران مبتلا به این سندرم مستعد ابتلا به اختلالات کولون و دستگاه تناسلی هستند. میانگین سن شروع نئوپلاسم چربی ۵۳ سال است ولی می‌تواند در سن ۲۱ سالگی ظاهر شود [۶۲].

۴- سندرم پروکراتوز ارثی نوع میبلی (Mibelli-type hereditary prokeratosis)

در این سندرم بیشتر ضایعات بدون علامت هستند ولی ضایعات زخمی پوستی به صورت پاپول‌های کراتوتیک به صورت گریز از مرکز ظاهر می‌شوند و گاهی اوقات به صورت محیطی انگشتان را درگیر می‌کنند [۶۳].

۵- سندرم ناشنوایی کراتیت ایکتیوز (keratitis ichthyosis deafness syndrome)

در این سندرم، افزایش حساسیت به عفونتها، ویروسی، باکتریایی و قارچی شایع است. سندرم با ناشنوایی، اریترودرمی، پلاکهای پرکراتوز و کراتیت مشخص می‌شود [۶۴].

۶- سندرم روتمونند تامسون (Rothmund-Thomson syndrome)

شدت و میزان علایمی که در هر بیمار نشان می‌دهد متغیر است ولی اولین چیزی که تغییر می‌کند پوست، مو، ناخن و دندان می‌باشد [۶۵]. یک علامت تشخیصی، ثورات اریتماتوز، ادماتوز تا ولداری صورت است که در

سرطان پوست وجود ندارد. در حالی که مس، آهن و روی در غلظتهای خاصی ضروری هستند و ممکن است در غلظتهای بالاتر بر سرطان پوست تاثیر منفی بگذارند. مطالعات دیگری ارتباط بین سلنیوم با ملانوما و سرطان کراتینوسیت را گزارش نموده اند. طبق این مطالعات بین مواجهه با سلنیوم و خطر سرطان کراتینوسیت ارتباط مثبتی وجود دارد. روشهای موثر برای جلوگیری و کاهش مواجهه با فلزات مستلزم اقدامات بهداشتی و عمومی پایدار است از جمله بررسی منابع آب آشامیدنی و خاک، همچنین بررسی جمعیت آسیب پذیر مانند زنان باردار و کارگران در معرض خطر آلودگی فلزات. برای فعالیتهای پرخطر اعمال شیوه های سخت گیرانه لباس و تجهیزات ضروری است. در شرایط افزایش بروز ملانوم و شیوع بالای کارسینوم کراتینوسیت شناسایی عوامل بیماری‌زای محیطی و راه بردهای پیشگیرانه، ضروری است [۵۱-۵۴].

ارتباط بین سرطان پوست و عوامل ژنتیکی

کارسینومای سلولهای بازال ارثی (سرطان سلول بازال):

۱- سندرم گورلین گولتز (Gorlin Goltz)

بیماران مبتلا به سندرم گورلین گولتز بین سن بلوغ تا ۳۵ سالگی به سرطان سلول بازال مبتلا می‌شوند [۵۵]. چاله‌های کف دست این بیماران در دوران کودکی به همراه ناهنجاری‌های اسکلتی مثل دنده‌های دوتایی و هیپرپلوریزم به عنوان یک شاخص بسیار قوی برای تشخیص این بیماری است [۵۵].

۲- سندرم رومبو (Rombo Syndrome)

این سندرم در دوران کودکی و بزرگسالی با علامتهای متعددی ظاهر میشود. در دوران کودکی آتروفی پوست در گونه، اطراف گوش و پیشانی همراه با قرمزی سیانوتیک ظاهر می‌شود. در بزرگسالی مژه‌ها و ابروهای معیوب دیده می‌شود. همچنین در این سندرم سرطان سلول بازال به عنوان عارضه در افراد ایجاد می‌شود [۵۶].

