

Sporadik Eş Zamanlı Çoklu (3 ve Üzeri) Non-Melanositik Deri Kanseri

Simultaneously, Sporadic Multiple (3 and Over) Non-Melanotic Skin Cancers

Dr. Arif TÜRKMEN,^a
Dr. Dağhan IŞIK,^b
Dr. Ömer BERBEROĞLU,^a
Dr. Mehmet BEKERECİOĞLU^a

^aPlastik Rekonstrüktif ve
Estetik Cerrahi AD,
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Gaziantep

^bPlastik Rekonstrüktif ve
Estetik Cerrahi AD,
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Van

Geliş Tarihi/Received: 25.02.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 09.07.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Arif TÜRKMEN
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Plastik Rekonstrüktif ve
Estetik Cerrahi AD, Gaziantep,
TÜRKİYE/TURKEY
turkmenarif@yahoo.com

ÖZET Amaç: Melanoma dışı deri kanserleri “Non-melanositik deri kanserleri (NMDK)” olup “Bazal hücreli deri kanseri (BHDK)” ve “Skuamöz hücreli deri kanseri (SHDK)” en sık görülenleridir. Eş zamanlı görülen çoklu NMDK olguları ise tüm NMDK içerisinde önemli oranına sahip bir alt gruptur. Bu alt grup şimdiye kadar literatürde iyi değerlendirilmemiştir. Biz bu çalışmada kliniğimize başvurduğunda sporadik eş zamanlı 3 ve 3’ün üzerinde NMDK’sı bulunan hastaları sunuyoruz. **Gereç ve Yöntemler:** Ekim-1999-2009 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalına başvuran, eş zamanlı 3 ve daha fazla NMDK’ne sahip sporadik olgular geriye dönük olarak incelendi. **Bulgular:** On yıllık sürede anabilim dalımızda ameliyat edilen toplam 510 deri kanserli hastanın 29 (%5.68)’unda çoklu deri kanseri vardı. Yirmi dokuz hastanın 19 (%65.51)’u erkek ve 10 (%34.49)’u kadındı. Hastaların yaş ortalaması 66.24 (50-85) idi. Yirmi dokuz NMDK hastadan toplam 182 NMDK’li lezyon çıkarıldı. Bu lezyonlardan 109 (%59.89)’u BHDK, 73 (%40.11)’ü SHDK idi. Olguların NMDK sayısı ortalama 6.27 (3-15) idi. **Sonuç:** Eş zamanlı çoklu NMDK’si bulunan hastalarda ömür boyu takiplerle hem yeni deri kanseri oluşumu yönünden muayene edilmeli hem de diğer kanser türlerinin oluşabileceği yönünden uyanık olunmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Çoklu primer tümörler, deri neoplazmaları

ABSTRACT Objective: Non-melanotic skin cancer (NMSC), which are basal cell (BCC) and squamous cell carcinoma (SCC), are commonest type of the skin cancer. Simultaneously, multiple NMSC can be accepted as a sub group of the NMSC and it can be sporadic. The treatment and follow up the those patients require special attention. There has been not taken an enough interest in this subject on literature yet. We have investigated that patients who has simultaneously 3 and more NMSC. **Material and Methods:** The patients who has simultaneously 3 and more NMSC admitted to our unit between october 1999 and october 2009 and the causes of the NMSC were investigated. **Results:** During 10 years period, 510 patients who had skin cancer admitted to our unit. 29 of 510 patients had simultaneously 3 and more NMSC. Nineten out of 29 (%65.51) patients were male and 10 out of 29 (%34.49) were female. The mean age was 66.24. Totally 182 NMSC were excised from the 29 patients. Histopathologic result of 182 lesions were 109 (%59.89) basal cell carcinoma and 73 (%40.11) squamous cell carcinoma. **Conclusion:** The patient who has simultaneously 3 and more NMSC should be followed up closely and be alerted that the patient may have another skin cancers.

