МЕЛАНОМ КОЖЕ – ЕПИДЕМИОЛОГИЈА, ЕТИОЛОГИЈА, ФАКТОРИ РИЗИКА, ПРЕВЕНЦИЈА НАСТАНКА

Марко Панајотовић¹, Раде Панајотовић², Љубомир Панајотовић³

SKIN MELANOMA – EPIDEMIOLOGY, ETIOLOGY, RISK FACTORS, PREVENTION

Marko Panajotović, Rade Panajotović, Ljubomir Panajotović

Сажетак

Инциденца меланом се удвостручује сваких 6–10 година и прима епидемијске размере. И у Србији је евидентан стални пораст броја новооболелих од меланом. Меланом коже (МК) је малигнитет са мултифакторском етиологијом. Развој меланом је резултат интеракције између различитих фактора животне средине, генетских и конституционалних фактора. Излагање сунцу је једини еколошки фактор који је стално повезан са меланомом. Ризик од настанка меланом зависи од интеракције између начина излагања сунцу и од типа коже. Изложеност вештачким изворима УВ радијације (соларијум) даје негативне ефекте на кожи и њихова употреба може да повећа ризик од развоја МК. Између 5 и 12% људи има породичну историју меланом. Од четири изолована гена у породицама са меланомом највећи значај придаје се CDKN2A (p16). Као фактори ризика за настанак меланом могу се означити: а) фактори животне средине и професије, б) индивидуални фактори (конституционални, наследни, полни, старосни, делови тела) и в) комбинација више фактора. Спровођењем мера превенције може се значајно смањити ризик од развијања меланом. Примарна превенција има циљ смањење инциденце меланом, дејством на етиолошке факторе и факторе ризика, а секундарна рано препознавање, рану дијагнозу и почетак лечења меланом.

Кључне речи: меланом коже, епидемиологија, фактори ризика, превенција.

Summary

The incidence of melanoma is doubling every 6 – 10 years and receives epidemic proportions. In Serbia is evident a steady increase in the number of new cases of melanoma. Skin melanoma is a malignancy with multifactorial etiology. The development of melanoma is the result of interaction between various environmental factors, genetic and constitutional factors. Sun exposure is the only environmental factor that is always associated with melanoma. The risk of developing melanoma depends on the interaction between the type of sun exposure and the skin type. Exposure to artificial sources of UV radiation (solarium) gives a negative effect on the skin and it may increase the risk of melanoma. Between 5 – 12% of people have a family history of melanoma. Of the four isolated genes in families with melanoma the CDKN2A (p16) is of the greatest importance. As risk factors for melanoma may be indicated: a) environmental factors, b) individual factors (constitutional, hereditary, sex, age, body parts and c) a combination of several factors. Implementation of preventive measures can significantly reduce the risk of developing melanoma. Primary prevention aims to reduce the incidence of melanoma, by influence of the etiology and risk factors, and secondary by early detection, diagnosis and treatment of melanoma.

Key words: skin melanoma, epidemiology, risk factors, prevention.

1 Марко Панајотовић, Медицински факултет Универзитета у Београду (Faculty of Medicine, University of Belgrade).

2 Раде Панајотовић, Медицински факултет Универзитета у Београду (Faculty of Medicine, University of Belgrade).

3 Љубомир Панајотовић, Висока медицинска школа струковних студија „Милутин Миланковић“, Београд (Medical High School of Professional Studies „Milutin Milankovic“, Belgrade).

УВОД

Меланом коже (МК) један је од најагресивнијих солидних малигних тумора. Он је потенцијално фаталан. Иако је заступљен са око 5% кожных канцера, узрок је више од 3/4 смртних исхода због малигнома коже (1). Инциденца меланом је у порасту широм света, удвостручује се сваких десет година, те тако прима епидемијске размере. Схватању етиологије, уочавању фактора ризика и биолошке природе меланом претходиле су године истраживања (2).

