



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

La influencia del exposoma en el cáncer de piel

T. Gracia-Cazaña^{a,*}, S. González^b, C. Parrado^c, Á. Juarranz^c e Y. Gilaberte^{d,e}

^a Unidad de Dermatología, Hospital de Barbastro, Huesca, España

^b Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria, Universidad de Alcalá, Madrid, España

^c Departamento de Histología y Patología, Universidad de Málaga, Málaga, España

^d Departamento de Biología, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^e Servicio de Dermatología, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España

Recibido el 1 de marzo de 2020; aceptado el 5 de abril de 2020

PALABRAS CLAVE

Exposoma;
Cáncer de piel;
Melanoma;
Cáncer cutáneo no
melanoma

KEYWORDS

Exposome;
Skin cancer;
Melanoma;
Non melanoma skin
cancer

Resumen El cáncer de piel es el más frecuente del ser humano. Aunque la exposición a la radiación solar constituye el factor causal más conocido y relevante, existe una variación en el riesgo individual no explicada completamente. Diferentes estudios epidemiológicos muestran la influencia de otras radiaciones, como las ionizantes, los pesticidas, las partículas de la polución, o los tóxicos contenidos en el agua o algunos alimentos como el arsénico, en el riesgo del cáncer de piel. Además, algunos agentes vivos como los poliovirus o el VPH son agentes etiológicos de algunos tipos concretos de cáncer cutáneo. Por último, algunos factores asociados al estilo de vida, como el estrés, el sueño, o el ejercicio podrían influir, aunque son muy escasos los estudios que aporten luz en estas áreas. Todo ello constituye el exposoma del cáncer cutáneo, el conjunto de exposiciones ambientales de un ser humano a lo largo de la vida que, combinados con el genoma y el microbioma, determinan la aparición del mismo.

© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEDV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Influence of the Exposome on Skin Cancer

Abstract Skin cancer is the most frequent type of cancer in humans. While exposure to solar radiation is the most widely known and relevant causal factor, the different degrees of individual risk have not been fully elucidated. Epidemiological studies show how the risk of skin cancer is affected by other types of radiation (eg, ionizing radiation), pesticides, particulate matter in air pollution, toxins (eg, arsenic) in water and some foods. Some living entities, such as poliovirus and human papillomavirus, can also cause specific types of cancer. Lastly, lifestyle

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: tamgracaz@gmail.com (T. Gracia-Cazaña).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.04.008>

0001-7310/© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEDV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

factors such as stress, sleep, and exercise may play a role, although only a few studies shed light on these factors. The abovementioned factors make up the exposome of skin cancer, that is, the set of environmental exposures that, together with the genome and microbiome, determine the onset of disease.

© 2020 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of AEDV. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El concepto de exposoma hace referencia a la totalidad de las exposiciones ambientales de un ser humano a lo largo de la vida y constituye una nueva aproximación al estudio del papel del ambiente en la salud humana¹. Ligado con ello, el proyecto EXPOSOMICS tiene como objetivo evaluar las exposiciones ambientales, principalmente la polución ambiental y los contaminantes del agua, usando técnicas «omic» que puedan asociar datos de exposición con cambios bioquímicos y moleculares. Los resultados ayudarán a entender mejor cómo los contaminantes influyen en el riesgo de desarrollar tanto enfermedades crónicas como distintos tipos de cáncer².

El cáncer de piel es el más frecuente en el ser humano. Al ser la piel nuestro órgano más externo y que, por tanto, está más en contacto con el ambiente, sin duda es el más expuesto a la acción de todo lo que ocurre a nuestro alrededor. De todos ellos, la radiación ultravioleta (RUV) de la radiación solar ha sido reconocida como el principal agente etiológico del cáncer cutáneo³. No obstante, en los últimos años existen cada vez más evidencias de que la polución ambiental y los contaminantes del agua, los alimentos o el estilo de vida pueden influir. Por otro lado, en un concepto holístico de salud, y teniendo en cuenta la interacción entre psique, sistema nervioso, endocrino e inmunológico, es cada vez más necesario considerar la influencia del estrés o el sueño en la aparición del cáncer.

El presente artículo pretende revisar las evidencias disponibles de aquellos agentes externos relacionados con la aparición del cáncer cutáneo en cualquiera de sus tipos (fig. 1).

Las radiaciones

La RUV, especialmente en las personas de piel clara, es la principal causa del cáncer cutáneo, especialmente el cáncer cutáneo queratinocitario y el melanoma.

Tanto la RUV de tipo B (RUVB) como la A (RUVA) se consideran carcinógenos humanos³. Se sabe que la RUV interviene en su iniciación, ya que la RUVB induce un daño directo en el ADN que da lugar a la formación de dímeros de timina; también la RUVA induce un daño directo e indirecto en el ADN a través de la producción de especies reactivas del oxígeno (ERO), produciendo roturas simples o de doble cadena, entrecruzamiento del ADN con proteínas y a través de la oxidación formando 8-oxo-guanosina⁴. Estos daños en el ADN inducen la activación de p53 que puede activar la reparación celular mediante el mecanismo de escisión de nucleótidos

o conducir a la célula hacia la apoptosis⁵. Si el propio gen p53 está mutado por acción de la RUV este proceso no se producirá dando lugar a la expansión clonal de los queratinocitos y melanocitos con el ADN dañado y a la carcinogénesis cutánea. A esto se une que la RUV induce una depleción de células de Langerhans en la epidermis y, por lo tanto, una disminución de la inmunovigilancia de la piel y la producción de citoquinas inflamatorias, condiciones que favorecen el desarrollo de un cáncer cutáneo⁶.

Desde el punto de vista epidemiológico, vivir en áreas geográficas con niveles altos de RUV se asocia a un aumento del riesgo de cáncer cutáneo⁷; mientras que el carcinoma escamoso cutáneo (CEC) se relaciona más con una exposición a RUV acumulada u ocupacional, el carcinoma basocelular (CBC) y el melanoma parecen más relacionados con exposiciones intensas esporádicas y la historia de quemaduras solares⁸.

El uso de lámparas de bronceado artificial incrementa de una forma dosis dependiente el riesgo tanto de padecer un CBC, en el caso de haberlo realizado durante la adolescencia, como de un CEC⁹. El uso de estas lámparas también se ha asociado a un incremento del riesgo de desarrollar un melanoma, relacionado con el número de sesiones recibidas y el inicio de su uso a una edad temprana (<35 años)¹⁰.

Las radiaciones ionizantes también se han establecido como causa de cáncer cutáneo no melanoma (CCNM). Así, la exposición ocupacional en los técnicos de radiología a unas dosis de bajas a moderadas de radiación puede incrementar el riesgo de CBC, especialmente en personas con los ojos y el pelo claro¹¹. También este aumento del riesgo se observa en personas sometidas a radioterapia¹².

Las radiaciones cósmicas se han propuesto como posibles agentes inductores de melanoma y CBC en los pilotos y la tripulación de los aviones. Este grupo de población tienen una incidencia duplicada de melanoma comparado con la población general y esto guarda relación con el número de h y años de vuelo, así como con la radiación acumulada recibida¹³. No obstante, existe la duda de si también el estilo de vida de este grupo profesional puede influir¹⁴.

Por otro lado, entre 1950 y 2011 se detectó un aumento del 13% de la radiación eritemática, debido al descenso del ozono, en nueve ciudades españolas¹⁵. El protocolo de Montreal de 1987, al prohibir la emisión de clorofluorocarbonos, ha dado lugar a una disminución de los niveles de clorofluorocarbonos en la Antártida junto a una reducción del 20% en la depleción del ozono secundario¹⁶. Este hecho sin duda puede tener una repercusión en la cantidad de RUVB que recibimos, disminuyéndola y resultando, quizás en el futuro, en una disminución de la incidencia del cáncer de piel.