Key Words: Neoplasms, multiple primary; skin neoplasms

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2010;20(2):67-73

Malign melanom dışındaki deri kanserleri non-melanositik deri kanserleri (NMDK) olarak adlandırılırlar.¹ Non-melanositik deri kanserleri içerisinde en sık görülenleri bazal hücreli deri kanseri

(BHDK) ve skuamoz hücreli deri kanser (SHDK)'dir. Her iki kanser türünün görülme sıklığı dünyanın farklı yerlerinde değişmektedir. İsviçre'nin Vaud kantonunda BHDK görülme sıklığı erkeklerde 100.000'de 75.1, kadınlarda 66.6, SHDK görülme sıklığı erkeklerde 100.000'de 28.9 ve kadınlarda 17.1 olarak belirtilmiştir.² Deri kanserlerinin en çok görüldüğü ülke olan Avustralya'da BHDK erkeklerde 100.000'de 955, kadınlarda ise 629, SHDK erkeklerde 100.000'de 419 ve kadınlarda 228 olarak bildirilmiştir.³ Yine Avustralya'da eş zamanlı çoklu NMDK, tüm deri kanserlerinin %38.5'ini oluşturduğu belirtilmiştir.⁴ Eş zamanlı çok sayıda NMDK tanımı, 2 ve daha fazla sayıdaki non-melanositik deri kanserlerinin aynı anda veya tedavi esnasında bulunması olarak kullanılmakla birlikte günümüzde bu tanım üç ve üzeri lezyonlar için kullanılmaktadır.⁴ Çoklu deri kanseri olgularının etiyojisinde kseroderma pigmentosum, basex sendromu ve bazal hücreli nevus sendromları gibi hastalıklar, organ transplantasyonu yapılmış alıcılar, AIDS ve non-Hodgkin lenfoma gibi immün sistem yetersizliği olan hastalar yer almaktadır.⁵⁻¹⁰ Ayrıca eş zamanlı çoklu NMDK'li sporadik olgular deri kanserlerinin genetik sebeplerinin tespit edilebilmesi için en uygun adaylardır. Literatürde çoklu NMDK ile ilgili olgu sunumları olmakla birlikte gerek epidemiyolojik/etiyojik gerekse tedavi yaklaşımlarına yönelik yeterli veriler yoktur.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ekim-1999-2009 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalına başvuran, eş zamanlı 3 ve daha fazla NMDK'ne sahip sporadik olgular geriye dönük olarak incelendi. Çalışmada 19 (%65.51) erkek ve 10 (%34.49) kadın, olmak üzere toplam 29 hasta bulunmaktadır. Hastaların yaş ortalaması 66.24 (50-85) yıl idi. Hastaların karakteristik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

SONUÇLAR

On yıllık sürede anabilim dalımızda ameliyat edilen toplam 510 deri kanserli hastanın 29 (%5.68)'ünde çoklu deri kanseri vardı. Lezyonların hepsi cerrahi olarak çıkarıldı ve histopatolojik tetkiki yapıldı. Yirmi dokuz NMDK hastadan toplam

182 NMDK'li lezyon çıkarıldı. Bu lezyonlardan 109 (%59.89)'u BHDK, 73 (%40.11)'ü SHDK idi. Olguların NMDK sayısı ortalama 6.27 (3-15) idi. Lezyonlar en çok baş-boyun bölgesinde görüldü (Resim 1, 2). Toplam 124 (%71.67) lezyon baş-boyundan çıkarıldı. Lezyonlardan 27'si gövdeden, 19'u üst ekstremiteden ve 12'si alt ekstremiteden çıkarıldı (Resim 3). Baş-boyun bölgesindeki lezyonlar en sık yanak (57 lezyon), burun (43 lezyon) ve göz kapakları (19 lezyon) yerleşimli idi. Toplam 510 hastanın 10 yıllık takiplerde hastaların 9'u birinci yıl sonrası takipten çıktı. Beş hastanın takiplerde vefat ettiği öğrenildi. Hastaların 8'inin beş yıllık takipleri düzenli idi. Beş hastada ikincil çoklu NMDK saptandı. Bu hastalardan dördü erkek biri kadındı. Beş yıldan sonraki takiplerde düzensizlikler saptandı.