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА МЕЛАНОМА

Инциденца меланом увећава се за 6% годишње (Шведска, САД) и удвостручује се сваких 6–10 година. Она има најбржи пораст међу малигнома. Меланом је пети (шести) најчешћи канцер код мушкараца, шести (седми) најчешћи код жена (САД). У сталном порасту је и морталитет због ове тешке болести и свеукупно преживљавање оболелих. Ова статистичка контрадикција може се објаснити порастом инциденце, али и раним препознавањем, дијагностиковањем и почетком лечења. Инциденца се увећава брже у групи особа млађих од 40 година. Учесталост меланом се више него утростручила у белој популацији у задње две деценије. У САД је 2011. године 70.230 људи (40.010 мушкараца и 30.220 жена) развило инвазивни меланом, са око 46.770 додатних случајева меланом *in situ* (3). Студија процене појаве меланом међу младим белим женама (15–39 година) у Калифорнији показала је значајно већу учесталост код оних које живе у областима са највишим економским стандардом и највећом изложености УВ зрачењу у поређењу са онима из насеља са нижим социо-економским условима (4).

Стопа инциденце меланом и даље је највиша у Аустралији и Новом Зеланду (55,8 мушкараца и 42,9 жене на 100.000 становника годишње), док у САД-у износи 21,8 за мушкарце и 14,5 за жене, у поређењу са 6,4 код мушкараца и 11,7 код жена у целој Северној Америци. У Европи је највећи степен инциденце у скандинавским земљама (око 15), а најнижи у медитеранским (између 5 и 7). Особе женског пола у Европи оболевају 1,3 пута чешће од мушкараца. Меланом је чешћи код особа старијих од 65 година (5). У Србији (без Војводине) 2009. године откривена су 453 нова случаја (241 мушкарац, 212 жена) (стопа

инциденце 8,5). Исте године умрла су 183 оболела (стопа морталитета 3,4). И у Србији је евидентан стални пораст броја новооболелих од меланом. Док је 1999. године евидентирано 154 мушкараца и 174 жене (укупно 328) са стопом инциденце 5,7 код мушкараца и 6,2 код жена (укупно 6,0), 2009. године је био 241 мушкарац и 212 жена (укупно 453) са стопом инциденце 9,3 код мушкараца и 7,7 код жена (укупно 8,5) (6).

Код мушкараца највећа инциденца и најбржи пораст је у локализацији на труп, а код жена највећа инциденца и најбржи пораст је у локализацији на доњим екстремитетима. У 25–35% примарно је локализован на глави и врату.

ЕТИОЛОГИЈА МЕЛАНОМА

Меланом коже (МК) је малигнитет са мулти-факторском етиологијом. Развој меланом је резултат интеракције између различитих фактора животне средине, генетских и конституционалних фактора који се односе на домаћина, односно оболелу индивидуу.

Фактори средине (еколошки фактори)

Изражавање сунцу је једини еколошки фактор који је стално повезан са меланомом особа које су конституционално под ризиком. Међутим епидемиолошки докази за узрочну улогу сунчеве светлости су контраверзни. Однос између изражања сунцу и настанка МК још увек није идентификован и квантификован. Ризик од настанка меланом изгледа да зависи од интеракције између природе изражања сунцу и од типа коже. Иако су различити обрасци изражања сунцу повезани са различитим нивоима ризика за меланом међу појединцима, чини се да интермитентно изражање сунцу представља већи ризик од укупне изложености током живота (7). Велики број епидемиолошких студија утврдио је да је изражање сунцу у детињству главни фактор ризика за развој меланом. Знатно је мање релевантних доказа да само изражање сунцу у одраслом добу доприноси ризику од настанка МК. Међутим, већина доказа наглашава тип изражања сунцу као фактор ризика и у овој старосној групи (8).

Употреба вештачких извора УВ зрачења (соларијуми) популарна је за козметичке или рекреативне сврхе. Многе клиничке студије су известиле да изложеност соларијуму даје негативне ефекте на кожи и да њихова употреба може да повећа ризик од развоја МК (9, 10).

Остали фактори животне средине. Није нађена корелација између других фактора средине (пушење, исхрана, хормонска терапија, флуоресцентно осветљење и стрес) и настанка меланом (11).

