

MAGIERA, Barbara, RYBAK, Jakub and MAGIERA, Karol. Melanoma - risk factors and prevention strategies. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;21(1):185-196. eISSN 2391-8306. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.21.01.017>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/46034>
<https://zenodo.org/record/8401857>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 31.08.2023. Revised: 15.09.2023. Accepted: 02.10.2023. Published: 03.10.2023.

Melanoma - risk factors and prevention strategies

Autorzy: Barbara Magiera, Jakub Rybak, Karol Magiera

Barbara Magiera

barbaramgra@gmail.com

Prof. K. Gibiński University Clinical Culture Center of the Medical University of Silesia in Katowice,

Medyków 14, 40-752 Katowice

ORCID 0009-0001-9180-9942

Jakub Rybak

rybakjak@gmail.com

Faculty of Medical Sciences in Katowice, Medical University of Silesia, Katowice, Poland,

ORCID: 0009-0005-0481-1569

Karol Magiera

magierakarol0@gmail.com

Faculty of Medical Sciences in Katowice, Medical University of Silesia, Katowice, Poland,

ORCID: 0009-0004-8621-9755

Abstract:

Introductions and purpose: Melanoma is a malignant skin cancer, characterized by a very high rate of increase in the number of cases. The aim of this study is to analyze the key modifiable and non-modifiable risk factors associated with the development of melanoma and to discuss existing prevention strategies.

Materials and methods: A literature review was conducted using the "PubMed" database with the keywords "melanoma", "melanoma risk factors", "melanoma primary prevention" and "melanoma secondary prevention".

State of knowledge: Melanoma risk factors can be divided into two groups: modifiable and non-modifiable. The main modifiable factor is UV radiation. Non-modifiable risk factors include: genetic factors, phenotypic characteristics, age, gender, and presence of melanocytic nevi. UV radiation is responsible for the incidence of 60-70% of melanomas. Reducing exposure to risk factors is crucial in primary prevention, while self-examination and medical examination are important in secondary prevention.

Summary:

Keywords: melanoma, melanoma risk factors, melanoma primary prevention

Streszczenie:

Wstęp i cele pracy: Czerniak jest złośliwym nowotworem skóry, cechującym się bardzo dużą dynamiką wzrostu liczby zachorowań. Celem pracy jest analiza kluczowych modyfikowalnych i niemodyfikowalnych czynników ryzyka związanych z rozwojem czerniaka oraz omówienie istniejących strategii zapobiegania.

Materiały i metody: Dokonano przeglądu literatury dostępnej bazie danych "PubMed". Wyszukiwanie przeprowadzono przy użyciu słów kluczowych: "czerniak", "czynniki ryzyka czerniaka", "profilaktyka pierwotna czerniaka", "profilaktyka wtórna czerniaka".

Stan wiedzy: Czynniki ryzyka czerniaka mogą być podzielone na dwie grupy: modyfikowalne i niemodyfikowalne. Do modyfikowalnych czynników ryzyka zaliczamy głównie ekspozycję na promieniowanie UV. Do niemodyfikowalnych czynników ryzyka zaliczamy: czynniki genetyczne, cechy fenotypowe, wiek i płeć oraz obecność znamion melanocytowych. Promieniowanie UV odpowiada za występowanie 60-70% czerniaków. W profilaktyce pierwotnej istotne znaczenie ma ograniczenie ekspozycji na czynniki ryzyka, natomiast w profilaktyce wtórnej samobadanie oraz badanie lekarskie.

Podsumowanie: Pomimo bardzo dużej dynamiki wzrostu zachorowań, zachorowalność i śmiertelność związane z czerniakiem mogą być skutecznie zredukowane poprzez stosowanie się do zasad profilaktyki pierwotnej i wtórnej. Kluczowe znaczenie ma edukacja pacjentów pozwalająca na zmniejszenie ekspozycji na modyfikowalne czynniki ryzyka oraz zwiększoną czujność wobec nowo powstałych zmian skórnych.