۳- سندرم بازکس-دوپر-کریستول (Bazex-Dupre-Christol syndrome)

بیماران مبتلا به این سندرم هیپوهیدروزیس و هیپرپیگمانتاسیون صورت به عنوان تظاهرات زودرس دارند. آتروفودرمی فولیکولی در پشت دستها قرار دارد و ظاهری شبیه به پوست پرتقال می‌دهد. در این سندرم سرطان سلول بازال متعددی در سن ۳ سالگی مشاهده می‌شود و در دهه دوم یا سوم زندگی این عوارض در مناطق در معرض نور خورشید مانند سر و گردن ایجاد می‌شود [۵۷، ۵۸].

سرطان سلول سنگ‌فرشی:

روشن بررسی

جستجوی مقالات به طور جامع با استفاده از پایگاه‌های اطلاعاتی مانند PubMed، Google Scholar و Web of Science انجام شد. فقط مطالعات مربوط به جمعیت‌های انسانی برای گنجاندن در تجزیه و تحلیل در نظر گرفته شدند و مطالعات حیوانی و آزمایشگاهی از بررسی حذف گردیدند.

نتیجه گیری

فعال شدن سیستم ایمنی پوست، تولید متابولیت‌های میکروبی و سموم ممکن است با تغییرات میکروبیوتای پوست همراه باشد که منجر به شروع و پیشرفت سرطان پوست میشود. ارتباط میکروبیوتای روده و پوست ممکن است در پاتوژنز سرطان پوست و پاسخهای درمانی دخیل باشد. ژنودرماتوزهای متعدد که در سرطان پوست نقش دارند نادر هستند اما پوست اولین عضوی است که علائم را نشان میدهد، بنابراین متخصصین پوست نقش مهمتری در تشخیص به موقع دارند. این اختلالات با بیماری‌های مثل سرطان لوزالمعده و دستگاه گوارش، ناهنجاری‌های استخوانی، ناهنجاری‌های دندان، نقایص عصبی و اختلالات شناختی شباهت زیادی دارند لذا بررسی ژنتیکی دقیق در تشخیص نقش مهمی دارد.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مقاله شامل هیچ نمونه انسانی یا حیوانی نیست و تنها از مقالات منتشر شده استفاده شده است.

حامی مالی

هیچ بودجه‌ای برای انجام این مطالعه دریافت نشد.

مشارکت نویسندگان

رضا عزیزی در ایده و طراحی مطالعه مشارکت داشت. اولین پیش‌نویس نسخه خطی توسط نگار دیناروند، فاطمه ترابی و زهرا حسونند نوشته شده است و همه نویسندگان در مورد نسخه‌های قبلی دست نوشته نظر داده‌اند. همه نویسندگان نسخه نهایی را خوانده و تایید کردند.

تعارض منافع

هیچ تضاد منافی وجود ندارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله شامل هیچ گونه قدردانی نمی‌باشد.

سن سه تا شش ماهگی ایجاد می‌شود که بعداً اندام را درگیر میکند و بیورات به مرحله مزمن خود می‌رسد که در طول زندگی باقی می‌ماند [۶۵]. نوع خفیف سندرم روتوموند تامسون با پوکیلودرما، اب مروارید جوانی، دیسپلازی اکتودرمی، نقص مادرزادی استخوان، افزایش خطر استئوسارکوم در دوران کودکی و سرطان سلول سنگ‌فرشی در بزرگسالان جوان مشخص می‌شود [۶۶]. RTS2، نتیجه جهش RECQL4 دومین معیار اصلی، کمبود رشد و نقایص اسکلتی دیده می‌شود [۶۵].

۷- سندرم بلوم (Bloom syndrome)

در این سندرم بیماران اغلب به دلیل عفونتهای مکرر، دیابت و بیماری مزمن ریوی به دنبال کمک پزشکی هستند. اغلب با عقب ماندگی شدید رشد، صدای بلند و کاهش لایه چربی زیر جلدی معلوم می‌شود ماهیچه‌های آنها برجسته تر به نظر می‌رسد [۶۷]. در بیماران مبتلا به سندرم بلوم، سرطان سلول سنگ‌فرشی ۱۴ درصد همه تومورها را در این سندرم با میانگین سنی ۳۱٫۸ سال تشکیل می‌دهد.