Генетски фактори

Између 5 и 12% људи са дијагностикованим меланомом има породичну историју меланом код једног или више рођака првог степена („колена“) сродства. Четири гена су изолована у породицама са повећаном инциденцом меланом: Cyclin-dependent kinase 2A (CDKN2A(p16)), ARF (p14), Cyclin-dependent kinase 4 (CDK4), melanocortin 1 рецептор (MC1R). Гени CDKN2A и CDK4 на хромозомима 9p21 и 12q14, као и гени MC1R на локусу 16q24 главни су кандидати за развој меланом. Новија истраживања показала су да су мутације гена BRAF, RAS, c-MET и тумор-супресорског гена PTEN карактеристичне за спорадични меланом. Највећи значај придаје се *CDKN2A (p16)* без обзира да ли се ради о спорадичном или херeditарном меланому. Тај ген кодира тумор супресијски протеин CDKN2A (Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A) који значајно утиче у контроли G1 фазе ћелијског циклуса (фазе раста). Пробојност CDKN2A мутација је под утицајем средине или генетских фактора (12). Пробојност варира у зависности од стопе учесталости меланом у популацији: она је виша у подручјима са високом основном инциденцијом (САД, Аустралија и Шведска) него у регионима са нижом учесталости (Европа осим Шведске). Процењена пробојност CDKN2A мутација пре узраста од 50 година била би 0,50 у САД, 0,32 у Аустралији и 0,13 у Европи. Тумор потискујући (супресорни) ген P16, нађен је код 10–40% породица које имају предиспозицију. Мутација овог гена је нађена код скоро свих меланом (13). Важан је у регулацији ћелијског циклуса током G1 фазе. Особе са мутацијом MC1R (Меланокортин рецептор) гена су 2 до 4 пута склоније развоју меланом од других. Мутације MC1R гена су честе, свака особа црвене косе има такву мутацију. MC1R је посредник продукције меланина после УВ зрачења или стимулације хормонима. Он је протоонкоген.

Једно скрининг истраживање износи податке да је преваленца CDKN2A мутације носиоца мања од 1% у популацији са високом инциденцом. Дакле, није било идентификоване мутације у већини породица које су генетски

тестиране на меланом. С обзиром на веома низак степен вероватноће CDKN2A мутација и празнина у знању о експресији гена осетљивих на меланом у популацији, Конзорцијум за генетику меланом (Melanoma Genetics Consortium) сугерише да генетско тестирање на меланом треба да се спроводи само у контексту клиничког истраживања (14).

Остали генетски фактори и њихов наследни образац су још увек у испитивању (15).

ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА ПОЈАВУ МЕЛАНОМА

Као фактори ризика за настанак меланом могу се означити: а) фактори животне средине и професије, б) индивидуални фактори (конституционални, наследни, полни, старосни, делови тела) и в) комбинација више фактора.

Фактори животне средине (еколошки фактори)

Изражавање УВ светлости. Постоји блиска веза измеђ меланом и претераног ултравиолетног (УВ) зрачења. У сунчевом зрачењу које пада на површину земље 8,3% чини УВ зрачење, 38,9% видљиво зрачење и 52,8% ИЦ зрачење. Ова зрачења су нејонизујућа (не изазивају јонизацију у биолошком материјалу). УВ зрачење обухвата област таласних дужина од 10nm до 400nm, има највећу енергију фотона и биолошки је најактивније. УВ зрачење дели се, према својим биолошким ефектима, на УВЦ (100 до 200nm) – „гермицидно подручје“, УВБ (280 до 315nm) – „еритемно подручје“, УВА (315 до 400nm) – „подручје црне светлости“. Еритемни потенцијал УВ зрачења је квантитативна мера његовог канцерогеног потенцијала. УВА зрачење може изазвати оштећења коже која могу довести до рака коже и прераног старења. УВБ зрачење, које изазива опекотине, потенцијално може да доведе до канцера коже. Око 1% сунчевог зрачења које допире до тла чини УВБ. Оно је, са биолошког становишта, најважније. Изражавање коже УВ зрачењу сунчевог порекла доводи до оштећења ћелија коже. При овоме долази и до оштећења генетског материјала, што може да доведе и до појаве малигних обољења. Атмосфера апсорбује у великој мери УВБ, знатно мање УВА. За сваки километар надморске висине повећа се укупно УВ зрачење за око 15%, а УВБ за 6%. Облачност

смањује УВ зрачење за 50% до 80%. Смањењем озона у атмосфери за 10% и садашњим начином живота у свету се очекује годишње повећање броја свих малигних обољења коже. Интензитет сунчевог зрачења је највећи у летњим месецима око поднева (зраци падају под правим углом), а Сунчев спектар има највише УВБ. За три сата боравка на сунцу у том периоду може се примити око 50% укупне дозе УВ и око 70% УВБ. Поједностављен начин добијања увида у степен дневне опасности од сунчевог УВ зрачења је обрачунавање индекса УВ зрачења (УВ индекс, УВИ). УВИ је пропорционалан интензитету УВ зрачења које пада на површину земље, а које изазива еритем коже. Вредност УВИ говори и о могућности добијања малигних обољења коже код дужег боравка на сунцу (акциони спектар за еритем и за рак се поклапају) и о опасности за оштећење очију. У студији објављеној у децембру 2011. процењује се да је око 86% меланома у Великој Британији у 2010. било повезано са излагањем УВР радијацији сунца и соларијума, са већим процентом код мушкараца (око 90%), него жена (око 82%) (16). Процењује се да је 90% немеланомског рака коже изазвано излагањем сунцу.