Słowa kluczowe: czerniak, czynniki ryzyka czerniaka, profilaktyka pierwotna czerniaka, profilaktyka wtórna czerniaka

Wstęp i cele pracy

Czerniak jest złośliwym nowotworem skóry, wywodzącym się z komórek barwnikowych [1]. W Polsce czerniaki występują względnie rzadko, co roku wykrywa się około 3500 nowych przypadków [2]. Są to jednak nowotwory cechujące się bardzo dużą dynamiką wzrostu liczby zachorowań. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów liczba zachorowań w latach 1999-2019 zwiększyła się dwukrotnie. Rocznie z powodu czerniaka w Polsce umiera około 1400 osób [2]. W niniejszej pracy skupimy się na analizie kluczowych czynników ryzyka związanych z rozwojem czerniaka oraz omówimy istniejące strategie zapobiegania. Prześledzimy różnorodne czynniki ryzyka, takie jak czynniki genetyczne, cechy fenotypowe, wiek płeć, czy promieniowanie UV, które zwiększają szanse na wystąpienie choroby. Następnie skupimy się na metodach prewencji, które mają kluczowe znaczenie dla zmniejszenia występowania czerniaka. Celem pracy jest dostarczenie kompleksowego spojrzenia na problem czerniaka oraz zasygnalizowanie znaczenia skutecznej profilaktyki w walce z tą chorobą.

Materialy i metody

Dokonano przeglądu literatury dostępnej w bazie danych "PubMed". Wyszukiwanie przeprowadzono przy użyciu słów kluczowych: "czerniak", "czynniki ryzyka czerniaka", "profilaktyka pierwotna czerniaka", "profilaktyka wtórna czerniaka"

Aktualny stan wiedzy

Modyfikowalne czynniki ryzyka

Promieniowanie UV. Uważa się, że 60-70% czerniaków spowodowanych jest nadmierną ekspozycją na promieniowanie ultrafioletowe [3]. Szkodliwe jest zarówno promieniowanie UVA, jak i UVB. Aż 98,7% promieniowania docierającego do ziemi jest promieniowaniem UVA [4].

Promieniowanie UVB może bezpośrednio uszkadzać DNA prowadząc do powstania cyklobutanopirymidynowych dimerów i fotoproduktów pirymidyno-pirymidynowych 6-4 [5]. W przeszłości uważano, że nowotwory są wywoływane głównie przez UVB, jednak obecnie wiadomo, że UVA wnika w skórę pięciokrotnie głębiej, co jest przyczyną powstawania większości czerniaków, w wyniku pośredniego uszkodzenia DNA. Głębsza penetracja fotonów UVA umożliwia przeniesienie energii do cząsteczek tlenu, które stają się wysoce reaktywne. Cząsteczki te obejmują rodniki hydroksylowe i nadtlenek wodoru, które docierają do DNA na drodze dyfuzji i powodują jego uszkodzenie [4].

Do miejsc, w których najczęściej pojawia się czerniak należą u mężczyzn plecy, a u kobiet nogi [6]. Głównym czynnikiem ryzyka rozwoju czerniaka jest sporadyczna ekspozycja na słońce o dużej intensywności w młodym wieku, szczególnie związana z oparzeniami

słonecznymi [7]. Historia oparzeń słonecznych doznanych w ciągu całego życia nie jest tak istotnym czynnikiem predykcyjnym ryzyka jak oparzenia słoneczne w dzieciństwie [8].

Solarium. Dawki UVA w solarium są 12 razy większe, niż w słońcu [5]. W badaniach wykazano wyraźny związek między ekspozycją na promieniowanie UV w solarium, a występowaniem raka skóry. U osób, które korzystały z solarium przed 25. rokiem życia, ryzyko wystąpienia czerniaka jest 6-krotnie wyższe. Jedna do 14 sesji opalania przez całe życie zwiększa ryzyko czerniaka o 19%, a u osób, które odbyły od 15 do 30 sesji, ryzyko było zwiększone o 31%. 40 godzin celowego opalania w pomieszczeniu może powodować 55% wzrost ryzyka wystąpienia czerniaka [4].

Niemodyfikowalne czynniki ryzyka

Czynniki genetyczne. Jednym z najważniejszych czynników wpływających na ryzyko wystąpienia czerniaka jest obciążony wywiad rodzinny, ponieważ u 8–12% pacjentów z czerniakiem występuje dziedziczna predyspozycja do wystąpienia choroby.

Mutacje poszczególnych genów mogą zwiększać ryzyko wystąpienia czerniaka. Mutację w genie BRAF stwierdza się u 60% pacjentów ze zdiagnozowanym czerniakiem. W 15-20% przypadków czerniaków stwierdza się mutacje NRAS. Mutacje te występują głównie u osób sporadycznie narażonych na działanie słońca. Choć sama mutacja BRAF prawdopodobnie nie powoduje czerniaka, to w połączeniu z czynnikami środowiskowymi zwiększa ryzyko jego wystąpienia [9].