TARTIŞMA

Deri kanserlerinin etiyojisinde ultraviyole (UV) ışını başta gelmektedir. Özellikle 290-320 nanometre dalga boyunda (UVB)'nin nonmelanoma deri kanseri oluşumunda etkili olduğu bilinmektedir.¹¹ Diğer bir önemli etiyojik neden ise immün yetmezlik oluşturan durumlardır.⁸⁻¹⁰ Varyatif XRCC1 geni, hasarlı mitokondriyal DNA, mutasyonlu CDKN2A geni ve artmış p53 proteini gibi genetik nedenler öne atılmış olsa da henüz NMDK'lar için ispat edilmiş bir gen kusuru yoktur. Tümör belirleyicisi olarak, psöriasis, epitelyal membran antijen (EMA) gibi birçok molekülün kullanılabilirliğine dair bilgiler mevcuttur.^{16,17} Ancak halen klinikte kullanılan bir tümör belirleyicisi yoktur. Deri kanserlerinin görülme sıklığı değişik coğrafi bölgelerde farklılıklar göstermektedir. Deri kanserlerinin en sık görüldüğü yer olan Avustralya'da deri kanserlerinin görülme sıklığı artmaktadır.^{3,4,18} Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesine 1996-2003 yılları arasında başvuran hastalarda 386 deri kanseri saptanmış olup, bu hastalardan 265'i BHDK, 77'si SHDK ve 27'si malign melanom olarak belirlenmiştir. Bu hastalardan %62.11'i erkek ve %37.89'u kadın olarak ifade edilmiştir.¹⁹ Van'da 1994-2000 yılları arasında yapılan bir çalışmada deri kanseri oranı %14.4 olarak belirtilmiştir.²⁰ Olgularımızda

TABLO 1: Hastaların karakteristik özellikleri.

Olgu no.	Yaş / Cinsiyet	BHDK sayısı	SHDK sayısı	Toplam NMDK
1	57 E	2	2	4
2	66 E	3	4	7
3	54 K	2	5	7
4	71 E	2	4	6
5	79 E	2	6	8
6	59 E	7	2	9
7	56 K	2	2	4
8	65 E	3	1	4
9	78 K	5	-	5
10	70 E	11	4	15
11	82 K	7	5	12
12	63 E	3	1	4
13	61 E	2	3	5
14	55 K	3	2	5
15	74 E	3	2	5
16	50 E	2	1	3
17	64 K	4	3	7
18	78 K	6	3	9
19	70 E	7	5	12
20	61 E	3	2	5
21	68 E	3	1	4
22	77 E	3	2	5
23	58 K	4		4
24	69 K	5	2	7
25	56 E	3	1	4
26	62 E	2	2	4
27	85 K	5	1	6
28	71 E	3	4	7
29	62 E	2	3	5

BHDK: Bazal hücreli deri kanseri, SHDK: Skuamöz hücreli deri kanseri, NMDK: Nonmelanositik deri kanseri.

E: Erkek, K: Kadın.

ise toplam 510 deri kanserli hastanın 282'si BHDK (55.29), 176 (34.5)'si SHDK, 52 (10.21)'si MM idi. 510 hastanın 29'unda sporadik eş zamanlı çoklu deri kanseri vardı. Aşağıda, bu çalışmaya alınan eş zamanlı çoklu NMDK olgularının etiyolojik sebepleri, literatür ışığında ele alınmıştır.