Користан ефект сунчевог УВ зрачења код човека огледа се у синтези витамина Д и његовој улози у очувању здравља костију. За продукцију потребне количине витамина Д у току године довољно је веома кратко време излагања (15 до 20 минута дневно на светлу). Деценијама се сматрало да је то једини корисни ефекат сунчевог ултраљубичастог зрачења, уз естетски ефект препланулог тена. Постоје, међутим, докази да излагање сунцу, као и синтеза витамина Д, могу имати повољан утицај на ток лечења и прогнозу појединих малигних тумора, пре свега на колоректални канцер (17, 18). Међутим, слика ни у ком случају није довољно јасна и потребно је више истраживања пре него што се сунчева УВ радијација може препоручити као средство за смањење учесталости морталитета од рака.

Типови излагања сунцу. Опасност од меланома је највише повезана са повременим излагањем сунчевом зрачењу високог интензитета, које често доводи до опекотина него код хроничног излагања, типичног за људе са занимањем на отвореном простору (19). Историја опекотина удвостручује ризик од меланома (20). Опекотине, посебно у детињству, такође, повећавају ризик од карцинома базалних ћелија. Ризик од планоцелуларног карцинома је уско повезан на дугорочну професионалну изложеност сунчевој светлости.

Многе студије су повезале фенотипске и бихевиоралне факторе ризика за меланом у популацијама европског порекла (21). Бројне анализе епидемиолошких студија потврдиле су да су интермитентно рекреативно излагање сунцу и опекотине од сунца снажни предиктори меланома на свим географским ширинама, а перманентно излагање сунцу због професије на отвореном и укупно излагање сунцу може да утиче на појаву меланома на највише изложеним деловима тела само на ниским надморским висинама (22). Тако је у Европи и већем делу Северне Америке рекреативно излагање сунцу много доминантнији образац излагања сунцу повезан са ризиком код особа са светлом кожом (23).

Вештачки извори УВ зрачења. Соларијуми су извор вештачког УВР. Пре 1980. ови апарати су емитовали првенствено УВБ и понекад УВЦ. Од тада, у козметичким салонима постале су популарне лампе које користе углавном УВА, а које могу емитовати и УВБ. Овај променљиви спектрални излаз временом компликује мерење ризика (24). Најновија мета-анализа закључује да употреба соларијума повећава ризик од меланома, посебно када се користи пре 35. године живота. Њихово коришћење у било ком узрасту удвостручује ризик од планоцелуларног карцинома (25). У јуну 2009. године, Међународна агенција за истраживање рака сврстала је коришћење соларијума у групу 1 „канцерогеног за људе“. Постоје докази да коришћење соларијума и без опекотина може да повећа ризик од меланома (26–28).

Једна студија у Великој Британији процењује да коришћење соларијума изазива стотину смртних случајева годишње од меланома у Великој Британији (29). Могућност да су млади људи и они са високоризичним типовима коже изложени највећем ризику појаве меланома је широко призната, а 2003. године Међународна комисија за нејонизујућа зрачења (ICNIRP) и Светска здравствена организација (СЗО) препоручују да поједине категорије људи не би требало да користе соларијум (30). Закон који је донет 2010. у Енглеској и Велсу забрањује коришћење соларијума за младе испод 18 година (Шкотска је већ имала овај закон) на основу анкете из 2008. и 2009. године, која је показала да је 6% младих између 11 и 17 година у Енглеској користило ове апарате. ICNIRP је такође закључио да је вероватно да свако коришћење апарата за сунчање подиже ризик од рака коже, оштећења очију, фотодерматоза, фотосензитивности и прераног старења коже.