Mutacje linii zarodkowej w CDKN2A, choć rzadkie, w istotny sposób korelują z rozwojem czerniaka. Zespół znamion BK i rodzinny zespół znamion atypowych/czerniaka (FAMM) wiążą się ze zwiększoną liczbą znamion dysplastycznych i zwiększonym ryzykiem wystąpienia czerniaka. Zarówno jeden, jak i drugi zespół dziedziczony jest autosomalnie dominująco z niepełną penetracją i mogą być związane z nieprawidłowością na chromosomie 1P. Częstość występowania czerniaka u pacjentów z FAMM w wieku średnim wynosi aż 85% [8].

Badania wskazują także, że mutacje wywołane promieniowaniem UV, w tym mutacje w CDKN2A, TP53, NF1, RAC1 i PTEN kumulują się, gdy znamiona melanocytowe przekształcają się w czerniaka [5, 10]. Osoby będące nosicielami mutacji BRCA2, która jest odpowiedzialna za rodzinne nowotwory piersi i jajnika, również obarczone są większym ryzykiem wystąpienia czerniaka [11].

Pacjenci chorujący na skórę pergaminową, chorobę dziedziczną autosomalnie recesywnie, charakteryzującą się defektem genów odpowiedzialnych za naprawę uszkodzeń wywołanych przez UV-C, mają wyjątkowo dużą wrażliwość na słońce. U około jednego na pięciu pacjentów ze skórą pergaminową rozwinie się czerniak [12].

Cechy fenotypowe. Niektóre spośród cech fenotypowych cechują się zwiększonym ryzykiem wystąpienia czerniaka. W swojej metaanalizie Gandini i wsp. wykazali, że obecność piegów oraz jasny (niebieski i zielony) kolor oczu są czynnikiem ryzyka wystąpienia czerniaka [13]. Z ryzykiem wystąpienia czerniaka koreluje także kolor włosów. Osoby z blond włosami i włosami w kolorze brązowym cechują się większą podatnością na

rozwój czerniaka niż osoby z czarnymi włosami. Najbardziej narażone na rozwój czerniaka są osoby z włosami rudymi [9].

Wiek i płeć. Wiek odgrywa znaczącą rolę w przypadku występowania czerniaka. Mediana wieku rozpoznania wynosi 62 lata dla mężczyzn i 54 lata dla kobiet [14].

U młodych pacjentów częściej występuje postać rodzinna nowotworu.

Pacjenci, u których wykrywa się czerniaka w średnim wieku, często byli w przeszłości narażeni na nadmierną ekspozycję na słońce i oparzenia słoneczne. Ryzyko rozwoju czerniaka u mężczyzn jest wyższe o 50% niż u kobiet i wiąże się z bardziej niekorzystnym rokowaniem [8]. W wieku powyżej 80 lat częstość występowania czerniaka skóry u mężczyzn jest prawie 3 razy większa niż u kobiet. Znaczna różnica w częstości występowania czerniaka może być związana z różnicą w stosowaniu ochrony przeciwsłonecznej przez mężczyzn [15].

U młodszych kobiet, poniżej 40 roku życia, częstość zachorowania jest wyższa niż u mężczyzn, czego przyczyną może być korzystanie z solarium [8].

Historia choroby. Ryzyko zachorowania na czerniaka jest szczególnie wysokie u osób ze zdiagnozowanym w przeszłości czerniakiem. Lokalizacja czerniaka nie musi odpowiadać obszarowi wcześniejszego oparzenia lub miejsca ekspozycji na promieniowanie UV. Ryzyko rozwinięcia się kolejnego czerniaka w przypadku wcześniejszego czerniaka wynosi od 3% do 8% [9].

Znamiona melanocytowe. Badania dowodzą, że obecność nabytego znamiona melanocytowego jest czynnikiem ryzyka rozwoju czerniaka. Wiele znamion powstaje w wyniku ekspozycji na słońce. Nie jest do końca wiadome, czy znamiona stanowią zmianę poprzedzającą czerniaka czy są raczej markerem ryzyka jego wystąpienia. Uważa się, że 25% czerniaków powstaje w obrębie istniejących znamion [16].