KSERODERMA PİGMENTOZUM (KP)

KP, göreceli olarak nadir görülen otozomal resesif geçiş paternine sahip, erken yaşlarda gelişen ekto-dermal ve mezodermal tümörlerle karakterize bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletlerin'de ve Avrupa'da 250.000'de 1 görülürken Japonya ve Mı-

sır'da 40.000'de 1 görülmektedir.²¹ KP gen haritasındaki 7 bölgede mutasyonla oluşabilir ve bu mutasyon yerlerine göre sınıflanırlar. Bütün genetik alt tiplerinde UV'nin hasara yol açtığı DNA pirimidin dimerlerinde tamir işleminin eksikliği ortaya çıkar. Klinik bulgulara göre genotipte meydana gelen mutasyonları ayırt etmek mümkün değildir.⁵ KP'li hastalar nonmelanoma deri kanserlerine, normal nüfusa oranla 4800 defa daha fazla yakalanırlar.⁵ KP'li hastaların %50'sinde 14 yaşından önce deri kanseri gelişir.²² Bhutto ve ark 2005 yılındaki çalışmalarına göre KP'li hastalarda NMDK görüme oranını %16.7 multipl deri kanseri görüme ora-



RESİM 1: Kadın hastalar (Olgu 24 A: Ameliyat öncesi B: Ameliyat sonrası, Olgu 3 A: Ameliyat öncesi B: Ameliyat sonrası, Olgu 27, 7, 14 ve 11).



RESİM 2: Erkek hastalar (Olgu 8,2,22,12).

nını %5.5 şeklinde rapor etmişlerdir.²³ Kraemer ve ark. göre KP'li hastalarda NMDK görülme oranı %45 iken Goyal bu oranı %60 olarak bulmuştur.^{5,24} KP'de SHDK BHDK'ye göre daha fazla görülmektedir. Moussaid ve ark. 120 olguluk KP'li hasta serilerinde %80 hastada malign deri kanseri rapor etmişler bunların %20.9'unda çoklu deri tümörü saptamıştır. Olguların %33.9'unda SHDK, %32.6'sında BHDK tespit edilmiş olup %11 malign melanom olduğu belirtilmiştir.²⁵

BASEX SENDROMU

Basex, birbirinden farklı ve sıklıkla birbiriyle karıştırılan 2 sendrom olarak tanımlanmıştır. Bunlardan birincisi 1965 yılında tanımlanan ve Basex sendromu olarak literatüre geçmiş olan hipohidrozis, atrofoderma, hipotrikozis ve çok sayıda BHDK ile karakterize X bağlı dominant geçiş gösteren hastalıktır.²⁶ Diğeri ise 1980 yılında tanımlanan akral psoriasiform deri döküntüleri, tırnak distrofileri ile karakterize ve çoğunlukla solunum ve sindirim yo-



RESİM 3: Alt ekstremitteki (uyuk lateral) lezyon (Olgu 6).

lu kanserlerine eşlik eden Basex-Dupre-Christol ya da akrokeratozis paraneoplastika olarak isimlendirilmiş bir paraneoplastik sendromdur.²⁷ Acrokera-

tozis paraneoplastikada deri kanserinin ikincil görülmesi sık rastlanır bir durum değildir. Basex sendromu ise X'e bağlı dominant geçiş gösterdiğinden sporadik olgularda görülmez. Şimdiye kadar 18 aileden 77 hasta rapor edilmiştir. Literatürde sporadik olarak Basex sendromuna benzeri bulguları olan iki olgu rapor edilmiştir.^{28,29} Bazex sendromun da özellikle baş-boyun yerleşimli olan çok sayıda BHDK hayatın 2. ya da 3. dekadlarında ortaya çıkar.

Aynı yazarın tanımladığı her iki sendrom da birbirleriyle karıştırılmaması ve deri tümörleri açısından akılda tutulması gereken nadir sendromlardır.