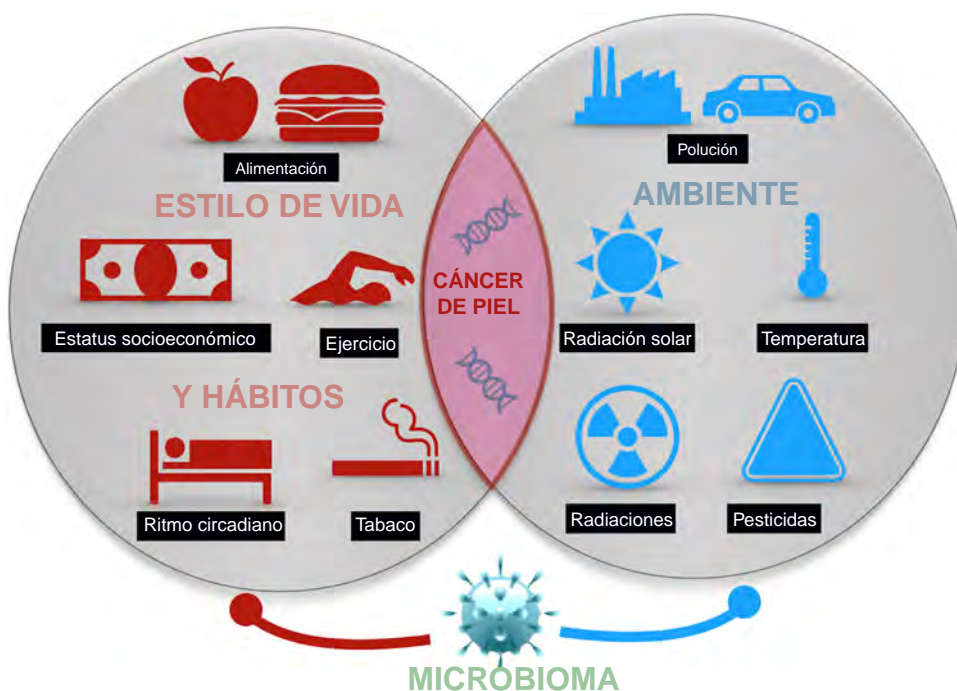


Figura 1 Exposiciones ambientales de un ser humano a lo largo de la vida, hábitos y estilo de vida que influyen en la aparición de cáncer de piel.

Temperatura

El calor puede ser también un factor de riesgo de carcinogénesis cutánea. Tanto en cultivos celulares como en animales de experimentación, la administración de dosis repetidas de UVB y calor (39 °C), reduce la apoptosis inactivando la respuesta al estrés mediada por p53 e induciendo la expresión de sirtuina 1 (SIRT1). Por tanto, ambos actúan sinérgicamente para permitir la supervivencia de células con el ADN dañado¹⁷.

Sin embargo, esta interacción no está tan clara, ya que un trabajo reciente demuestra que, si se somete a ratones sin pelo a calor primero y posteriormente a RUVB muestran un retraso en la aparición de tumores y, además, los tumores que se desarrollaron fueron más pequeños que en los ratones tratados solo con UVB o UVB seguido de calor¹⁸.

Polución

Se estima que la polución del aire causa alrededor de 7 millones de muertes en el mundo¹⁹. Su asociación con el cáncer de pulmón es clara, sin embargo, su asociación con otros cánceres, como el de piel, no está establecida.

Los principales contaminantes del aire son los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) (incluyen los benzopirenos), cuya fuente principal son las combustiones de los automóviles y la combustión de materiales orgánicos, incluidos los cigarrillos. Los HAP son los agentes causales del cáncer de escroto²⁰. A nivel cutáneo se ha demostrado que aplicando una mezcla de HAP de forma crónica en la piel de ratones sin pelo se induce la formación de papilomas y carcinoma escamoso²¹, mientras que el 7,12-dimetilbenzo antraceno es capaz de inducir un linfoma en hámsteres²².

Las partículas de materia (PM) suspendidas en el aire, formadas por una mezcla compleja de gotas de sólidos y líquidos, son de gran importancia como agentes lesivos para la piel. Estas son capaces de introducirse a través de los folículos o de forma transdérmica²³. Las PM estimulan la producción de ERO, como el anión superóxido y el radical hidroxilo, y favorecen la secreción de citoquinas proinflamatorias como el TNF- α , IL-1a e IL-8. Además, aumentan las metaloproteinasas (MMP) (MMP-1, MMP-2 y MMP-9) induciendo la degradación del colágeno y, en consecuencia, el fotoenvejecimiento²⁴.

Las partículas ultrafinas son aquellas que miden menos de 100 nm de diámetro y tienen más potencial de producir daño en la salud que las PM. Estas incluyen el carbón negro y los HAP, ambos asociados al cáncer de piel²⁵. Se ha evidenciado un aumento en la incidencia de melanoma, pero no de CCNM, en trabajadores expuestos al carbón negro²⁶.

No obstante, la polución también puede ayudar a reducir la cantidad de radiación UV que llega a la superficie terrestre. Así, la RUV principalmente B se reduce un 50% en días de altos niveles de polución. Sin embargo, la RUVA no se ve modificada por la polución, por lo que se podría alterar la proporción de UVB/UVA que alcanza la superficie terrestre, cuyos efectos son por ahora desconocidos¹⁹.

Además, todos los agentes a los que estamos expuestos pueden interaccionar teniendo efectos sinérgicos o antagónicos. La RUV en combinación con los HAP aumentan el fotodaño de la piel²⁷, y la RUVA aumenta la acción carcinogénica de los benzopirenos²⁸. También, la microbiota de la piel, especialmente los micrococcos, pueden degradar los benzopirenos, por lo que constituirían un mecanismo innato de defensa frente a los HAP²⁹.

El estudio epidemiológico más relevante para estudiar la relación entre la polución y el cáncer de piel se llevó a cabo en Sajonia, valorando la incidencia de cáncer entre 2010-2014 en aproximadamente dos millones de personas y viendo su relación con la polución existente³⁰. Los autores encontraron una asociación entre las PM10 (10ug/m³) y el NO₂ y un incremento en el riesgo relativo de CCNM del 52% y el 7-24%, respectivamente. En contraposición, en este estudio se observó un efecto protector de las zonas verdes, ya que un incremento del 10% de las mismas reducía el riesgo relativo de CCNM en un 16%. Una limitación de este estudio es que el nivel socioeconómico o el tabaquismo no fueron valorados³⁰.

Pesticidas

Se ha demostrado que la exposición a pesticidas incrementa el riesgo de desarrollar un melanoma (OR 2,1; IC95%: 1-6,9), especialmente cuando esta exposición es ocupacional (OR 4,23; IC95%: 1,94-6,31)³¹.

El estudio AGRICAN Cohort, realizado en una cohorte de 11.000 agricultores franceses seguidos durante un máximo de 6 años, descubrió una incidencia significativamente mayor de mieloma múltiple en los varones y de melanoma en las mujeres que habían estado expuestos a pesticidas³².

Además, se ha demostrado el efecto sinérgico que tiene la exposición a pesticidas y a RUV, aumentando el riesgo de melanoma con una OR de 2,6 (IC95%: 1,2-5,6) a 4,7 (IC95% 1,3-17)³³.