۸- اپیدرمدیسپلازی وروسیفورمیس (Epidermodysplasia verruciformis)

یک اختلال پوستی اتوزومال مغلوب است که در اثر جهش در ژن کانال غشایی TMC6/EVER1 یا TMC8/EVER2 ایجاد می‌شود و بیمار را به شدت مستعد ابتلا به عفونتهای ویروس پاپیلوما انسانی (HPV) می‌کند. بیماران با ضایعات پوستی زگیل مانند یا پیتریازیس ورسیکالر و بندرت در دوران کودکی مراجعه می‌کنند. مکانیسم دقیق آسیب شناسی هنوز کشف نشده است، اما در نهایت بیماران دچار ضایعات پیش سرطانی ناشی از HPV و SCC می‌شوند، به ویژه در مناطقی که در معرض آفتاب قرار دارند [۶۸].

مالانومای بدخیم ارثی

یک تشخیص بالینی که با آزمایش ژنتیک تایید میشود. اکثر بیماران سابقه خانوادگی مالانومای بدخیم دارند. معمولاً بین دهه دوم و سوم زندگی این بیماری تشخیص داده میشود. بیماران اغلب در طول زندگی خود بیش از یک مالانوم ایجاد می‌کنند [۶۹].

موتاسیون BAP-1

در این سندرم بیماران در دهه دوم زندگی مبتلا به تومورهای هم‌رنگ پوست یا برنزه می‌شود که تا اندازه ۵ میلی متر بزرگ می‌شوند [۷۰]. تومورهای بیشتری در طول زمان ایجاد می‌شود که می‌تواند از بیماری به بیمار دیگر متفاوت باشد. مالانوما شایع ترین بیماری در خانواده های دارای جهش است که میانگین سن شروع ۵۰ سال است که تمایل به سرطانهای تهاجمی تری دارند که مرحله بندی تومور بالاتر و خطر متاستاز بیشتر است [۷۱].