SPORADİK OLGULAR

Eş zamanlı olarak 3 ve üzerinde deri kanseri görülen olgular tüm deri kanseri olgularının yaklaşık %20'dir.^{3,4,18} Bizim toplam 510 deri kanserli hastalar içinde çoklu NMDK oranı %5.68 idi. Eş zamanlı, aynı anda bulunan veya tedavi sırasında bulunan deri kanserlerini tanımlar. Çoklu tanımı bazen 2 ve üzeri bazen de 3 ve üzeri lezyonlar için kullanılmaktadır. Çalışmamıza 3 ve üzeri lezyonları olan olgular dahil edilmiştir. Sporadik olgular ise herhangi bir sendromun eşlik etmediği hastalardır. Eşzamanlı çoklu NMDK'si olan hastalarda 6 yıl içerisinde yeni bir NMDK ortaya çıkması beklenmektedir. Bu olgular içerisinde ilk defa NMDK tespit edildiğinde 3 veya daha fazla sayıda deri kanseri olan olgular ve erkek cinsiyete sahip olanlar da 1 veya 2 tane bulunanlardan ve kadın cinsiyete sahip olanlardan daha fazla risk altındadırlar. Bizim olgularımızda da erkek cinsiyet fazlaydı (%65.51). İlk beş yıl içinde yeni lezyonlar saptanan olgularımızın dördü erkek biri kadındı. Eş zamanlı çoklu NMDK tespit edilen hastalarda SHDK ve malign melanom riski daha yüksek tes-

pit edilmiştir.¹⁸ Çoklu NMDK'lı olgularda lenfoma riskinde bir artış olduğu belirtildiği gibi dudak, tükürük bezi, malign melanom, nonhodgkin lenfoma, lösemi, BHDK, akciğer ve larinks kanseri riskinde de artış bulunmaktadır.³⁰⁻³³ BHDK bulunan hastalarda ise dudak, larinks, akciğer, tükürük bezi, meme, böbrek, MM, NHL ve Lösemi riskinde artış vardır.³²⁻³⁴ NMDK hastalarda diğer kanser çeşitlerinin ortaya çıkması normale göre çok fazladır.³⁵⁻³⁷ Sporadik eş zamanlı çoklu NMDK'li hastalarda bu kanser risklerinin artış artmadığını söyleyen net veriler yoktur. Çünkü bu konudaki çalışmaların çoğunda NMDK'li hastalardaki lezyon sayısı göz ardı edilmiştir. Frisch ve ark., 2 ve ya daha fazla BHDK bulunan hastalarda daha sonradan nonmelanositik deri kanseri gelişme riskinin, tek BHDK olan hastalara göre daha az olduğunu söylemiştir.^{30,33} Wong ve ark. ise, bu riskin daha fazla olduğunu iddia etmişlerdir.³⁸ NMDK sayısı ne kadar fazla ise ilerleyen yıllarda aynı hastalarda NMDK görülme oranı arasında güçlü bir ilişki vardır.^{39,40} Üç ve daha fazla NMDK'si olan hastalarda 3 yıl içerisinde NMDK görülme riski 2'ye katlanmıştır.^{41,42} Bizim sporadik olarak tanımladığımız çoklu NMDK sahip hastalarımızdan beşinde, ilk tedavi sonrası sayıları 2-5 arasında değişen NMDK gelişti. Hastaların ilk tanımlandığında bulunan lezyonları genel veya lokal anestezi altında yeterli cerrahi sınırla çıkarılıp flepler veya greftler ile onarım yapılmıştır. Yeni lezyonların ortaya çıkma süresi ortalama 26 ay (18-49 ay) idi. Yeni lezyonlar lokal anestezi altında total eksize edildi.