La genética ejerce un efecto modulador de estos factores de riesgo. Determinados polimorfismos en el gen de la glutatión S-transferasa (GST), junto a la exposición a pesticidas, se han asociado a un mayor riesgo de melanoma cutáneo. Así, el genotipo no mutado GSTM1 es un modificador de riesgo para el melanoma cutáneo en pacientes expuestos a pesticidas con una OR 2,8 (IC95%: 1,1-7,1)³⁴.

Tabaco

Los estudios epidemiológicos publicados sobre el riesgo de cáncer cutáneo en fumadores tienen resultados contradictorios (tabla 1)³⁵⁻⁴⁰.

En cuanto a la genética, algunos polimorfismos en un solo nucleótido del gen CHRNA5-A3-B4 se relacionan con el hábito de fumar y desempeñan un papel en el desarrollo del melanoma⁴¹. También, dos polimorfismos del gen del receptor de la vitamina D (BsmI-rs1544410 y FokI-rs2228570) se relacionan con la susceptibilidad para padecer obesidad, la duración del tabaquismo y la gravedad de melanoma⁴².

En estudios de experimentación animal, se ha comprobado que la exposición a RUV y al humo de cigarrillo tienen un efecto sinérgico para la inducción de CEC en ratones⁴³.

La etiopatogenia se establece porque el humo del tabaco aumenta la proliferación epidérmica e induce ERO que oxidan el ADN de los fibroblastos. Por otro lado, los fibroblastos afectados inducen la secreción de IL1 α , IL-6, IL-8, factor básico de crecimiento de fibroblastos (FGF), proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1) y el factor de crecimiento insulínico tipo 4 (IGFBP4), que estimulan la proliferación de queratinocitos, lo que favorece la carcinogénesis en la piel a través de su regulación de la proliferación celular. El

estrés oxidativo agudo compromete los sistemas reparativos del ADN, alargando los intervalos de reparación e incrementando el daño en el ADN en el grupo de fumadores^{44,45}.

Por último, se ha observado que el tabaco es un factor de riesgo modificable de aparición de otras neoplasias extracutáneas en pacientes con una historia personal de CCNM o melanoma⁴⁶.

Alimentación

El efecto de la dieta en diferentes dermatosis y neoplasias es controvertido^{47,48}.

En cuanto al consumo de vitaminas, hay estudios que encuentran una relación inversa entre los niveles séricos de vitamina A (retinol) y su derivado β -caroteno y la presencia de un CCNM^{49,50}, mientras que otros encuentran lo contrario^{51,52}. Existen ensayos clínicos que han evaluado el efecto de la suplementación oral con retinol en la prevención frente al cáncer cutáneo y, aunque la mayoría no encuentran un efecto preventivo⁵³⁻⁵⁵, parece que en pacientes con un riesgo moderado se reduce el riesgo de aparición de un CEC⁵⁶.

La pérdida del receptor de vitamina D (VD) aumenta la susceptibilidad a la tumorigénesis cutánea inducida por UV en ratones⁵⁷. Sin embargo, los estudios en humanos apoyan una relación inversa entre los niveles de VD y el riesgo de CCNM⁵⁸. Un factor confusor es la exposición solar, que se correlaciona positivamente tanto con los niveles de VD sérica como con el cáncer cutáneo. El papel de la VD en los estudios epidemiológicos no es claro, aunque varios estudios clinicopatológicos y moleculares han demostrado una correlación entre el déficit de VD y la progresión y el pronóstico del melanoma⁵⁹. Recientemente, en un estudio en 204 melanomas invasivos se evaluó el papel de la VD, encontrando una asociación significativa entre los niveles de VD en el diagnóstico y la ubicación, la tasa mitótica del tumor y la ulceración; y una asociación límite con el grosor de Breslow y el IMC, sugiriendo el papel de los niveles de la VD en la agresividad del melanoma⁶⁰.

El selenio, un micromineral antioxidante, se postuló como un suplemento que podría disminuir los efectos de la RUVB en el ADN; sin embargo, en un ensayo clínico en el que administraban un suplemento oral diario de selenio (200 μ g) a pacientes con un antecedente de dos o más CBC o uno o más CEC, paradójicamente, aumentó el riesgo de CEC⁶¹.

En un estudio de cohortes, la ingesta de ácido fólico en la dieta se asoció con un aumento moderado del riesgo de melanoma cutáneo⁶². No obstante, la evidencia científica es todavía insuficiente y hay que considerar otros factores relacionados con la ingesta de ácido fólico en la dieta que podrían explicar esta asociación⁶².

Por otro lado, la contaminación alimenticia es un problema grave, fundamentalmente cuando afecta al agua. Así, se ha demostrado que ciertos contaminantes de la misma pueden ocasionar un cáncer de piel, como el arsénico y los bifenilos policlorados. La OMS establece que existe un riesgo de cáncer de piel cuando la concentración de arsénico en el agua es superior a 10 μ g/l⁶³. Este problema está en relación con un riesgo para el desarrollo de tumores queratinocíticos en consumidores de arroz 1,5 veces superior (IC95% 1,1-2,0) respecto a los que no lo consumen⁶⁴. La razón del

Tabla 1 Estudios epidemiológicos sobre la asociación entre cáncer cutáneo y tabaquismo

Referencia	Tipo de estudio	Número de individuos	Resultados de asociación con el tabaco
Thompson et al. ³⁵	Metanálisis (6 estudios cohortes y 8 casos controles)	738.661	Aumento del riesgo de melanoma de cabeza y cuello
Song et al. ³⁶	Metanálisis y estudio de cohortes	145.709	No encontraron una asociación con el riesgo de CEC Se observó una relación inversa con la aparición de melanoma y CBC
Jones et al. ³⁷	Estudio de cohortes	4.231	Correlación con la aparición de metástasis linfáticas, independiente de su correlación con el grosor del tumor y la ulceración
Dusingize et al. ³⁸	Estudio de cohortes	38.697	Menor riesgo de melanoma en los exfumadores frente a no fumadores o fumadores actuales
Nagore et al. ³⁹	Estudio de casos controles	160 pacientes con melanomas mayores de 60 años 318 controles	El consumo de tabaco es un factor de riesgo independiente en mayores de 60 años
Espinosa et al. ⁴⁰	Estudio de cohortes	1.200 pacientes con melanoma	No se encontró una asociación entre fumar > 20 paquetes-año como factor de riesgo de desarrollar un CCNM en pacientes con antecedente de melanoma

contenido de arsénico en el arroz es porque es un cultivo que requiere mucha agua la cual, según el área geográfica, puede contener cantidades importantes de arsénico. Así, se ha documentado una clara asociación del CBC y el CEC con concentraciones de arsénico < 100ug/l en el Sur de Asia, China, Taiwan, Méjico, Europa del Este y EE. UU.⁶³.

Además, el efecto del arsénico se ve modificado por la susceptibilidad genética, como ocurre con polimorfismos en el gen de la enzima arsénico metiltransferasa que disminuyen la capacidad para metabolizar el arsénico⁶⁵.

Los bifenilos policlorados (BPC) se encuentran ampliamente difundidos en el medio ambiente, ya sea por el vertido directo a partir de industrias que los utilizan o por la combustión y el vertido a ríos y aguas marinas de desechos contaminados. Los pescados grasos pueden contener unas cantidades significativas de bifenoles policlorados los cuales afectan a la melanogénesis promoviendo la progresión del melanoma. En contrapartida, estos pescados también son ricos en ácidos grasos poliinsaturados ω -3 que tienen una acción antineoplásica frente a melanoma. Un estudio de cohortes encontró un HR de 4 (IC95% 1,2-1,3, $p=0,02$) asociado al consumo de BPC, mientras que en relación con el consumo de EPA-DHA el HR fue de 0,2 (IC95% 0,1-0,8, $p=0,003$). Por lo tanto, se necesitan más trabajos que realmente prueben si el consumo de este pescado tiene un efecto protector o propiciador del melanoma⁶⁶.