References

- [1] Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CM, Tollefson MM, Otley CC, Weaver AL, Roenigk RK. Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years. *Jama*. 2005 Aug 10;294(6):681-90. [[10.1001/jama.294.6.681](#)] [PMID]
- [2] 병호오. Pathogenesis and prevention of skin cancer. *Journal of the Korean Medical Association*. 2018 Nov 1;61(11):644-8.
- [3] Ries LA, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, Mariotto A, Feuer EJ, Edwards BK. SEER cancer statistics review. National Cancer Institute. 1975;2004.
- [4] Nikolaou V, Stratigos AJ. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *British journal of dermatology*. 2014 Jan 1;170(1):11-9. [[10.1111/bjd.12492](#)] [PMID]
- [5] Guy Jr GP, Thomas CC, Thompson T, Watson M, Massetti GM, Richardson LC, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: melanoma incidence and mortality trends and projections-United States, 1982-2030. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015 Jun 5;64(21):591-6. [PMID]
- [6] Woo YR, Cho SH, Lee JD, Kim HS. The human microbiota and skin cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Feb 5;23(3):1813. [[10.3390/ijms23031813](#)] [PMID]
- [7] Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature*. 2007 Oct 18;449(7164):804-10. [[10.1038/nature06244](#)] [PMID]
- [8] IARC I. Beryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass manufacturing industry. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 1993;58:41-117. [PMID]
- [9] Lyon F. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. World health organization, International agency for research on cancer. available at publication@iarc.fr. 2014.
- [10] Alam M, Nanda S, Mittal BB, Kim NA, Yoo S. The use of brachytherapy in the treatment of nonmelanoma skin cancer: a review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011 Aug 1;65(2):377-88. [[10.1016/j.jaad.2010.03.027](#)] [PMID]
- [11] Samarasinghe V, Madan V. Nonmelanoma skin cancer. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*. 2012 Jan 1;5(1):3-10. [[10.4103/0974-2077.94323](#)] [PMID]
- [12] Fahradyan A, Howell AC, Wolfswinkel EM, Tsuha M, Sheth P, Wong AK. Updates on the management of non-melanoma skin cancer (NMSC). *InHealthcare* 2017 Nov 1 (Vol. 5, No. 4, p. 82). MDPI. [[10.3390/healthcare5040082](#)] [PMID]
- [13] Kullander J, Forslund O, Dillner J. Staphylococcus aureus and squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2009 Feb 1;18(2):472-8. [[10.1158/1055-9965.EPI-08-0905](#)] [PMID]
- [14] Madhusudhan N, Pausan MR, Halwachs B, Durđević M, Windisch M, Kehrmann J, Patra V, Wolf P, Boukamp P, Moissl-Eichinger C, Cerroni L. Molecular profiling of keratinocyte skin tumors links Staphylococcus aureus overabundance and increased human β -defensin-2 expression to growth promotion of squamous cell carcinoma. *Cancers*. 2020 Feb 26;12(3):541. [[10.3390/cancers12030541](#)] [PMID]
- [15] Wood DL, Lachner N, Tan JM, Tang S, Angel N, Laino A, Linedale R, Lê Cao KA, Morrison M, Frazer IH, Soyer HP. A natural history of actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma microbiomes. *MBio*. 2018 Nov 7;9(5):10-128. [[10.1128/mBio.01432-18](#)] [PMID]