Największe znaczenie prognostyczne ma całkowita liczba znamion u pacjenta. Pacjenci, u których występuje więcej niż 100 znamion z atypią lub bez niej lub 50 znamion z jednym lub kilkoma znamionami atypowymi, są zaliczani do grupy zwiększonego ryzyka. Obecność znamion atypowych jest silnym czynnikiem prognostycznym wystąpienia czerniaka [7]. Co jednak istotne, większość czerniaków występuje u pacjentów z niewielką liczbą znamion pospolitych [17].

Profilaktyka czerniaka

Profilaktyka pierwotna. Profilaktyka pierwotna czerniaka obejmuje szeroki zakres działań mających na celu zmniejszenie ryzyka zachorowania.

Szczególnie duże znaczenie ma ograniczenie narażenia na promieniowanie UV, zwłaszcza tego o dużym natężeniu. Szczyt promieniowania UVB występuje w godzinach między 11:00 a 16:00. Jeżeli zmniejszenie ekspozycji na słońce w tym czasie nie jest możliwe, zaleca się stosowanie odzieży ochronnej [18].

Do metod zmniejszających ryzyko rozwoju czerniaka zaliczyć możemy także chemioprolaktykę. Termin chemioprolaktyka oznacza działania mające na celu zapobieganie lub przynajmniej opóźnienie procesu karcynogenezy za pomocą środków

pochodzenia syntetycznego lub naturalnego [19]. Chemiopprofilaktyka czerniaka, pomimo tego, że budzi spore nadzieje, jest nadal dziedziną niedostatecznie zbadaną, między innymi ze względu na nie do końca poznany mechanizm transformacji melanocytów w komórki złośliwe [20].

Popularnym i szeroko stosowanymi w celu profilaktycznym środkami są filtry przeciwsłoneczne. Możemy podzielić je na nieorganiczne (fizyczne, mineralne) i organiczne (chemiczne).

Mineralne filtry przeciwsłoneczne, ze względu na obecność cząstek wykazujących właściwości absorpcyjne, odblaskowe oraz rozpraszające światło, sprawiają, że promienie UV nie docierają do skóry [20]. Dwutlenek tytanu (TiO₂) oraz tlenek cynku (ZnO) są środkami szczególnie cenionymi w tej grupie ze względu na szeroki zakres zdolności ochronnych obejmujących zarówno promieniowanie UVA, jak i UVB oraz ich fotostabilność [21]. Niektóre badania wskazują jednak, na potencjalną możliwość bioakumulacji w organizmie [22-24]. Nie stwierdzono zdolności preparatów do przenikania przez skórę, w jednym z badań wykazano jednak, że niektóre postacie ZnO ulegają hydrolizie na skórze, co może prowadzić do negatywnego działania ogólnoustrojowego [25]. Pomimo ich niewątpliwych zalet, nieorganiczne filtry przeciwsłoneczne są preparatami wymagającymi dalszych badań.

Organiczne filtry przeciwsłoneczne pochłaniają promieniowanie ultrafioletowe i przekształcają je w energię cieplną, neutralizując szkodliwy wpływ promieni UV na skórę [20]. Najczęściej używa się kombinacji kilku związków organicznych, ze względu na różnice w zakresie zdolności ochronnych oraz stabilności [26]. Należy zauważyć, że wiele cząsteczek organicznych stosowanych w filtrach UV może zostać wchłonięta przez skórę, wywierając działanie ogólnoustrojowe [27,28]. Aktualnie bada się różne metody formułowania, między innymi emulsje oraz nanoformulacje, w celu uzyskania preparatu o jak najlepszych właściwościach ochronnych, przy jednoczesnym jak najmniejszym szkodliwym wpływie na zdrowie [29, 30].

Skuteczność filtrów przeciwsłonecznych w przeciwdziałaniu czerniakowi od lat pozostaje przedmiotem dyskusji [20]. Ostatnie badania Norwegów pokazały jednak, że filtr przeciwsłoneczny o wysokim wskaźniku ochrony przeciwsłonecznej (SPF) zmniejsza ryzyko rozwoju czerniaka [31]. Inne badanie wykazało, że regularne stosowanie filtrów przeciwsłonecznych może prowadzić do zmniejszenia inwazyjności [32].

