

Czerniak – problemy diagnostyczno–terapeutyczne w praktyce kosmetologa

Melanoma – diagnostic and therapeutic issues in the cosmetologist’s practice

WSTĘP

Czerniak jest nowotworem złośliwym, wywodzącym się z melanocytów. W trakcie rozwoju embrionalnego melanocyty wędrują do skóry, błon śluzowych oraz oczu. W związku z tym wyróżniamy trzy rodzaje nowotworu: skóry, błon śluzowych oraz oka. Najczęstszy z nich jest czerniak skóry [1]. Wykryty we wczesnym stadium zaawansowania jest niemal całkowicie wyleczalny [2]. Obecnie liczba zachorowań na nowotwory złośliwe skóry, w tym czerniaka, stale rośnie, szczególnie widoczny wzrost notowany jest wśród rasy kaukaskiej [1]. Najczęściej nowotwór ten dotyczy osób młodych oraz w średnim wieku, a jego występowanie jest 1,5 razy częstsze u mężczyzn [3]. Najszerszej występuje na obszarze Nowej Zelandii/Australii, Ameryki Północnej oraz Europy Północnej i Wschodniej [4]. Pomimo rosnącej liczby zachorowań w Polsce, standaryzowany współczynnik zachorowalności jest niemal dwukrotnie mniejszy niż w Unii

Europejskiej, chociaż standaryzowany współczynnik śmiertelności jest o około 20% większy [5]. Najważniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia nowotworu jest ekspozycja na promienie ultrafioletowe UV. Szczególnie narażone są osoby o jasnej karnacji, rudych włosach, z licznymi zmianami barwnikowymi oraz osoby, u których ekspozycja na promienie UV wiąże się z występowaniem oparzeń słonecznych (szczególnie w dzieciństwie) [6, 7]. Zwiększone ryzyko wystąpienia czerniaka ma związek również z używaniem sztucznych promieni UV, używanych zarówno w solariach, jak i do celów leczniczych [8]. Najważniejszymi czynnikami prognostycznymi w przebiegu czerniaka są: grubość zmiany nowotworowej, obecność lub brak owrzodzenia, wskaźnik mitotyczny, wskaźnik Ki 67, obecność zmian przerzutowych w węzłach chłonnych, poziom dehydrogenazy kwasu mlekowego LDH (*Lactate Dehydrogenase*) oraz wiek w momencie rozpoznania nowotworu [9].

Zbyszko Chowaniec
Oddział Onkologii
Klinicznej i Chemioterapii
Dolnośląskie Centrum
Onkologii
Wrocław, Polska
plac Hirszfelda 12
54-413 Wrocław
M: +48 791 529 960
E: zbyszko3@poczta.onet.pl

» 270

STRESZCZENIE

Czerniak jest nowotworem złośliwym, wywodzącym się z melanocytów. Wyróżniamy trzy rodzaje czerniaków: skóry, błon śluzowych oraz oka. Najczęstszy z nich jest czerniak skóry.

Celem pracy było podsumowanie aktualnej wiedzy na temat czynników ryzyka czerniaka, jego diagnostyki i leczenia, ponadto zwrócenie szczególnej uwagi na konieczność szerszego stosowania profilaktyki pierwotnej oraz podkreślenie roli samobadania skóry.

Narażenie na promieniowanie słoneczne jest jednym z głównych czynników rozwoju czerniaka i właściwie jedynym, który możemy modyfikować. Wczesnie wykryty czerniak w niskim stopniu zaawansowania lokalnego daje dużo większą szansę na wyleczenie i wiąże się z lepszymi czynnikami prognostycznymi.

Słowa kluczowe: czerniak, czynniki ryzyka, profilaktyka, samobadanie

ABSTRACT

Melanoma is a malignant tumor deriving from melanocytes. We distinguish three types of that cancer: skin, mucous membranes and eye melanoma. The skin melanoma is the most common of these.

The aim of this paper was to summarize the current knowledge about melanoma risk factors, its early diagnosis and treatment. In addition, the author would like to emphasize the need for wider use of primary prevention and skin self-examination.

Exposure to UV radiation is one of the main risk factors of the melanoma development and is actually the only one that we can modify. Early detection of melanoma is associated with better prognosis, allows for more treatment choices and gives a much better chance of cure.

Key words: melanoma, risk factors, prevention, self-examination

otrzymano / received

17.03.2018

poprawiono / corrected

06.04.2018

zaakceptowano / accepted

29.04.2018

Celem pracy było zwrócenie szczególnej uwagi na problem rosnącej liczby zachorowań na czerniaka, wysokiego stopnia zaawansowania nowotworu w momencie jego wykrycia i związanej z tym konieczności szerszego stosowania profilaktyki pierwotnej.

ROLA SAMOBADANIA SKÓRY

Wcześnie wykryty czerniak w niskim stopniu zaawansowania lokalnego daje dużo większą szansę na wyleczenie i wiąże się z lepszymi czynnikami prognostycznymi. Przyczyn późnego wykrycia choroby jest wiele, a jedną z głównych jest brak świadomości o konieczności częstego samobadania skóry [10]. Według Titusa i współpracowników samobadanie z częstotnością przynajmniej 1-11 razy do roku wiązało się wykryciem czerniaka o mniejszej grubości, a co za tym idzie, z lepszym rokowaniem. Szczególnie widoczne było to u pacjentów, którzy równocześnie odwiedzili swojego lekarza rodzinnego, w celu potwierdzenia diagnozy i dalszej diagnostyki [11].