- [16] Cogen AL, Yamasaki K, Sanchez KM, Dorschner RA, Lai Y, MacLeod DT, Torpey JW, Otto M, Nizet V, Kim JE, Gallo RL. Selective antimicrobial action is provided by phenol-soluble modulins derived from Staphylococcus epidermidis, a normal resident of the skin. *Journal of Investigative Dermatology*. 2010 Jan 1;130(1):192-200. [[10.1038/jid.2009.243](#)] [PMID]
- [17] Cogen AL, Yamasaki K, Muto J, Sanchez KM, Crotty Alexander L, Tanios J, Lai Y, Kim JE, Nizet V, Gallo RL. Staphylococcus epidermidis antimicrobial δ -toxin (phenol-soluble modulin- γ) cooperates with host antimicrobial peptides to kill group A Streptococcus. *PloS one*. 2010 Jan 5;5(1):e8557. [[10.1371/journal.pone.0008557](#)] [PMID]
- [18] Laborel-Préneron E, Bianchi P, Boralevi F, Lehours P, Fraysse F, Morice-Picard F, Sugai M, Sato'o Y, Badiou C, Lina G, Schmitt AM. Effects of the Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis secretomes isolated from the skin microbiota of atopic children on CD4+ T cell activation. *PLoS One*. 2015 Oct 28;10(10):e0141067. [[10.1371/journal.pone.0141067](#)] [PMID]
- [19] Nakatsuji T, Chen TH, Butcher AM, Trzoss LL, Nam SJ, Shirakawa KT, Zhou W, Oh J, Otto M, Fenical W, Gallo RL. A commensal strain of Staphylococcus epidermidis protects against skin neoplasia. *Science Advances*. 2018 Feb 28;4(2):eaao4502. [[10.1126/sciadv.aao4502](#)] [PMID]
- [20] Wang J, Aldabagh B, Yu J, Arron ST. Role of human papillomavirus in cutaneous squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014 Apr 1;70(4):621-9. [[10.1016/j.jaad.2014.01.857](#)] [PMID]
- [21] Rollison DE, Viariso D, Amorrortu RP, Gheit T, Tommasino M. An emerging issue in oncogenic virology: the role of beta human papillomavirus types in the development of cutaneous squamous cell carcinoma. *Journal of virology*. 2019 Apr 1;93(7):10-128. [[10.1128/JVI.01003-18](#)] [PMID]
- [22] Mizuhashi S, Kajihara I, Sawamura S, Kanemaru H, Makino K, Aoi J, Makino T, Masuguchi S, Fukushima S, Ihn H. Skin microbiome in acral melanoma: Corynebacterium is associated with advanced melanoma. *The Journal of dermatology*. 2021 Jan;48(1):e15-6. [[10.1111/1346-8138.15633](#)] [PMID]
- [23] Wang L, Yi T, Kortylewski M, Pardoll DM, Zeng D, Yu H. IL-17 can promote tumor growth through an IL-6-Stat3 signaling pathway. *Journal of experimental medicine*. 2009 Jul 6;206(7):1457-64. [[10.1084/jem.20090207](#)] [PMID]
- [24] Ridaura VK, Bouladoux N, Claesen J, Chen YE, Byrd AL, Constantinides MG, Merrill ED, Tamoutounour S, Fischbach MA, Belkaid Y. Contextual control of skin immunity and inflammation by Corynebacterium. *Journal of Experimental Medicine*. 2018 Mar 5;215(3):785-99. [[10.1084/jem.20171079](#)] [PMID]
- [25] Tsuda K, Yamanaka K, Linan W, Miyahara Y, Akeda T, Nakanishi T, Kitagawa H, Kakeda M, Kurokawa I, Shiku H, Gabazza EC. Intratumoral injection of Propionibacterium acnes suppresses malignant melanoma by enhancing Th1 immune responses. *PLoS One*. 2011 Dec 21;6(12):e29020. [[10.1371/journal.pone.0029020](#)] [PMID]
- [26] Wang Z, Choi JE, Wu CC, Di Nardo A. Skin commensal bacteria