También se ha estudiado la asociación de la dieta mediterránea con el cáncer de piel. En mujeres francesas, la mayor adherencia a esta dieta se asoció a una reducción en el riesgo global de padecer un cáncer de piel, principal-

mente por una asociación inversa con la incidencia de CBC y una disminución del riesgo de melanoma. Estos resultados deberían de estudiarse también en hombres y valorar los posibles sesgos, pero sus resultados son tan prometedores que promover la dieta mediterránea entre nuestros pacientes es un beneficio añadido⁶⁷.

El consumo de café con cafeína se asocia inversa y proporcionalmente al riesgo de melanoma en varios estudios. En concreto, el consumo de una taza de café al día redujo en un 3% el riesgo de melanoma⁶⁸. En contraposición, un metanálisis encontró una relación dosis-respuesta entre el consumo de café cafeinado y la incidencia de CBC⁶⁹.

Por último, la restricción alimentaria altera tanto la sensibilidad diurna al daño del ADN inducido por la RUVB como la expresión en el gen XPA, fundamental en la reparación del ADN demostrando un vínculo entre el ritmo circadiano, la ingesta de alimentos y la salud de la piel⁷⁰. Todos los estudios realizados en humanos que relacionan la dieta con el riesgo o no de desarrollar cáncer de piel están resumidos en la [tabla 2](#) ^{48,58,60-64,66-69}.

Actividad física

Numerosos estudios epidemiológicos han examinado la relación de actividad física con el riesgo de CCNM y melanoma. Los atletas que practican deportes al aire libre reciben unas dosis considerables de RUV debido a los horarios de entrenamiento y la competición con una alta exposición al sol, un efecto que aumenta en los deportes alpinos debido al

Tabla 2 Estudios epidemiológicos sobre la asociación entre cáncer cutáneo y alimentación y nutrientes

Referencia	Alimentos y nutrientes	Tipo de estudio	N.º de individuos	Resultados de la asociación con la alimentación
Ruan et al. ⁴⁸	Grasas totales y saturadas	Metanálisis (3 cohortes y 9 casos y controles)	30.915 CBC 4.106 CEC 1.638 melanomas	No asociación del consumo dietético de grasas totales y grasas saturadas con CBC, CEC y melanoma El alto consumo de grasas monoinsaturadas se relacionó con un descenso del riesgo de CBC (RR: 0,90, IC 95%: 0,85–0,96). El alto consumo de grasas poliinsaturadas se relacionó positivamente con el riesgo de CEC (RR: 1.19, IC 95%: 1.06–1.33)
Kune et al. ⁴⁹	Vitamina A y β -caroteno	Estudio de casos control	176 (88 casos y 88 controles)	Asociación inversa con CCNM (CBC y CEC) Los casos tenían un nivel sérico medio más bajo de beta-caroteno y vitamina A que los controles
Wei et al. ⁵⁰	Ácido fólico	Ensayo clínico	958	La suplementación con ácido fólico no se asoció con la incidencia de CBC
Fung et al. ⁵¹	Vitaminas A, C y E. y folatos	Ensayo clínico	5.392	No se encuentra evidencia de que las vitaminas A, C y E. y folatos juegan un papel protector importante en la incidencia de CBC
Karagas et al. ⁵²	Selenio, alfa-tocoferol, β -caroteno y retinol	Estudios casos control	396 (132 casos y 264 controles)	A las concentraciones que fueron evaluadas no se relacionaron con el riesgo de CEC
Frieling et al. ⁵³	β -caroteno	Ensayo clínico	22.071	El suplemento con β -caroteno durante un promedio de 12 años no afecta el riesgo de CBC y CEC
Green et al. ⁵⁴	β -caroteno	Ensayo clínico	1.383	No se relacionó el suplemento β -carotenos con la modificación del riesgo de CEC ni CBC
Greenberg et al. ⁵⁵	β -caroteno	Ensayo clínico	1.805	La suplementación con β -carotenos en personas con CCNM no reduce la aparición de nuevos CCNM
Moon et al. ⁵⁶	Suplementación oral con retinol	Ensayo clínico	2.297	La suplementación diaria con 25.000 UI de retinol fue efectiva para prevenir CEC, aunque no previene el CBC en pacientes de riesgo moderado
Tang et al. ⁵⁸	Vitamina D	Estudio de casos-control	178 casos 930 controles	Relación inversa entre niveles séricos y CCNM
Moreno-Arrones et al. ⁶⁰	Vitamina D	Estudio transversal	204 melanomas	Asociación significativa entre los niveles de VD en el diagnóstico y la ubicación, la tasa mitótica del tumor y la ulceración; y una asociación límite con el grosor de Breslow y el IMC
Duffield-Lillico et al. ⁶¹	Suplementos de selenio	Ensayo clínico	1.312	La suplementación diaria con 200 μ g diarios de selenio no reduce el riesgo de CBC e incrementa el riesgo de CEC en pacientes con antecedente de CCNM
Dhana et al. ⁶²	Ácido fólico en la dieta	Estudio de cohortes	75.311 mujeres y 48.523 hombres	Aumento moderado del riesgo de melanoma con la ingesta de folato solo de los alimentos. Una mayor ingesta de vitaminas B6 y B12, colina, betaína y metionina no se asociaron con el riesgo de melanoma

Tabla 2 (continuación)

Referencia	Alimentos y nutrientes	Tipo de estudio	N.º de individuos	Resultados de la asociación con la alimentación
Gossai et al. ⁶⁴	Arroz (contenido de arsénico)	Estudio de casos controles	487 casos 462 controles	El consumo de arroz puede estar relacionado con la aparición de tumores queratinocíticos, en aquellos con una exposición relativamente baja al arsénico en el agua potable
Donat-Vargas C et al. ⁶⁶	Bifenilos policlorados (BPC) y ácidos grasos poliinsaturados ω -3 (en pescados grasos de la dieta)	Estudio de cohortes	20.785 mujeres suecas	Se encontró una asociación directa entre la exposición a BPC en la dieta y el riesgo de melanoma. La ingesta de ácidos grasos poliinsaturados ω -3 demostró tener una asociación protectora sustancial
Mahamat-Saleh et al. ⁶⁷	Dieta mediterránea	Estudio de cohortes	98.995 mujeres francesas	La adherencia a una dieta mediterránea está asociada con un menor riesgo de cáncer de piel en las mujeres, particularmente melanoma y CBC
Liu et al. ⁶⁸	Café con cafeína	Metanálisis (2 estudios de casos control y 5 estudios de cohortes)	851.672	El café con cafeína tiene efectos quimiopreventivos. 1 taza de café diario reduce un 3% el riesgo de melanoma
Vasegui et al. ⁶⁹	Café con cafeína	Metanálisis (2 estudios de casos control y 4 estudios de cohortes y 1 estudio transversal)	320.370 controles y 104.770 casos	El café con cafeína reduce el riesgo de dosis-dependiente de CBC

aumento de la RUV por la altitud y la reflexión de las superficies cubiertas de nieve y hielo⁷¹. Así, la exposición extrema a la RUV en deportes al aire libre como el esquí, el alpinismo, el ciclismo o el triatlón se ha documentado en una serie de estudios dosimétricos⁷²⁻⁷⁵.