Фактори ризика везани за индивидуу – Конституционални фактори

Тип коже, косе и боје очију

Фицпатриков фототип коже. Др Thomas B. Fitzpatrick, дерматолог са Харвард универзитета је 1975. године развио систем класификовања коже према количини меланина природно присутног у кожи и њену реакцију на излагање УВ зрачењу. Систем је добио назив Фицпатрикова скала или фототипови коже (31). Систем категорише кожу у 6 група, рангирајући их од врло светле до врло тамне. Светле коже увек поцрвене и никад или тешко поцрне. Тамне коже брзо поцрне и никад не поцрвене, осим уколико излагање УВ радијацији не превазилази природну заштиту. Фототипови коже означени бројевима I–III (особе светле коже, плаве или црвене косе, плавих или зелених очију, са сунчевим пегима) имају изразито велики ризик појаве меланоме, посебно када су изложени сунчевом зрачењу.

Остали конституционални фактори

Својства и особености коже које су повезане са великом склоношћу за развој меланоме су: укупан број невуса дијаметра већег од 2мм (више од 120), Dysplastic невус синдром (мултипли диспластични – атипични невуси), Xeroderma pigmentosum, пеге (више од 100 код одраслих, више од 50 код деце), соларни лентиго, конгенитални невуси, присутни на рођењу, већи од 20мм имају 5–10% шансе за развој меланоме, циновски конгенитални невуси, породична историја меланоме повећава ризик од развоја меланоме 3 до 8 пута, ранији меланоми (9,5 пута), меланом коже друге локализације, други кожни канцери или мултипли кожни канцери, имунодефицијенција (урођена и стечена), имуносупресивна терапија.

ПРЕВЕНЦИЈА МЕЛАНОМА

Меланом спада у малигноме код којих постоји велика могућност превенције. Праћењем препоруке Америчког удружења за рак (American Cancer Society), може се значајно смањити ризик од развијања меланоме. Примарна превенција има циљ смањење инциденце меланоме дејством на етиолошке факторе и факторе ризика, а

секундарна рано препознавање дијагноза и почетак лечења меланоме (32, 33). Један од приоритета Конференције Уједињених нација о животној средини и развоју (UNCED), одржане 1992. године, био је INTERSUN – Глобални УВ пројекат који налаже промовисање заштите од сунца кроз програме едукације страновништва и промовисање УВ индекса, као средства бољег информисања грађана (34). Оваквим програмом у Аустралији, нпр. створена је навика примене заштите од сунца и одговарајућег понашања на сунцу, смањен је постотак појаве опекотина од сунца за 50%, смањена је значајно инциденца немеланомских облика рака коже код особа млађих од 50 година. У САД је израчунато да примена овог програма по становнику кошта 0,08 долара, док лечење карцинома коже кошта 5,70, што је 70 пута више! Програме превенције и ране детекције тумора коже изазваних сунцем подржао је велики број здравствених организација САД и Европе (American Cancer Society, American Academy of Dermatology, National Institute of Health, American Medical Association, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer). „Еуромеланом“ је паневропска, хуманитарна, превентивна кампања против рака коже коју код нас организује Удружење дерматовенеролога Србије у сарадњи са Европском академијом за дерматологију и венерологију, под покровитељством Министарства здравља Србије. Кампања под слоганом „Спасите своју кожу“ даје прилику становништву да један дан у години има бесплатан дерматолошки скрининг преглед за карцином коже. Циљ кампање је: 1) да се сви прегледани пацијенти код којих постоји сумња на карцином коже у раној фази упуте на даље лечење, 2) да се открију особе са меланомом или другим облицима карцинома коже у раном стадијуму, 3) да се открију особе са ризиком од обољевања од ових тумора.

Најзначајнији примарни превентивни поступак подразумева заштиту коже од штетног дејства сунца. Ово се постиже избегавањем боравка на отвореном без заштите између 10 и 16 часова у току сунчаних дана без обзира на годишње доба, ношењем одговарајуће одеће, капе и наочара за сунце и коришћењем заштитних препарата уколико се не може избећи дужи боравак на сунцу (35). Коришћење заштитних препарата не значи неограничен боравак на сунцу. Златно правило је: Од тренутка кад сопствена сенка постане краћа од висине тела, треба применити средства заштите.