- Staphylococcus epidermidis promote survival of melanocytes bearing UVB-induced DNA damage, while bacteria Propionibacterium acnes inhibit survival of melanocytes by increasing apoptosis. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 2018 Nov;34(6):405-14. [[10.1111/phpp.12411](#)] [[PMID](#)]
- [27] Mrázek J, Mekadim C, Kučerová P, Švejtil R, Salmonová H, Vlasáková J, Tarasová R, Čížková J, Červinková M. Melanoma-related changes in skin microbiome. *Folia microbiologica*. 2019 May 15;64:435-42. [[10.1007/s12223-018-00670-3](#)] [[PMID](#)]
- [28] Zhou Z, Chen J, Yao H, Hu H. Fusobacterium and colorectal cancer. *Frontiers in Oncology*. 2018 Oct 15;8:371. [[10.3389/fonc.2018.00371](#)] [[PMID](#)]
- [29] Gur C, Ibrahim Y, Isaacson B, Yamin R, Abed J, Gamliel M, Enk J, Bar-On Y, Stanietsky-Kaynan N, Copenhagen-Glazer S, Shussman N. Binding of the Fap2 protein of Fusobacterium nucleatum to human inhibitory receptor TIGIT protects tumors from immune cell attack. *Immunity*. 2015 Feb 17;42(2):344-55. [[10.1016/j.immuni.2015.01.010](#)] [[PMID](#)]
- [30] Placa ML, Ambretti S, Bonvicini F, Venturoli S, Bianchi T, Varotti C, Zerbini M, Musiani M. Presence of high-risk mucosal human papillomavirus genotypes in primary melanoma and in acquired dysplastic melanocytic naevi. *British Journal of Dermatology*. 2005 May 1;152(5):909-14. [[10.1111/j.1365-2133.2005.06344.x](#)] [[PMID](#)]
- [31] Cun B, Song X, Jia R, Wang H, Zhao X, Liu B, Ge S, Fan X. Cell growth inhibition in HPV 18 positive uveal melanoma cells by E6/E7 siRNA. *Tumor Biology*. 2013 Jun;34:1801-6. [[10.1007/s13277-013-0719-x](#)] [[PMID](#)]
- [32] Schanab O, Humer J, Gleiss A, Mikula M, Sturlan S, Grunt S, Okamoto I, Muster T, Pehamberger H, Waltenberger A. Expression of human endogenous retrovirus K is stimulated by ultraviolet radiation in melanoma. *Pigment cell & melanoma research*. 2011 Aug;24(4):656-65. [[10.1111/j.1755-148X.2011.00860.x](#)] [[PMID](#)]
- [33] Salava A, Deptula P, Lyyski A, Laine P, Paulin L, Väkevä L, Ranki A, Auvinen P, Lauerma A. Skin microbiome in cutaneous T-cell lymphoma by 16S and whole-genome shotgun sequencing. *Journal of Investigative Dermatology*. 2020 Nov 1;140(11):2304. [[10.1016/j.jid.2020.03.951](#)] [[PMID](#)]
- [34] Balkwill FR, Capasso M, Hagemann T. The tumor micro-environment at a glance. *Journal of cell science*. 2012 Dec 1;125(23):5591-6. [[10.1242/jcs.116392](#)] [[PMID](#)]
- [35] Kovács P, Csonka T, Kovács T, Sári Z, Ujlaki G, Sipos A, Karányi Z, Szeőcs D, Hegedűs C, Uray K, Jankó L. Lithocholic acid, a metabolite of the microbiome, increases oxidative stress in breast cancer. *Cancers*. 2019 Aug 27;11(9):1255. [[10.3390/cancers11091255](#)] [[PMID](#)]
- [36] Johnson CH, Spilker ME, Goetz L, Peterson SN, Siuzdak G. Metabolite and microbiome interplay in cancer immunotherapy. *Cancer research*. 2016 Nov 1;76(21):6146-52. [[10.1158/0008-5472.CAN-16-0309](#)] [[PMID](#)]
- [37] Yang Y, Misra BB, Liang L, Bi D, Weng W, Wu W, Cai S, Qin H, Goel A, Li X, Ma Y. Integrated microbiome and metabolome analysis reveals a novel interplay between commensal bacteria and metabolites in colorectal cancer. *Theranostics*. 2019;9(14):4101. [[10.7150/thno.35186](#)] [[PMID](#)]