Bu nedenlerle eş zamanlı çoklu NMDK'si bulunan hastalarda ömür boyu takiplerle hem yeni deri kanseri oluşumu yönünden muayene edilmeli hem de diğer kanser türlerinin oluşabileceği yönünden uyanık olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Lee DA, Miller SJ Nonmelanoma skin cancer. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2009;17(3): 309-24.
2. Levi F, Te VC, Randimbison L, Erler G, La Vecchia C. Trends in skin cancer incidence in Vaud: an update, 1976-1998. *Eur J Cancer Prev* 2001;10(4):371-3.
3. Staples M, Marks R, Giles G. Trends in the incidence of non-melanocytic skin cancer (NMSC) treated in Australia 1985-1995: are primary prevention programs starting to have an effect? *Int J Cancer* 1998;78(2):144-8.
4. Raasch BA, Buettner PG. Multiple nonmelanoma skin cancer in an exposed Australian population. *Int J Dermatol* 2002;41(10):652-8.
5. Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. Xeroderma pigmentosum: cutaneous, ocular and neurologic abnormalities in 830 published cases. *Arch Dermatol* 1987;123(2):241-50.
6. Kidd A, Carson L, Gregory DW, de Silva D, Holmes J, Dean JC, et al. A Scottish family with Bazex-Dupre-Christol syndrome: follicular atrophoderma, congenital hypotrichosis, and basal cell carcinoma. *J Med Genet* 1996;33(6):493-7.
7. High A, Zedan W. Basal cell nevus syndrome. *Curr Opin Oncol* 2005;17(2):160-6.
8. Harwood CA, Proby CM, McGregor JM, Sheaff MT, Leigh IM, Cerio R. Clinicopathologic features of skin cancer in organ transplant recipients: A retrospective case-control series. *J Am Acad Dermatol* 2006;4(2):290-300.
9. Wistuba II, Behrens C, Gazdar AF. Pathogenesis of non-AIDS-defining cancers: a review. *AIDS Patient Care STDS* 1999;13(7): 415-26.
10. Adami J, Frisch M, Yuen J, Glimelius B, Melbye M. Evidence of an association between non-Hodgkin's lymphoma and skin cancer. *BMJ* 1995;310(6993):1491-5.
11. Rodust PM, Stockfleth E, Ulrich C, Leverkus M, Eberle J. UV-induced squamous cell carcinoma--a role for antiapoptotic signalling pathways. *Br J Dermatol* 2009;161(Suppl 3): 107-15.
12. Han J, Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ. Genetic variation in XRCC1, sun exposure, and risk of skin cancer. *Br J Cancer* 2004;91(8):1604-9.
13. Durham SE, Krishnan KJ, Betts J, Birch-Macchin MA. Mitochondrial DNA damage in non-melanoma skin cancer. *Br J Cancer* 2003;88(1):90-5.
14. Nielsen K, Ingvar C, Måsbäck A, Westerdahl J, Borg A, Sandberg T, et al. Melanoma and nonmelanoma skin cancer in patients with multiple tumours--evidence for new syndromes in a population-based study. *Br J Dermatol* 2004;150(3):531-6.
15. de Grujil FR. p53 mutations as a marker of skin cancer risk: comparison of UVA and UVB effects. *Exp Dermatol* 2002;11(Suppl 1):37-9.
16. Moubayed N, Weichenthal M, Harder J, Wandel E, Sticherling M, Gläser RJ. Psoriasis (S100A7) is significantly up-regulated in human epithelial skin tumours. *Cancer Res Clin Oncol* 2007;133(4):253-61.
17. Heyderman E, Graham RM, Chapman DV, Richardson TC, McKee PH. Epithelial markers in primary skin cancer: an immunoperoxidase study of the distribution of epithelial membrane antigen (EMA) and carcinoembryonic antigen (CEA) in 65 primary skin carcinomas. *Histopathology* 1984;8(3):423-34.
18. Czarnecki D, Sutton T, Czarnecki C, Culjak G. A 10-year prospective study of patients with skin cancer. *J Cutan Med Surg* 2002;6(5):427-9.
19. Aktürk A, Yıldız KD, Bilen N, Bayramgürler D, Kıran R, Onyedi M. [Skin cancer cases applying to Kocaeli University Medical faculty Hospital between 1996 to 2003]. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2006;16(1):44-9.
20. Kösem M, Uğraş S, Özen S, Bayram İ, Ceran F, Oral H. [The incidence and distribution of Cancer around Van lake]. *Medical Journal of Çukurova University* 2001;26(1):30-6.