Pomimo że filtry przeciwsłoneczne są najbardziej bezpośrednią drogą blokowania UV, wielu badaczy uważa, że podawanie środków chemiopprofilaktyki w postaci suplementacji doustnej lub zmian w diecie może być lepszą lub przynajmniej uzupełniającą metodą ochrony [33]. Prowadzone są obecnie badania nad różnymi grupami substancji, potencjalnie przeciwdziałającymi rozwojowi czerniaka. Do tej grupy zaliczamy między innymi niesteroidowe leki zapalne, czy statyny, jednak pomimo tego że wyniki badań są obiecujące [34, 35], ich skuteczność pozostaje przedmiotem dyskusji [36, 37].

Duże zainteresowanie badaczy budzą także środki dietetyczne, takie jak resweratrol, kurkumina, galusan epigallokatechiny (EGCG), czy fisetyna. W tym przypadku jednak również wymagane jest więcej badań klinicznych, aby jednoznacznie ocenić ich pozytywny wpływ na rozwój czerniaka [20].

Korzystne działanie przypisuje się także witaminom. Wykazano, że witaminy A, C, D, E i K wywierają działanie chemioterapeutyczne na niektóre nowotwory [38,39], nie zmienia to jednak faktu, że niewiele badań sugeruje potencjalną przydatność tych witamin w zapobieganiu czerniakowi.

Profilaktyka wtórna. Celem profilaktyki wtórnej jest wykrycie choroby na wczesnym etapie, minimalizując szanse zgonu. Kluczowe metody profilaktyki wtórnej czerniaka to samobadanie (SSE) oraz badanie lekarskie [40].

Samobadanie jest prostą, tanią i efektywną metodą przesiewową. Ma ono szczególnie duże znaczenie, ponieważ większość czerniaków wykrywana jest przez pacjentów, partnerów lub członków rodziny [41, 42]. Liczba badań dotyczących czułości i swoistości SSE jest ograniczona, ponadto potencjalną trudność w ocenie stanowią zmienne metody oceny oraz zróżnicowanie badanej populacji [43]. Jakkolwiek, uważa się, że czułość tej metody mieści się w zakresie od 25% do 93%, natomiast w przypadku swoistości jest to od 83% do 97% [44]. W australijskim badaniu Berwick i wsp. wykazali, że stosowanie SSE może zmniejszyć śmiertelność czerniaka nawet o 63% [45]. Samobadanie powinno być przeprowadzane zgodnie z uwzględnieniem kryteriów ABCDE oznaczającymi kolejno ocenę: asymetrii, granic, barwy, średnicy oraz ewolucji zmiany [46]. Niestety nie istnieje jednoznaczne stanowisko co do zalecanego interwału SSE, niektóre źródła sugerują jednak, że pacjent powinien przeprowadzić badanie raz na miesiąc [47].

Badanie lekarskie odgrywa dużą rolę w profilaktyce wtórnej czerniaka. Wizyta u lekarza specjalisty powinna odbywać się co najmniej raz w roku lub częściej, jeżeli pacjent znajduje się w grupie ryzyka. W trakcie wizyty, wywiad chorobowy powinien uwzględniać informacje o nowo powstałych zmianach skórnych, ekspozycjach na czynniki ryzyka oraz zmianach w obrębie istniejących znamion. Specjalista powinien obejrzeć całe ciało pacjenta w warunkach dobrego oświetlenia, pozwalających na szczegółową ocenę okolic trudno dostępnych, takich jak owłosiona skóra głowy, okolice zauszne, stopy, okolice narządów płciowych i odbytu. W razie istniejących zmian, zalecanym badaniem, wykorzystywanym we wstępnej diagnostyce jest dermatoskopia lub wideodermoskopia [48] Badanie lekarskie powinno odbywać się co najmniej raz do roku, a w przypadku osób z grupy ryzyka jeszcze częściej [49].

Podsumowanie

Pomimo tego, że czerniaki cechują się bardzo dużą dynamiką wzrostu liczby zachorowań, skrupulatne stosowanie się do zasad profilaktyki pierwotnej i wtórnej znacząco zmniejsza zachorowalność oraz śmiertelność związane z tą chorobą. Kluczowe znaczenie ma edukacja pacjentów, pozwalająca na zmniejszenie ekspozycji na modyfikowalne czynniki ryzyka oraz zwiększoną czujność w stosunku do nowo powstałych zmian skórnych.

Wkład autorski:

Konceptualizacja, B.M.; metodologia, oprogramowanie, analiza formalna, dochodzenie, zasoby, przechowywanie danych, pisanie - wstępne przygotowanie, pisanie - przegląd i edycja, wizualizacja, B.M., J.R., K.M.. nadzór, administracja projektem: B.M., J.R.

Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się z opublikowaną wersją manuskryptu.

Oświadczenie o finansowaniu

Badanie nie otrzymało żadnego zewnętrznego finansowania.

Oświadczenie instytucjonalnej komisji rewizyjnej

Nie dotyczy.

Oświadczenie o świadomej zgodzie

Nie dotyczy.

Oświadczenie o dostępności danych

Nie dotyczy.

Oświadczenie o konflikcie interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesu.

Piśmiennictwo:

1. Ahmed B, Qadir MI, Ghafoor S. Malignant Melanoma: Skin Cancer-Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2020;30(4):291-297. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2020028454. PMID: 32894659.
2. Krajowy Rejestr Nowotworów [Internet]. 2023 [cited 2023 August 30]. Available from: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty>
3. Evans RD, Kopf AW, Lew RA, Rigel DS, Bart RS, Friedman RJ, Rivers JK. Risk factors for the development of malignant melanoma--I: Review of case-control studies. *J Dermatol Surg Oncol.* 1988 Apr;14(4):393-408. doi: 10.1111/j.1524-4725.1988.tb03373.x. PMID: 3280634.
4. Volkovova K, Bilanicova D, Bartonova A, Letašiová S, Dusinska M. Associations between environmental factors and incidence of cutaneous melanoma. Review. *Environ Health.* 2012 Jun 28;11 Suppl 1(Suppl 1):S12. doi: 10.1186/1476-069X-11-S1-S12. PMID: 22759494; PMCID: PMC3388446.
5. Sample A, He YY. Mechanisms and prevention of UV-induced melanoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2018 Jan;34(1):13-24. doi: 10.1111/phpp.12329. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28703311; PMCID: PMC5760354.
6. Williams ML, Sagebiel RW. Melanoma risk factors and atypical moles. *West J Med.* 1994 Apr;160(4):343-50. PMID: 8023484; PMCID: PMC1022426.
7. Syed DN, Mukhtar H. Botanicals for the prevention and treatment of cutaneous melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2011 Aug;24(4):688-702. doi: 10.1111/j.1755-148X.2011.00851.x. Epub 2011 Apr 12. PMID: 21426532; PMCID: PMC3158815.
8. Dzwierzynski WW. Melanoma Risk Factors and Prevention. *Clin Plast Surg.* 2021 Oct;48(4):543-550. doi: 10.1016/j.cps.2021.05.001. Epub 2021 Jul 2. PMID: 34503715.

9. O'Neill CH, Scoggins CR. Melanoma. *J Surg Oncol*. 2019 Oct;120(5):873-881. doi: 10.1002/jso.25604. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31246291.
10. Viros A, Sanchez-Laorden B, Pedersen M, et al. Ultraviolet radiation accelerates BRAF-driven melanomagenesis by targeting TP53. *Nature*. 2014;511(7510):478-482. doi: 10.1038/nature13298.
11. Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 1999 Aug 4;91(15):1310-6. doi: 10.1093/jnci/91.15.1310. PMID: 10433620.
12. Kraemer KH, Lee MM, Andrews AD, Lambert WC. The role of sunlight and DNA repair in melanoma and nonmelanoma skin cancer. The xeroderma pigmentosum paradigm. *Arch Dermatol*. 1994 Aug;130(8):1018-21. PMID: 8053698.
13. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer*. 2005;41:2040-2059.
14. Ingraffea, A. (2013). Melanoma. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 21(1), 33-42. doi:10.1016/j.fsc.2012.11.007
15. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019 Jan;69(1):7-34. doi: 10.3322/caac.21551. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30620402.
16. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo*. 2014 Nov-Dec;28(6):1005-11. PMID: 25398793.
17. Geller AC, Mayer JE, Sober AJ, Miller DR, Argenziano G, Johnson TM, Swetter SM. Total Nevi, Atypical Nevi, and Melanoma Thickness: An Analysis of 566 Patients at 2 US Centers. *JAMA Dermatol*. 2016 Apr;152(4):413-8. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.0027. PMID: 26934430.
18. Kornek T, Augustin M. Skin cancer prevention. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013 Apr;11(4):283-96; quiz 297-8. doi: 10.1111/ddg.12066. PMID: 23574893.
19. Sporn MB, Dunlop NM, Newton DL, Smith JM. Prevention of chemical carcinogenesis by vitamin A and its synthetic analogs (retinoids). *Fed Proc*. 1976 May 1;35(6):1332-8. PMID: 770206.
20. Chhabra G, Ndiaye MA, Garcia-Peterson LM, Ahmad N. Melanoma Chemoprevention: Current Status and Future Prospects. *Photochem Photobiol*. 2017 Jul;93(4):975-989. doi: 10.1111/php.12749. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28295364; PMCID: PMC5500429
21. Sambandan DR, Ratner D. Sunscreens: an overview and update. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Apr;64(4):748-58. doi: 10.1016/j.jaad.2010.01.005. Epub 2011 Feb 3. PMID: 21292345.
22. Gao G, Ze Y, Li B, Zhao X, Zhang T, Sheng L, Hu R, Gui S, Sang X, Sun Q, Cheng J, Cheng Z, Wang L, Tang M, Hong F. Ovarian dysfunction and gene-expressed characteristics of female mice caused by long-term exposure to titanium dioxide nanoparticles. *J Hazard Mater*. 2012 Dec;243:19-27. doi: 10.1016/j.jhazmat.2012.08.049. Epub 2012 Sep 11. PMID: 23131501.