- [38] Yu J, Luo Y, Zhu Z, Zhou Y, Sun L, Gao J, Sun J, Wang G, Yao X, Li W. A tryptophan metabolite of the skin microbiota attenuates inflammation in patients with atopic dermatitis through the aryl hydrocarbon receptor. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019 Jun 1;143(6):2108-19. [[10.1016/j.jaci.2018.11.036](#)] [[PMID](#)]
- [39] González-Sánchez P, DeNicola GM. The microbiome (s) and cancer: know thy neighbor (s). *The Journal of Pathology*. 2021 Jul;254(4):332-43. [[10.1002/path.5661](#)] [[PMID](#)]
- [40] Chen D, He J, Li J, Zou Q, Si J, Guo Y, Yu J, Li C, Wang F, Chan T, Shi H. Microbiome and metabolome analyses reveal novel interplay between the skin microbiota and plasma metabolites in psoriasis. *Frontiers in Microbiology*. 2021 Mar 16;12:643449. [[10.3389/fmicb.2021.643449](#)] [[PMID](#)]
- [41] Rastelli M, Cani PD, Knauf C. The gut microbiome influences host endocrine functions. *Endocrine reviews*. 2019 Oct;40(5):1271-84. [[10.1210/er.2018-00280](#)] [[PMID](#)]
- [42] Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. Minireview: gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Molecular endocrinology*. 2014 Aug 1;28(8):1221-38. [[10.1210/me.2014-1108](#)] [[PMID](#)]
- [43] Sicard JF, Le Bihan G, Vogeeler P, Jacques M, Harel J. Interactions of intestinal bacteria with components of the intestinal mucus. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2017 Sep 5;7:387. [[10.3389/fcimb.2017.00387](#)] [[PMID](#)]
- [44] Vereecke L, Beyaert R, van Loo G. Enterocyte death and intestinal barrier maintenance in homeostasis and disease. *Trends in molecular medicine*. 2011 Oct 1;17(10):584-93. [[10.1016/j.molmed.2011.05.011](#)] [[PMID](#)]
- [45] Ridlon JM, Devendran S, Alves JM, Doden H, Wolf PG, Pereira GV, Ly L, Volland A, Takei H, Nittono H, Murai T. The 'in vivo lifestyle' of bile acid 7 α -dehydroxylating bacteria: comparative genomics, metatranscriptomic, and bile acid metabolomics analysis of a defined microbial community in gnotobiotic mice. *Gut microbes*. 2020 May 3;11(3):381-404. [[10.1080/19490976.2019.1618173](#)] [[PMID](#)]
- [46] Tutka K, Żychowska M, Reich A. Diversity and composition of the skin, blood and gut microbiome in rosacea—a systematic review of the literature. *Microorganisms*. 2020 Nov 8;8(11):1756. [[10.3390/microorganisms8111756](#)] [[PMID](#)]
- [47] Yan D, Issa N, Afifi L, Jeon C, Chang HW, Liao W. The role of the skin and gut microbiome in psoriatic disease. *Current dermatology reports*. 2017 Jun;6:94-103. [[10.1007/s13671-017-0178-5](#)] [[PMID](#)]
- [48] Lee SY, Lee E, Park YM, Hong SJ. Microbiome in the gut-skin axis in atopic dermatitis. *Allergy, asthma & immunology research*. 2018 Jul;10(4):354-62. [[10.4168/aaair.2018.10.4.354](#)] [[PMID](#)]
- [49] Lee YB, Byun EJ, Kim HS. Potential role of the microbiome in acne: a comprehensive review. *Journal of clinical medicine*. 2019 Jul 7;8(7):987. [[10.3390/jcm8070987](#)] [[PMID](#)]
- [50] Matthews NH, Fitch K, Li WQ, Morris JS, Christiani DC, Qureshi AA, Cho E. Exposure to trace elements and risk of skin cancer: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2019 Jan 1;28(1):3-21. [[10.1158/1055-9965.EPI-18-0286](#)] [[PMID](#)]
- [51] Hu G, Wang T, Liu J, Chen Z, Zhong L, Yu S, Zhao Z, Zhai M, Jia