21. Cleaver EJ, Kraemer KH. Xeroderma pigmentosum. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 1989. p.2949-71.
22. Shumrick KA, Coldiron B. Genetic syndromes associated with skin cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 1993;26(1):117-37.
23. Bhutto AM, Shaikh A, Nonaka S. Incidence of xeroderma pigmentosum in Larkana, Pakistan: a 7-year study. *Br J Dermatol* 2005;152(3):545-51.
24. Goyal JL, Rao VA, Srinivasan R, Agrawal K. Oculocutaneous manifestations in xeroderma pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 1994;78(4):295-7.
25. Moussaid L, Benchikhi H, Boukind EH, Sqalli S, Mouaki N, Kadiri F. Cutaneous tumors during xeroderma pigmentosum in Morocco: study of 120 patients. *Ann Dermatol Venereol* 2004;131(1 Pt 1):29-33.
26. Bazex A, Salvador R, Dupre A, Christol B, Bimes P. [Acute myeloid leucosis with cutaneous manifestations: bullous and purpuric voluminous rosettes]. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1965;72:174-5.
27. Bazex A, Griffiths A. Acrokeratosis paraneoplastica--a new cutaneous marker of malignancy. *Br J Dermatol* 1980;103(3):301-6.
28. Beljan G, Metzke D. Miliaria and follicular atrophoderma as an early sign of Bazex-Dupre-Christol syndrome. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004;2(7):602-4.
29. Glaessl A, Hohenlauthner U, Landthaler M, Vogt T. Sporadic Bazex-Dupre-Christol-like syndrome: early onset basal cell carcinoma, hypohidrosis, hypotrichosis, and prominent milia. *Dermatol Surg* 2000;26(2): 152-4.
30. Frisch M, Melbye M. New primary cancers after squamous cell skin cancer. *Am J Epidemiol* 1995;141(10):916-22.
31. Teppo L, Pukkala E, Saxén E. Multiple cancer--an epidemiologic exercise in Finland. *J Natl Cancer Inst* 1985;75(2):207-17.
32. Levi F, Randimbison L, La Vecchia C, Erler G, Te VC. Incidence of invasive cancers following squamous cell skin cancer. *Am J Epidemiol* 1997;146(9):734-9.
33. Frisch M, Hjalgrim H, Olsen JH, Melbye M. Risk for subsequent cancer after diagnosis of basal-cell carcinoma. A population-based, epidemiologic study. *Ann Intern Med* 1996;125(10):815-21.
34. Czarnecki D, Zalberg J, Meehan C, O'Brien T, Leahy S, Bankier A, et al. Familial occurrence of multiple nonmelanoma skin cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 1992;61(1):1-5.
35. Graells J. The risk and risk factors of a second non-melanoma skin cancer: a study in a Mediterranean population. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2004;18(2):142-7.
36. Nugent Z, Demers AA, Wiseman MC, Mihalciou C, Kliever EV. Risk of second primary cancer and death following a diagnosis of non-melanoma skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(11 Pt 1):2584-90.
37. Coups EJ, Manne SL, Heckman CJ. Multiple skin cancer risk behaviors in the U.S. population. *Am J Prev Med* 2008;34(2):87-93.
38. Wong CSM, Strange RC, Lear JT. Basal cell carcinoma. *BMJ* 2003;327(7418):794-8.
39. Karagas MR, Stukel TA, Greenberg ER, Baron JA, Mott LA, Stern RS. Risk of subsequent basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin among patients with prior skin cancer. *Skin Cancer Prevention Study Group. JAMA* 1992;267(24): 3305-10.
40. Frankel DH, Hanusa BH, Zitelli JA. New primary nonmelanoma skin cancer in patients with a history of squamous cell carcinoma of the skin. Implications and recommendations for follow-up. *J Am Acad Dermatol* 1992;26(5 Pt 1):720-6.
41. Marciel I, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. *Arch Dermatol* 2000;136(12): 1524-30.
42. Chen J, Ruczinski I, Jorgensen TJ, Yenokyan G, Yao Y, Alani R, et al. Nonmelanoma skin cancer and risk for subsequent malignancy. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(17): 1215-22.