Скрининг поступци у оквиру секундарне превенције подразумевају: а) самопреглед б) преглед лекара специјалисте (хирурга пластичара или дерматолога), б.1. макроскопски, б.2. дермоскопски (дигитална епилуминисцентна микроскопија), в) биопсија сумњиве лезије (36, 37). Самопреглед подразумева едукацију и има предности јер се врши у кратким временским размацима, кућним условима, без ограничења времена, без страха од лекарског прегледа. Лекарски преглед је периодичан, али значајан, јер укључује стручност и употребу помоћних дијагностичких поступака.

И поред свега, иако се ради о пигментном тумору који је на површини тела (доступан голом оку), око 30% хистолошки потврђених меланома се клинички не препозна.

ЗАКЉУЧАК

Инциденца меланома се удвостручује сваких 6–10 година и прима епидемијске размере. И у Србији је евидентан стални пораст броја новооболелих од меланома. Меланом коже (МК) је малигнитет са мултифакторском етиологијом. Развој меланома је резултат интеракције између различитих фактора животне средине, генетских и конституционалних фактора. Излагање сунцу је једини еколошки фактор који је стално повезан са меланомом. Ризик од настанка

меланома зависи од интеракције између начина излагања сунцу и од типа коже. Изложеност вештачким изворима УВ радијације (соларијум) даје негативне ефекте на кожи и њихова употреба може да повећа ризик од развоја МК. Између 5 и 12% људи има породичну историју меланома. Четири гена су изолована у породицама са повећаном инциденцом меланома: CDKN2A(p16), ARF (p14), (CDK4), MC1R. Највећи значај придаје се CDKN2A (p16), без обзира да ли се ради о спорадичном или хередићарном меланому. Као фактори ризика за настанак меланома могу се означити: а) фактори животне средине и професије, б) индивидуални фактори (конституционални, наследни, полни, старосни, делови тела) и в) комбинација више фактора. Спровођењем мера превенције може се значајно смањити ризик од развијања меланома. Примарна превенција има циљ смањење инциденце меланома дејством на етиолошке и факторе ризика, а секундарна рано препознавање, рану дијагнозу и почетак лечења меланома. Најзначајнији примарни превентивни поступак је заштита коже од штетног дејства сунца избегавањем боравка на отвореном без заштите између 10 и 16 часова, ношењем одговарајуће одеће, капе и наочара за сунце и коришћењем заштитних препарата. Секундарна превенција се спроводи кроз: а) самопреглед, б) преглед лекара специјалисте и в) биопсију сумњиве лезије.

Литература

1. Панајотовић ЈБ, Метастатски меланом коже – хируршко лечење. Војносанит Прегл 2003; 60(5): 589-595.
2. Goodson AG, Grossman D. Strategies for early melanoma detection: Approaches to the patient with nevi. J Am Acad Dermatol. 2009; 60: 719-735.
3. Linos E, Swetter SM, Cockburn MG, Colditz GA, Clarke CA. Increasing burden of melanoma in the United States. J Invest Dermatol. 2009; 129(7): 1666-1674.
4. Cancer prevention institute of California. Defining populations at risk for melanoma in California: Influences of race, socioeconomic status, and ultraviolet light exposure. Available at: <http://www.cpic.org>
5. Lens MB, Dawes M. Epidemiological Trends of Cutaneous Malignant Melanoma: Incidence of Cutaneous Malignant Melanoma. Available at <http://www.medscape.com>
6. Регистар за рак у Централној Србији, Извештај бр. 11. Инциденца и морталитет од рака у Централној Србији. Институт за заштиту здравља Србије „Др Милан Јовановић – Батут“, Београд, 2011.
7. Cho E. et al. Risk factors and individual probabilities of melanoma for whites. J Clin Oncol. 2005; 23(12): 2669-75.
8. Bastuji-Garin S, Diepgen TL. Cutaneous malignant melanoma, sun exposure, and sunscreen use: epidemiological evidence. Br J Dermatol 2002; 146 (Suppl. 61): 24-30.
9. Gallagher RP, Spinelli JJ, Lee TK. Tanning beds, sunlamps, and risk of cutaneous malignant melanoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005, 14(3): 562-6.