Estudios epidemiológicos amplios mostraron que las actividades recreativas como la exposición al sol en la playa o durante los deportes acuáticos se asocian con un mayor riesgo de CBC, mientras que el esquí ha demostrado tener un mayor riesgo de CEC⁷⁶⁻⁷⁸. La incidencia de CBC y CEC se ha calculado en distintos grupos de deportistas, encontrando un mayor riesgo de ambos tumores en corredores de maratón, un aumento de incidencia de CBC en surfers y un incremento de la prevalencia de queratosis actínicas en escaladores. No obstante, los estudios son escasos, con una muestra pequeña y no incluyen exdeportistas o atletas jubilados^{76,77}.

Un metanálisis en el que se incluyeron 13.949 pacientes que habían sido recientemente diagnosticados de melanoma, encontró que en los estudios de cohorte se demostraba un riesgo mayor de melanoma en los pacientes que realizaban una actividad física alta (RR = 1,3; IC del 95% = 1,2-1,4); sin embargo, esta relación no se demostró en los estudios de casos y controles, probablemente debido a factores de confusión como la cantidad de exposición solar y el fototipo⁷⁹.

Por otro lado, algunos factores de riesgo de melanoma cutáneo, como el número de nevos melanocíticos y de lentigos solares, son más frecuentes en los sujetos que practican deportes al aire libre. Además de la importante exposición al sol, la inmunosupresión inducida por el ejercicio podría aumentar el riesgo de cáncer de piel no melanoma y de melanoma cutáneo en los atletas^{78,80}.

Sin embargo, estudios experimentales apoyan que el ejercicio tiene efectos protectores sobre el cáncer cutáneo. En ratones con déficit de PTEN, el ejercicio previene el hepatocarcinoma y el cáncer cutáneo en un modelo animal experimental inducido por tetradecanoilphorbol-13-acetate (TPA)⁸¹. El ejercicio estimula la secreción de factor circulante de crecimiento insulínico (IGF-1) y la señal dependiente del mismo en ratones TPA reduciendo el riesgo de cáncer de piel. Además, el ejercicio activa p53, lo que aumenta p21, IGFBP-3 y PTEN que puede inducir una regulación negativa de la vía IGF-1 lo que contribuye a la prevención del cáncer de piel⁸²⁻⁸⁴.

En resumen, el ejercicio podría tener un efecto protector sobre el cáncer de piel, pero no lo suficiente como para compensar el riesgo inducido por la excesiva RUV recibida en la práctica deportiva al aire libre; probablemente en esta balanza está pesando negativamente unos hábitos inadecuados de fotoprotección. Por ello, deberían promoverse medidas protectoras en los deportistas al aire libre como

evitar el entrenamiento en las h de mayor riesgo, elegir una ropa adecuada y aplicar un fotoprotector resistente al agua y al sudor⁸⁵.

Ritmo circadiano

La disrupción circadiana ha sido clasificada por la Agencia Internacional de Investigación del cáncer como uno de los carcinógenos más probables basado en la evidencia de estudios en humanos y animales⁸⁶.

Existe un aumento en la razón de incidencia estandarizada de melanoma en los pilotos (2,2 [IC 95%: 1,7-2,9]) comparado con el personal de la tripulación de los aviones de 2,1 [IC 95% 1,7-2,9]). La penetración de la radiación UVA a través de las ventanillas es un factor plausible para los pilotos, pero no para el resto de la tripulación. Si la causa que subyace a este hecho es la radiación cósmica, el estilo de vida con más vacaciones expuestas al sol o la disrupción del ritmo circadiano es un asunto por resolver^{87,88}.

Otro grupo poblacional que trabaja en turnos y presenta una mayor incidencia de melanoma son los bomberos, en ellos los resultados han sido variables y se estima un riesgo de melanoma de 1,3 (IC 95%: 1,1-1,6)⁸⁹. No obstante, hay que considerar que están expuestos a compuestos potencialmente cancerígenos generados en los incendios, como los HAP, relacionados con el CCNM²¹.

En otros trabajadores a turnos como las enfermeras, aquellas que trabajan en turno de noche de forma habitual tienen una incidencia de cáncer cutáneo 14% menor que aquellas que lo habían hecho durante menos tiempo o nunca⁹⁰.

La influencia de la alteración del ritmo circadiano en la carcinogénesis se atribuye a diferentes posibles mecanismos. Por un lado, la secreción menor de melatonina disminuiría sus actividades anticarcinógenas y antioxidantes⁹¹; por otro lado, existe una regulación circadiana inducida por la RUV de ciertos mecanismos reparadores del daño en el ADN, así como de los mecanismos antioxidantes cutáneos⁹². Sin embargo, la asociación con una mayor o menor incidencia del cáncer cutáneo no está clara debido a factores de confusión, como la disminución de la exposición a RUV debida al trabajo en turnos nocturnos.

Estatus socioeconómico

La posición social y económica ha sido un tema de estudio en relación con la supervivencia en cáncer. Las desigualdades económicas en países con sistemas sanitarios de limitada accesibilidad condiciona un peor pronóstico en el melanoma debido a que se diagnostican en estadios más avanzados⁹³. Así, se ha demostrado una fuerte correlación inversa entre el gasto sanitario total per cápita de cada país y la razón entre la incidencia y la mortalidad de melanoma ($r = -0,76$, $p < 0,05$)⁹⁴.

En Alemania se llevó a cabo un estudio en 70 millones de habitantes encontrando una correlación directa entre tener mayores ingresos y un mejor nivel educativo con una mayor prevalencia de melanoma y CCNM⁹⁵.

Un estudio multicéntrico en 5 países europeos (Francia, Alemania, Portugal, Italia y Suecia) encontró que hay un cierto incremento del riesgo de cáncer cutáneo asociado

con un mayor nivel socioeconómico en los pacientes de mediana edad, sin encontrarse diferencias en los de edad más avanzada⁹⁶.

Microorganismos y microbiota

Es conocido el papel de determinados microorganismos en algunos cánceres de piel, especialmente el poliomavirus del carcinoma de células de Merkel y el VPH⁹⁷. En el caso del poliomavirus del carcinoma de células de Merkel, en un estudio de análisis de aguas de países del área Mediterránea se encontró en el 75% de las aguas residuales y en el 29% y 18% de muestras de agua de río y mar, respectivamente. El artículo afirma que el tratamiento de aguas y la RUV eliminan entre 2,22 y 4,52 log₁₀ de las concentraciones virales, pero que el calentamiento climático y la escasez de precipitaciones podría incrementar la presencia de este y otros virus en las aguas⁹⁸.

Se sabe que *Propionibacterium acnes*, una de las bacterias de nuestra microbiota cutánea, disminuye la síntesis de porfirinas cuando se expone a la RUVB⁹⁹. La RUV inhibe el crecimiento de *Malassezia furfur*, una levadura de la microbiota cutánea que sintetiza pitiriacitrin, con un efecto fotoprotector¹⁰⁰. Además, se ha comunicado una relación entre el desarrollo de un melanoma y los géneros *Fusobacterium* y *Trueperella*¹⁰¹. Por otro lado, la colonización cutánea de ratones sin pelo con una cepa de la microbiota cutánea humana de *Staphylococcus epidermidis* que sintetiza 6-N-hidroxi-aminopurina ejerció un papel preventivo de desarrollo de tumores cutáneos en un modelo de fotocarcinogénesis con UVB; mientras que la colonización por el mismo germen pero una cepa no productora de 6-N-hidroxi-aminopurina no ejercía ningún efecto preventivo²⁹. Esto podría indicar que determinadas bacterias de la microbiota podrían condicionar un efecto protector o inductor de cáncer cuando se combinan con la radiación UV/solar.