23. Newman MD, Stotland M, Ellis JI. The safety of nanosized particles in titanium dioxide- and zinc oxide-based sunscreens. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Oct;61(4):685-92. doi: 10.1016/j.jaad.2009.02.051. Epub 2009 Jul 31. PMID: 19646780
24. Tan MH, Commens CA, Burnett L, Snitch PJ. A pilot study on the percutaneous absorption of microfine titanium dioxide from sunscreens. *Australas J Dermatol*. 1996 Nov;37(4):185-7. doi: 10.1111/j.1440-0960.1996.tb01050.x. PMID: 8961584.
25. Holmes AM, Song Z, Moghimi HR, Roberts MS. Relative Penetration of Zinc Oxide and Zinc Ions into Human Skin after Application of Different Zinc Oxide Formulations. *ACS Nano* 2016, 10, 2, 1810–1819. doi: 10.1021/acsnano.5b04148
26. Hojerová J, Medovčíková A, Mikula M. Photoprotective efficacy and photostability of fifteen sunscreen products having the same label SPF subjected to natural sunlight. *Int J Pharm*. 2011 Apr 15;408(1-2):27-38. doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.01.040. Epub 2011 Jan 26. PMID: 21277959.
27. Maipas S, Nicolopoulou-Stamati P. Sun lotion chemicals as endocrine disruptors. *Hormones (Athens)*. 2015 Jan-Mar;14(1):32-46. doi: 10.1007/BF03401379. PMID: 25885102.
28. Benson HA. Assessment and clinical implications of absorption of sunscreens across skin. *Am J Clin Dermatol*. 2000 Jul-Aug;1(4):217-24. doi: 10.2165/00128071-200001040-00003. PMID: 11702366.
29. Gilbert E, Roussel L, Serre C, Sandouk R, Salmon D, Kirilov P, Haftek M, Falson F, Pirot F. Percutaneous absorption of benzophenone-3 loaded lipid nanoparticles and polymeric nanocapsules: A comparative study. *Int J Pharm*. 2016 May 17;504(1-2):48-58. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.03.018. Epub 2016 Mar 11. PMID: 26976501.
30. Rodriguez J, Maibach HI. Percutaneous penetration and pharmacodynamics: Wash-in and wash-off of sunscreen and insect repellent. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(1):11-8. doi: 10.3109/09546634.2015.1050350. Epub 2015 Sep 29. PMID: 26811157.
31. Ghiasvand R, Weiderpass E, Green AC, Lund E, Veierød MB. Sunscreen Use and Subsequent Melanoma Risk: A Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2016 Nov 20;34(33):3976-3983. doi: 10.1200/JCO.2016.67.5934. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27621396.
32. Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 20;29(3):257-63. doi: 10.1200/JCO.2010.28.7078. Epub 2010 Dec 6. PMID: 21135266.
33. Chen AC, Damian DL, Halliday GM. Oral and systemic photoprotection. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2014 Apr-Jun;30(2-3):102-11. doi: 10.1111/phpp.12100. Epub 2014 Jan 12. PMID: 24313740.