10. Cust AE, Armstrong BK, Goumas C. et al. Sunbed use during adolescence and early adulthood is associated with increased risk of early-onset melanoma. *International Journal of Cancer*. 2011; 128 (10): 2425–2435.
11. MacKie RM. Incidence, risk factors and prevention of melanoma. *Eur J Cancer* 1998; 34 (Suppl. 3): S3-6.
12. Goldstein AM, Tucker MA. Genetic epidemiology of cutaneous melanoma. A global perspective. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1493-6.
13. Bishop DT, Demenais F, Goldstein AM et al. Geographical variation in the penetrance of CDKN2A mutations for melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 894-903.
14. Harland M, Goldstein AM, Kukalich K, et al. A comparison of CDKN2A mutation detection within the Melanoma Genetics Consortium (GenoMEL) *Eur J Cancer*. 2008; 44(9): 1269-74.
15. Kefford R, Bishop JN, Tucker M, et al. Genetic testing for melanoma. *The Lancet Oncology*, 2002; 3(11): 653 – 654.
16. Parkin DM, Mesher D, Sasieni P. Cancers attributable to solar (ultraviolet) radiation exposure in the UK in 2010. *Br J Cancer*. 2011; 105 (S2): S66-S69.
17. Wu K, et al. A nested case control study of plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2007; 99(14): 1120-9.
18. Wactawski-Wende J. et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2006; 354(7): 684-96.
19. Gandini S. et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II Sun exposure. *Eur J Cancer*, 2005; 41(1): 45-60.
20. Zanetti R. et al. Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case-case-control study. *Br J Cancer*, 2006; 94(5): 743-51.
21. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P. et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II Sun exposure. *Eur J Cancer*. 2005; 41(1): 45–60.
22. Newton-Bishop JA, Chang YM, Elliott F. et al. Relationship between sun exposure and melanoma risk for tumours in different body sites in a large casecontrol study in a temperate climate. *Eur J Cancer* 2011; 47(5): 732 – 41.
23. Chang YM, Barrett JH, Bishop DT, Armstrong BK, Bataille V, Bergman W. et al. Sun exposure and melanoma risk at different latitudes: a pooled analysis of 5700 cases and 7216 controls. *Int J Epidemiol*. 2009; 38(3): 814–30.
24. Gallagher RP, Spinelli JJ, Lee TK. Tanning beds, sunlamps, and risk of cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005; 14(3): 562-6.
25. The International Agency for Research on Cancer Working Group on Artificial Ultraviolet (UV) light and skin cancer, The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer*, 2007; 120(5): 1116-22.
26. Cust AE, Armstrong BK, Goumas C. et al. Sunbed use during adolescence and early adulthood is associated with increased risk of early-onset melanoma. *International Journal of Cancer*. 2011; 128(10): 2425–2435.
27. Autier Ph. Perspectives in melanoma prevention: the case of sunbeds. *European Journal of Cancer* 2004; (40): 2367–2376.
28. International Agency for Research on Cancer Working Group on Artificial Ultraviolet Light and Skin Cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous melanoma and other skin cancers: a systematic review. *Int J Cancer* 2007; 120: 1116–22.
29. Diffey BL. A quantitative estimate of melanoma mortality from ultraviolet A sunbed use in the UK. *Br J Dermatol*, 2003; 149(3): 578-81.
30. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection, Health Issues of Ultraviolet Tanning Appliances Used for Cosmetic Purposes. ICNIRP Statement, 2003. Available at <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/skin/riskfactors/#types>
31. Fitzpatrick TB: Soleil et peau. *J Med Esthet* 1975; 2: 330-34.
32. Chaidemenos G, Stratigos A, Papakonstantinou M, Tsatsou F. Prevention of malignant melanoma. *Hippokratia*. 2008; 12(1): 17–21.
33. Falvey EA. An Approach to a Prevention Plan For Malignant Melanoma For the State of Connecticut" (2001). UCHC Graduate School Masters Theses 2003 – 2010. Paper 27.
34. Ultraviolet radiation and the INTERSUN Programme. World Health Organization. Available at: <http://www.who.int/uv/intersunprogramme/en/>
35. Sambandan DR, Ratner D. Sunscreens: an overview and update. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 64(4): 748-758.

36. Goldberg MS, Doucette JT, Henry WL. et al. Risk factors for presumptive melanoma in skin cancer screening: American Academy of Dermatology National Melanoma / Skin Cancer Screening Program experience 2001 – 2005. J Am Acad Dermatol. 2007; 57: 60 – 66.
37. Halpern A.C. Secondary prevention of melanoma. Available at: <http://www.veomed.com/va082248082010>.
-

Контакт: Марко Панајотовић, 11000 Београд, Милоша Поцерца 34, 063656238, panajotovic@gmail.com.