Pero no solo la microbiota cutánea puede tener relación con el cáncer de piel. Se ha observado que cambios en la microbiota intestinal se relacionan con diferentes respuestas a la inmunoterapia, de forma que una mayor diversidad en la microbiota intestinal y un mayor crecimiento de la familia *Ruminococcaceae* favorece la respuesta a la inmunoterapia con fármacos anti-PD-1^{102,103}.

Conclusión

Esta revisión de la literatura demuestra que no solo las ya conocidas radiaciones UV y electromagnéticas, sino que también la contaminación ambiental, incluido el aire, el tabaquismo y el agua, parecen tener un impacto en la salud de la piel y en la génesis del cáncer. Algunos datos son controvertidos o no concluyentes y, además, hay que considerar la susceptibilidad individual, determinada por el genoma propio y, quizás, por los otros genes que conviven con nosotros, el microbioma.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Wild CP. Complementing the genome with an exposome;: the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:1847–50.
2. Vineis P, Chadeau-Hyam M, Gmuender H, Gulliver J, Herczeg Z, Kleinjans J et al. The exposome in practice: Design of the EXPOsOMICS project. *Int J Hyg Environ Health.* 2017;220:142–51.
3. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Solar and ultraviolet radiation. *IARC Monogr Eval Carcinog risks to humans.* 1992;55:1-316.
4. Karran P, Brem R. Protein oxidation UVA and human DNA repair. *DNA Repair (Amst).* 2016;44:178–85.
5. Barnes JL, Zubair M, John K, Poirier MC, Martin FL. Carcinogens and DNA damage. *Biochem Soc Trans.* 2018;46:1213–24.
6. Seité S, Zucchi H, Moyal D, Tison S, Compan D, Christiaens F, et al. Alterations in human epidermal Langerhans cells by ultraviolet radiation: quantitative and morphological study. *Br J Dermatol.* 2003;148:291–9.
7. Rivas M, Araya MC, Caba F, Rojas E, Calaf GM. Ultraviolet light exposure influences skin cancer in association with latitude. *Oncol Rep.* 2011;25:1153–9.
8. Moan J, Grigalavicius M, Baturaite Z, Dahlback A, Juzeniene A. The relationship between UV exposure and incidence of skin cancer. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2015;31:26–35.
9. Gandini S, Doré JF, Autier P, Greinert R, Boniol M. Epidemiological evidence of carcinogenicity of sunbed use and of efficacy of preventive measures. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33 Suppl 2:57–62.
10. Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012;345:e4757.
11. Yoshinaga S, Hauptmann M, Sigurdson AJ, Doody MM, Freedman DM, Alexander BH, et al. Nonmelanoma skin cancer in relation to ionizing radiation exposure among U.S. radiologic technologists. *Int J Cancer.* 2005;115:828–34.
12. Lichter MD, Karagas MR, Mott LA, Spencer SK, Stukel TA, Greenberg ER. Therapeutic ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. The New Hampshire Skin Cancer Study Group. *Arch Dermatol.* 2000;136:1007–11.
13. Santolorenzo M, Wehner MR, Linos E, Kornak J, Kainz W, Posch C, et al. The Risk of Melanoma in Airline Pilots and Cabin Crew. *JAMA Dermatology.* 2015;151:51.
14. Di Trolio R, di Lorenzo G, Fumo B, Ascierio PA. Cosmic radiation and cancer: is there a link? *Future Oncol.* 2015;11:1123–35.
15. Bilbao J, Miguel A. Contribution in the study of UV-B solar radiation in Central Spain. *Renewable Energy.* 2013;53:79–85.
16. Strahan S, Douglass A. Decline in Antarctic ozone depletion and lower stratospheric chlorine determined from aura microwave limb sounder observations. *An Agu J.* 2018;45:382–90.
17. Calapre L, Gray ES, Kurdykowski S, David A, Hart P, Descargues P, et al. Heat-mediated reduction of apoptosis in UVB-damaged keratinocytes in vitro and in human skin ex vivo. *BMC Dermatol.* 2016;16:6.
18. Yang L, Wu L, Zhang X, Hu Y, Fan Y. MAJ. 1,25(OH)2D3/VDR attenuates high glucose-induced epithelial-mesenchymal transition in human peritoneal mesothelial cells via the TGFβ/Smad3 pathway. *Mol Med Rep.* 2017;15:2273–9.
19. Puri P, Nandar SK, Kathuria S, Ramesh V. Effects of air pollution on the skin: A review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2017;83:415–23.
20. Melicow MM. Percivall Pott (1713-1788): 200th anniversary of first report of occupation-induced cancer scrotum in chimney sweepers (1775). *Urology.* 1975;6:745–9.
21. Siddens LK, Larkin A, Krueger SK, Bradfield CA, Waters KM, Tilton SC, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons as skin carcinogens: comparison of benzo[a]pyrene, dibenzo[def,p]chrysene and three environmental mixtures in the FVB/N mouse. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2012;264:377–86.
22. Iversen OH. Tumorigenesis and carcinogenesis studies of a number of insulation oils and fluids on hairless and SENCAR mice with special reference to skin tumours and malignant lymphomas. *APMIS Suppl.* 1990;13:1–60.
23. Jin S-P, Li Z, Choi EK, Lee S, Kim YK, Seo EY, et al. Urban particulate matter in air pollution penetrates into the barrier-disrupted skin and produces ROS-dependent cutaneous inflammatory response in vivo. *J Dermatol Sci.* 2018.
24. Vierkötter A, Schikowski T, Ranft U, Sugiri D, Matsui M, Krämer U, et al. Airborne particle exposure and extrinsic skin aging. *J Invest Dermatol.* 2010;130:2719–26.
25. Kim KE, Cho D, Park HJ. Air pollution and skin diseases: Adverse effects of airborne particulate matter on various skin diseases. *Life Sci.* 2016;152:126–34.
26. Puntoni R, Ceppi M, Gennaro V, Ugolini D, Puntoni M, La Manna G, et al. Occupational exposure to carbon black and risk of cancer. *Cancer Causes Control.* 2004;15:511–6.
27. Ekunwe SIN, Hunter RD, Hwang H-M. Ultraviolet radiation increases the toxicity of pyrene, 1-aminopyrene and 1-hydroxypyrene to human keratinocytes. *Int J Environ Res Public Health.* 2005;2:58–62.
28. Burke KE, Wei H. Synergistic damage by UVA radiation and pollutants. *Toxicol Ind Health.* 2009;25:219–24.
29. Nakatsuji T, Chen TH, Butcher AM, Trzoss LL, Nam S-J, Shirakawa KT, et al. A commensal strain of *Staphylococcus epidermidis* protects against skin neoplasia. *Sci Adv.* 2018;4, eaao4502.
30. Datzmann T, Markevych I, Trautmann F, Heinrich J, Schmitt J, Tesch F. Outdoor air pollution, green space, and cancer incidence in Saxony: a semi-individual cohort study. *BMC Public Health.* 2018;18:715.
31. Segatto MM, Bonamigo RR, Hohmann CB, Müller KR, Bakos L, Mastroeni S, et al. Residential and occupational exposure to pesticides may increase risk for cutaneous melanoma: a case-control study conducted in the south of Brazil. *Int J Dermatol.* 2015;54:e527–38.
32. Lemarchand C, Tual S, Levêque-Morlais N, Perrier S, Belot A, Velten M, et al. Cancer incidence in the AGRICAN cohort study (2005-2011). *Cancer Epidemiol.* 2017;49:175–85.
33. Fortes C, Mastroeni S, Segatto MM, Hohmann C, Miligi L, Bakos L, et al. Occupational Exposure to Pesticides With Occupational Sun Exposure Increases the Risk for Cutaneous Melanoma. *J Occup Environ Med.* 2016;58:370–5.
34. Fortes C, Mastroeni S, Bottà G, Boffetta P, Antonelli G, Venanzetti F. Glutathione S-transferase M1 null genotype, household pesticides exposure and cutaneous melanoma. *Melanoma Res.* 2016;26:625–30.
35. Thompson CA, Zhang Z-F, Arah OA. Competing risk bias to explain the inverse relationship between smoking and malignant melanoma. *Eur J Epidemiol.* 2013;28:557–67.
36. Song F, Qureshi AA, Gao X, Li T, Han J. Smoking and risk of skin cancer: a prospective analysis and a meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2012;41:1694–705.
37. Jones MS, Jones PC, Stern SL, Elashoff D, Hoon DSB, Thompson J, et al. The impact of smoking on sentinel node metastasis of primary cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2017;24:2089–94.
38. Dusingize JC, Olsen CM, Pandeya N, Thompson BS, Webb PM, Green AC, et al. Smoking and Cutaneous Melanoma: Findings