34. Harris RE, Beebe-Donk J, Namboodiri KK. Inverse association of non-steroidal anti-inflammatory drugs and malignant melanoma among women. *Oncol Rep.* 2001 May-Jun;8(3):655-7. doi: 10.3892/or.8.3.655. PMID: 11295097.
35. Livingstone E, Hollestein LM, van Herk-Sukel MP, van de Poll-Franse L, Joesse A, Schilling B, Nijsten T, Schadendorf D, de Vries E. Statin use and its effect on all-cause mortality of melanoma patients: a population-based Dutch cohort study. *Cancer Med.* 2014 Oct;3(5):1284-93. doi: 10.1002/cam4.285. Epub 2014 Jun 17. PMID: 24935402; PMCID: PMC4302678.
36. Li X, Wu XB, Chen Q. Statin use is not associated with reduced risk of skin cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2014 Feb 4;110(3):802-7. doi: 10.1038/bjc.2013.762. Epub 2013 Dec 24. PMID: 24366301; PMCID: PMC3915126.
37. Jeter JM, Bonner JD, Johnson TM, Gruber SB. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of melanoma. *J Skin Cancer.* 2011;2011:598571. doi: 10.1155/2011/598571. Epub 2011 May 26. PMID: 21773038; PMCID: PMC3135212.
38. Russo I, Caroppo F, Alaibac M. Vitamins and Melanoma. *Cancers (Basel).* 2015 Jul 24;7(3):1371-87. doi: 10.3390/cancers7030841. PMID: 26213971; PMCID: PMC4586774.
39. Degos L. All-trans-retinoic acid treatment and retinoic acid receptor alpha gene rearrangement in acute promyelocytic leukemia: a model for differentiation therapy. *Int J Cell Cloning.* 1992 Mar;10(2):63-9. doi: 10.1002/stem.5530100202. PMID: 1312109.
40. Suppa M, Daxhelet M, del Marmol V. Dépistage du mélanome [Melanoma secondary prevention]. *Rev Med Brux.* 2015 Sep;36(4):255-9. French. PMID: 26591309.
41. Brady MS, Oliveria SA, Christos PJ, Berwick M, Coit DG, Katz J, Halpern AC. Patterns of detection in patients with cutaneous melanoma. *Cancer.* 2000 Jul 15;89(2):342-7. doi: 10.1002/1097-0142(20000715)89:2<342::aid-cnrc19>3.0.co;2-p. PMID: 10918164.
42. Francken AB, Shaw HM, Accortt NA, Soong SJ, Hoekstra HJ, Thompson JF. Detection of first relapse in cutaneous melanoma patients: implications for the formulation of evidence-based follow-up guidelines. *Ann Surg Oncol.* 2007 Jun;14(6):1924-33. doi: 10.1245/s10434-007-9347-2. Epub 2007 Mar 15. PMID: 17357855.
43. Yagerman, S., & Marghoob, A. (2013). Melanoma patient self-detection: a review of efficacy of the skin self-examination and patient-directed educational efforts. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 13(12), 1423–1431. doi:10.1586/14737140.2013.856272
44. Hamidi R, Peng D, Cockburn M. Efficacy of skin self-examination for the early detection of melanoma. *Int J Dermatol.* 2010 Feb;49(2):126-34. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04268.x. PMID: 20465635.
45. Berwick M, Begg CB, Fine JA, Roush GC, Barnhill RL. Screening for cutaneous melanoma by skin self-examination. *J Natl Cancer Inst.* 1996 Jan 3;88(1):17-23. doi: 10.1093/jnci/88.1.17. PMID: 8847720.

46. American Academy of Dermatology Ad Hoc Task Force for the ABCDEs of Melanoma; Tsao H, Olazagasti JM, Cordero KM, Brewer JD, Taylor SC, Bordeaux JS, Chren MM, Sober AJ, Tegeler C, Bhushan R, Begolka WS. Early detection of melanoma: reviewing the ABCDEs. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Apr;72(4):717-23. doi: 10.1016/j.jaad.2015.01.025. Epub 2015 Feb 16. PMID: 25698455.
47. Collins M, Kelsberg G, Safranek S, Van Durme DJ. Clinical inquiries. Is training patients in self-examination an effective way to screen for melanoma? *J Fam Pract*. 2008 May;57(5):336-7. PMID: 18460302.
48. Onkonet.pl [Internet]. 2023 [cited 2023 August 30]. Available from: https://www.onkonet.pl/dp_prof_czerniak.php
49. The Skin Cancer Foundation [Internet]. 2023 [cited 2023 August 30]. Available from: <https://www.skincancer.org/early-detection/annual-exams/>