- G. Serum protein expression profiling and bioinformatics analysis in workers occupationally exposed to chromium (VI). *Toxicology letters*. 2017 Aug 5;277:76-83. [[10.1016/j.toxlet.2017.05.026](#)] [PMID]
- [52] Haby MM, Soares A, Chapman E, Clark R, Korc M, Galvão LA. Interventions that facilitate sustainable development by preventing toxic exposure to chemicals: an overview of systematic reviews. *Revista Panamericana de Salud Publica*. 2016;39:378-86. [PMID]
- [53] King KE, Darrah TH, Money E, Meentemeyer R, Maguire RL, Nye MD, Michener L, Murtha AP, Jirtle R, Murphy SK, Mendez MA. Geographic clustering of elevated blood heavy metal levels in pregnant women. *BMC public health*. 2015 Dec;15:1-2. [[10.1186/s12889-015-2379-9](#)] [PMID]
- [54] Katner A, Lackovic M, Streva K, Paul V. Evaluation of available data sources to prioritize parishes for arsenic monitoring and outreach related to private well drinking water. *Journal of Public Health Management and Practice*. 2015 Mar 1;21:S93-101. [[10.1097/PHH.000000000000177](#)] [PMID]
- [55] Schierbeck J, Vestergaard T, Bygum A. Skin cancer associated genodermatoses: a literature review. *Acta dermato-venereologica*. 2019 Apr 1;99(4):360-9. [[10.2340/00015555-3123](#)] [PMID]
- [56] Larsen AK, Mikkelsen DB, Hertz JM, Bygum A. Manifestations of Gorlin-Goltz syndrome. *Dan Med J*. 2014 May 1;61(5):A4829. [PMID]
- [57] Abuzahra F, Parren LJ, Frank J. Multiple familial and pigmented basal cell carcinomas in early childhood—Bazex–Dupré–Christol syndrome. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2012 Jan;26(1):117-21. [[10.1111/j.1468-3083.2011.04048.x](#)] [PMID]
- [58] Achatz MI, Coloma MC, de Albuquerque Cavalcanti Callegaro E. Risk Factors for Skin Cancer. In *Oncodermatology: An Evidence-Based, Multidisciplinary Approach to Best Practices 2023* Jul 19 (pp. 37-55). Cham: Springer International Publishing.
- [59] Lehmann AR, McGibbon D, Stefanini M. Xeroderma pigmentosum. *Orphanet journal of rare diseases*. 2011 Dec;6:1-6. [[10.1186/1750-1172-6-70](#)] [PMID]
- [60] Smith JF. A case of multiple primary squamous-celled carcinomata of the skin in a young man, with spontaneous healing. *British Journal of Dermatology*. 1934 Jun 1;46(6):267-72.
- [61] Smith JF. A case of multiple primary squamous-celled carcinomata of the skin in a young man, with spontaneous healing. *British Journal of Dermatology*. 1934 Jun 1;46(6):267-72.
- [62] John AM, Schwartz RA. Muir-Torre syndrome (MTS): an update and approach to diagnosis and management. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016 Mar 1;74(3):558-66. [[10.1016/j.jaad.2015.09.074](#)] [PMID]
- [63] Ferreira FR, Santos LD, Tagliarini FA, Lira ML. Porokeratosis of Mibelli-literature review and a case report. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2013;88(6 Suppl 1):179-82. [[10.1590/abd1806-4841.20132721](#)] [PMID]
- [64] Bygum A, Betz R, Kragballe K, Steiniche T, Peeters N, Wuyts W, Nöthen M. KID Syndrome: Report of a Scandinavian Patient with Connexin-26 Gene Mutation. *Acta dermato-venereologica*. 2005 Mar 1;85(2). [[10.1080/00015550410024148](#)] [PMID]
- [65] Wang LL, Plon SE. *GeneReviews®: Rothmund-Thomson Syndrome*. GeneReviews®: Seattle, WA, USA. 1993. [PMID]
- [66] Larizza L, Roversi G, Volpi L. Rothmund-thomson syndrome. *Orphanet journal of rare diseases*. 2010 Dec;5:1-6. [[10.1186/1750-1172-5-2](#)] [PMID]
- [67] Arora H, Chacon AH, Choudhary S, McLeod MP, Meshkov L, Nouri K, Izakovic J. Bloom syndrome. *International journal of dermatology*. 2014 Jul;53(7):798-802. [[10.1111/ijd.12408](#)] [PMID]
- [68] Burger B, Itin PH. Epidermodyplasia verruciformis. *Human Papillomavirus*. 2014;45:123-31. [[10.1159/000356068](#)] [PMID]
- [69] Lynch HT, Krush AJ. Heredity and malignant melanoma: implications for early cancer detection. *Canadian Medical Association Journal*. 1968 Jul 7;99(1):17. [PMID]
- [70] Soura E, Eliades PJ, Shannon K, Stratigos AJ, Tsao H. Hereditary melanoma: Update on syndromes and management: Emerging melanoma cancer complexes and genetic counseling. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016 Mar 1;74(3):411-20. [[10.1016/j.jaad.2015.08.037](#)] [PMID]
- [71] Rai K, Pilarski R, Cebulla CM, Abdel-Rahman MH. Comprehensive review of BAP1 tumor predisposition syndrome with report of two new cases. *Clinical genetics*. 2016 Mar;89(3):285-94. [[10.1111/cge.12630](#)] [PMID]