- from the QSkin Sun and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018;27:874–81.
39. Nagore E, Hueso L, Botella-Estrada R, Alfaro-Rubio A, Serna I, Guallar J, et al. Smoking, sun exposure, number of nevi and previous neoplasias are risk factors for melanoma in older patients (60 years and over). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:50–7.
 40. Espinosa P, Pfeiffer RM, García-Casado Z, Requena C, Landi MT, Kumar R, et al. Risk factors for keratinocyte skin cancer in patients diagnosed with melanoma, a large retrospective study. *Eur J Cancer.* 2016;53:115–24.
 41. Wu W, Liu H, Song F, Chen L-S, Kraft P, Wei Q, et al. Associations between smoking behavior-related alleles and the risk of melanoma. *Oncotarget.* 2016;7:47366–75.
 42. Cauci S, Maione V, Buligan C, Linussio M, Serraino D, Stinco G. Bsm1 (rs1544410) and FokI (rs2228570) vitamin D receptor polymorphisms, smoking, and body mass index as risk factors of cutaneous malignant melanoma in northeast Italy. *Cancer Biol Med.* 2017;14:302–18.
 43. Pavlou P, Rallis M, Delicostantinou G, Papaioannou G, Grando SA. In-vivo data on the influence of tobacco smoke and UV light on murine skin. *Toxicol Ind Health.* 2009;25:231–9.
 44. Sauvaigo S, Bonnet-Duquenois M, Odin F, Hazane-Puch F, Lachmann N, Bonté F et al. DNA repair capacities of cutaneous fibroblasts: effect of sun exposure, age and smoking on response to an acute oxidative stress. *Br J Dermatol.* 2007;157:26–32.
 45. Curtin GM, Hanausek M, Walaszek Z, Mosberg AT, Slaga TJ. Short-term in vitro and in vivo analyses for assessing the tumor-promoting potentials of cigarette smoke condensates. *Toxicol Sci.* 2004;81:14–25.
 46. Silverberg JI, Ratner D. Associations of non-melanoma skin cancer and melanoma, extra-cutaneous cancers and smoking in adults: a US population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:1389–97.
 47. Bronsnick T, Murzaku EC, Rao BK. Diet in dermatology: Part I Atopic dermatitis, acne, and nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:1039, e1-1039.e12.
 48. Ruan L, Cheng S-P, Zhu Q-X. Dietary fat intake and the risk of skin cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Cancer.* 2019:1–11.
 49. Kune GA, Bannerman S, Field B, Watson LF, Cleland H, Merenstein D, et al. Diet, alcohol, smoking, serum beta-carotene, and vitamin A in male nonmelanocytic skin cancer patients and controls. *Nutr Cancer.* 1992;18:237–44.
 50. Wei Q, Matanoski GM, Farmer ER, Strickland P, Grossman L. Vitamin supplementation and reduced risk of basal cell carcinoma. *J Clin Epidemiol.* 1994;47:829–36.
 51. Fung TT, Hunter DJ, Spiegelman D, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC. Vitamins and carotenoids intake and the risk of basal cell carcinoma of the skin in women (United States). *Cancer Causes Control.* 2002;13:221–30.
 52. Karagas MR, Greenberg ER, Nierenberg D, Stukel TA, Morris JS, Stevens MM, et al. Risk of squamous cell carcinoma of the skin in relation to plasma selenium, alpha-tocopherol, beta-carotene, and retinol: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997;6:25–9.
 53. Frieling UM, Schaumberg DA, Kupper TS, Muntwyler J, Henkens CH. A randomized, 12-year primary-prevention trial of beta carotene supplementation for nonmelanoma skin cancer in the physician's health study. *Arch Dermatol.* 2000;136:179–84.
 54. Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Leslie D, Parsons P, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England).* 1999;354:723–9.
 55. Greenberg ER, Baron JA, Stukel TA, Stevens MM, Mandel JS, Spencer SK, et al. A clinical trial of beta carotene to prevent basal-cell and squamous-cell cancers of the skin The Skin Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 1990;323:789–95.
 56. Moon TE, Levine N, Cartmel B, Bangert JL, Rodney S, Dong Q, et al. Effect of retinol in preventing squamous cell skin cancer in moderate-risk subjects: a randomized, double-blind, controlled trial Southwest Skin Cancer Prevention Study Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997;6:949–56.
 57. Ellison TI, Smith MK, Gilliam AC, MacDonald PN. Inactivation of the vitamin D receptor enhances susceptibility of murine skin to UV-induced tumorigenesis. *J Invest Dermatol.* 2008;128:2508–17.
 58. Tang JY, Parimi N, Wu A, Boscardin WJ, Shikany JM, Chren M-M, et al. Inverse association between serum 25(OH) vitamin D levels and non-melanoma skin cancer in elderly men. *Cancer Causes Control.* 2010;21:387–91.
 59. Brożyna AA, Hoffman RM, Slominski AT. Relevance of vitamin d in melanoma development progression and therapy. *Anticancer Res.* 2020;40:473–89.
 60. Moreno-Arrones O, Zegeer J, Gerbo M, Manrique-Silva E, Requena C, Traves V, et al. Decreased Vitamin D Serum Levels at Melanoma Diagnosis Are Associated With Tumor Ulceration and High Tumor Mitotic Rate. *Melanoma Res.* 2019:29.
 61. Duffield-Lillico AJ, Slate EH, Reid ME, Turnbull BW, Wilkins PA, Combs GF, et al. Selenium supplementation and secondary prevention of nonmelanoma skin cancer in a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1477–81.
 62. Dhana A, Yen H, Li T, Holmes MD, Qureshi AA, Cho E. Intake of folate and other nutrients related to one-carbon metabolism and risk of cutaneous melanoma among US women and men. *Cancer Epidemiol.* 2018;55:176–83.
 63. Karagas MR, Gossai A, Pierce B, Ahsan H. Drinking water arsenic contamination skin lesions, and malignancies: A systematic review of the global evidence. *Curr Environ Heal reports.* 2015;2:52–68.
 64. Gossai A, Zens MS, Punshon T, Jackson BP, Perry AE, Karagas MR. Rice consumption and squamous cell carcinoma of the skin in a united states population. *Environ Health Perspect.* 2017;125:097005.
 65. Mayer JE, Goldman RH. Arsenic and skin cancer in the USA: the current evidence regarding arsenic-contaminated drinking water. *Int J Dermatol.* 2016;55:e585–91.
 66. Donat-Vargas C, Berglund M, Glynn A, Wolk A, Åkesson A. Dietary polychlorinated biphenyls, long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and incidence of malignant melanoma. *Eur J Cancer.* 2017;72:137–43.
 67. Mahamat-Saleh Y, Cervenka I, Al Rahmoun M, Savoye I, Mancini FR, Trichopoulos A, et al. Mediterranean dietary pattern and skin cancer risk: A prospective cohort study in French women. *Am J Clin Nutr.* 2019;110:993–1002.
 68. Liu J, Shen B, Shi M, Cai J. Higher Caffeinated Coffee Intake Is Associated with Reduced Malignant Melanoma Risk: A Meta-Analysis Study. *PLoS One.* 2016;11:e0147056.
 69. Vaseghi G, Haghjoo-Javanmard S, Naderi J, Eshraghi A, Mahdavi M, Mansourian M. Coffee consumption and risk of non-melanoma skin cancer: a dose-response meta-analysis. *Eur J Cancer Prev.* 2018;27:164–70.
 70. Wang H, van Spyk E, Liu Q, Geyfman M, Salmans ML, Kumar V, et al. Time-restricted feeding shifts the skin circadian clock and alters UVB-Induced DNA Damage. *Cell Rep.* 2017;20:1061–72.
 71. Rigel DS. Cutaneous ultraviolet exposure and its relationship to the development of skin cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:S129–32.
 72. Moehrlé M, Dennenmoser B, Garbe C. Continuous long-term monitoring of UV radiation in professional mountain

- guides reveals extremely high exposure. *Int J cancer*. 2003;103:775–8.
73. Moehrle M. Ultraviolet exposure in the Ironman triathlon. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33:1385–6.
 74. Moehrle M, Heinrich L, Schmid A, Garbe C. Extreme UV exposure of professional cyclists. *Dermatology*. 2000;201:44–5.
 75. Moehrle M, Korn M, Garbe C. Bacillus subtilis spore film dosimeters in personal dosimetry for occupational solar ultraviolet exposure. *Int Arch Occup Environ Health*. 2000;73:575–80.
 76. Dozier S, Wagner RF, Black SA, Terracina J. Beachfront screening for skin cancer in Texas Gulf coast surfers. *South Med J*. 1997;90:55–8.
 77. Moehrle M. Outdoor sports and skin cancer. *Clin Dermatol*. 2008;26:12–5.
 78. Ambros-Rudolph CM, Hofmann-Wellenhof R, Richtig E, Müller-Fürstner M, Soyer HP, Kerl H. Malignant melanoma in marathon runners. *Arch Dermatol*. 2006;142:1471–4.
 79. Behrens G, Niedermaier T, Berneburg M, Schmid D, Leitzmann MF. Physical activity, cardiorespiratory fitness and risk of cutaneous malignant melanoma: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13:e0206087.
 80. Richtig E, Ambros-Rudolph CM, Trapp M, Lackner HK, Hofmann-Wellenhof R, Kerl H, et al. Melanoma markers in marathon runners: increase with sun exposure and physical strain. *Dermatology*. 2008;217:38–44.
 81. Yu M, King B, Ewert E, Su X, Mardiyati N, Zhao Z, et al. Exercise Activates p53 and Negatively Regulates IGF-1 Pathway in Epidermis within a Skin Cancer Model. *PLoS One*. 2016;11:e0160939.
 82. Michna L, Wagner GC, Lou Y-R, Xie J-G, Peng Q-Y, Lin Y, et al. Inhibitory effects of voluntary running wheel exercise on UVB-induced skin carcinogenesis in SKH-1 mice. *Carcinogenesis*. 2006;27:2108–15.
 83. Ouyang P, Jiang Y, Doan HM, Xie L, Vasquez D, Welti R, et al. Weight Loss via exercise with controlled dietary intake may affect phospholipid profile for cancer prevention in murine skin tissues. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010;3:466–77.
 84. Xie L, Jiang Y, Ouyang P, Chen J, Doan H, Herndon B, et al. Effects of dietary calorie restriction or exercise on the PI3K and Ras signaling pathways in the skin of mice. *J Biol Chem*. 2007;282:28025–35.
 85. Wysong A, Gladstone H, Kim D, Lingala B, Copeland J, Tang JY. Sunscreen use in NCAA collegiate athletes: identifying targets for intervention and barriers to use. *Prev Med (Baltim)*. 2012;55:493–6.
 86. García-Saenz A, Sánchez de Miguel A, Espinosa A, Valentin A, Aragonés N, Llorca J, et al. Evaluating the Association between Artificial Light-at-Night Exposure and Breast and Prostate Cancer Risk in Spain (MCC-Spain Study). *Environ Health Perspect*. 2018;126, 047011.
 87. Miura K, Olsen CM, Rea S, Marsden J, Green AC. Do airline pilots and cabin crew have raised risks of melanoma and other skin cancers? Systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2019;181:55–64.
 88. McNeely E, Mordukhovich I, Staffa S, Tideman S, Gale S, Coull B. Cancer prevalence among flight attendants compared to the general population. *Environ Health*. 2018;17:49.
 89. LeMasters GK, Genaidy AM, Succop P, Deddens J, Sobeih T, Barriera-Viruet H, et al. Cancer risk among firefighters: a review and meta-analysis of 32 studies. *J Occup Environ Med*. 2006;48:1189–202.
 90. Schernhammer ES, Razavi P, Li TY, Qureshi AA, Han J. Rotating night shifts and risk of skin cancer in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:602–6.
 91. Pourhanifeh MH, Mahdavinia M, Reiter RJ, Asemi Z. Potential use of melatonin in skin cancer treatment: A review of current biological evidence. *J Cell Physiol*. 2019;234:12142–8.
 92. Gutierrez D, Arbesman J. Circadian dysrhythmias physiological aberrations, and the link to skin cancer. *Int J Mol Sci*. 2016;17.
 93. Moreno-Ramírez D, Ojeda-Vila T, Ríos-Martín J, Ruiz-Villaverde R, de-Troya M, Sanz-Trelles A, et al. The role of accessibility policies and other determinants of health care provision in the initial prognosis of malignant melanoma: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71.
 94. Forsea AM, del Marmol V, Stratigos A, Geller AC. Melanoma prognosis in Europe: far from equal. *Br J Dermatol*. 2014;171:179–82.
 95. Augustin J, Kis A, Sorbe C, Schäfer I, Augustin M. Epidemiology of skin cancer in the German population: impact of socioeconomic and geographic factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:1906–13.
 96. Ofenloch RF, Schuttelaar ML, Svensson Å, Bruze M, Naldi L, Cazzaniga S, et al. Socioeconomic status and the prevalence of skin and atopic diseases in five European countries. *Acta Derm Venereol*. 2019;99:309–14.
 97. Accardi R, Gheit T. Cutaneous HPV and skin cancer. *Presse Med*. 2014;43:e435–43.
 98. Evidence of Viral Dissemination and Seasonality in a Mediterranean River Catchment: Implications for Water Pollution Management. *J Environ Manage*. 2015;159:58–67.
 99. Wang Y, Zhu W, Shu M, Jiang Y, Gallo RL, Liu YT, et al. The response of human skin commensal bacteria as a reflection of UV radiation: UV-B decreases porphyrin production. *PLoS One*. 2012;7:e47798.
 100. Machowinski A, Krämer HJ, Hort W, Mayser P. Pityriacitrin-a potent UV filter produced by Malassezia furfur and its effect on human skin microflora. *Mycoses*. 2006;49:388–92.
 101. Mrázek J, Mekadim C, Kučerová P, Švejstl R, Salmonová H, Vlasáková J, et al. Melanoma-related changes in skin microbiome. *Folia Microbiol (Praha)*. 2019;64:435–42.
 102. Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science*. 2015;350:1079–84.
 103. Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, et al. Commensal Bifidobacterium promotes anti-tumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*. 2015;350:1084–9.