CZYNNIKI RYZYKA WYSTĄPIENIA CZERNIAKA

Choroba ma podłoże wieloczynnikowe, na które składają się czynniki genetyczne, wrodzone oraz narażenie środowiskowe. Osoby z dodatnim wywiadem rodzinnym oraz z wcześniejszą diagnozą czerniaka są znacznie bardziej narażone na wystąpienie choroby. Szacuje się, że u 11% pacjentów z wcześniej postawioną diagnozą w ciągu 5 lat pojawi się kolejne niezależne ognisko czerniaka [12]. Natomiast około 8-12% pacjentów ma dodatni wywiad chorobowy w rodzinie. Szczególnie liczne przypadki występowania w rodzinie, liczne zmiany pierwotne u jednej osoby oraz wiek zachorowania poniżej 40. roku życia mogą sugerować rodzinną skłonność do występowania choroby [13].

Jedną z rodzinnych predyspozycji zwiększających ryzyko zachorowania jest zespół znamion atypowych FAMMM (*Familial Atypical Multiple Mole-Melanoma*), który można podejrzewać, jeżeli przynajmniej 2 członków rodziny pierwszego stopnia ma znamiona atypowe oraz został u nich wykryty czerniak. Co ciekawe, zespół ten predysponuje do wcześniejszego występowania czerniaka, jednak przebieg choroby jest podobny jak w przypadku czerniaka sporadycznego [14]. Dodatni wywiad rodzinny pozostaje dużym czynnikiem ryzyka wystąpienia choroby. Szacuje się, że ryzyko wystąpienia choroby w przypadku wystąpienia jej u członka rodziny pierwszego stopnia pokrewieństwa zwiększa się 1,7-krotnie, a jeżeli choroba wystąpiła u 2 członków rodziny pierwszego stopnia, to ryzyko wzrasta 9-krotnie [15].

Narażenie na promieniowanie słoneczne jest jednym z głównych czynników rozwoju czerniaka i właściwie jedynym, który możemy modyfikować. Fitzpatrick wyróżnia 6 fototypów skóry od najjaśniejszej do najciemniejszej. Osoby o jasnych włosach, z jasną karnacją oraz licznymi piegami, czyli o fototypie I oraz II, są znacznie bardziej narażone na uszkodzenia skóry związane z promieniowaniem UV [16]. Warto zwrócić uwagę, że najbardziej narażone są osoby o rudych włosach, podczas gdy włosy blond niosą ze sobą ryzyko umiarkowane. Obecność piegów

wiąże się z dwukrotnie większym ryzykiem wystąpienia choroby w porównaniu z osobami mającymi piegi, podobnie jak występowanie I fototypu skóry w porównaniu z IV fototypem. Co warto podkreślić, osoby o jasnej karnacji często rozwijają amelanotyczną (niezabarwioną) postać czerniaka, która może być trudniejsza w diagnozie i może opóźnić rozpoznanie.

Stopień narażenia na promieniowanie słoneczne nie jest wprost proporcjonalny do rozwoju czerniaka, a szczególnie niebezpieczne jest okazjonalne silne narażenie na promieniowanie UV, np. podczas urlopu czy rekreacyjnego sportu. Ryzyko wystąpienia czerniaka jest znacznie większe podczas krótkotrwałego, rekreacyjnego narażenia w porównaniu z długotrwałym, przewlekłym narażeniem na promieniowanie, np. podczas pracy fizycznej.

Warto zwrócić uwagę na konieczność ochrony przeciw-słonecznej od najmłodszych lat, ponieważ oparzenia słoneczne, szczególnie przed 10. rokiem życia, wiążą się z dwukrotnie zwiększonym ryzykiem wystąpienia czerniaka [17]. Warto podkreślić fakt, że narażenie na sztuczne promieniowanie UV m.in. w solarjach oraz gabinetach kosmetycznych ma związek ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby. Dawka promieniowania zastosowana podczas pobytu w solarium jest znacznie większa, w porównaniu z naturalnym opalaniem, co może skutkować znacznie większym ryzykiem wystąpienia powikłań [18]. Również promieniowanie UV stosowane w medycynie niesie ze sobą niebezpieczeństwo wywoływania wtórnych nowotworów.

U pacjentów z ciężką łuszczycą, u których stosowana była terapia PUVA, prawdopodobieństwo wystąpienia czerniaka rośnie 5-krotnie w ciągu 15 lat od zastosowania leczenia i jest 10-krotnie większe po 25 latach od zastosowanego leczenia [19]. Osobniczymi czynnikami ryzyka wystąpienia czerniaka są również duża liczba (powyżej 100) znamion barwnikowych, występowanie znamion atypowych, które zwiększa ryzyko 6-krotnie, oraz występowanie wrodzonego znamienia barwnikowego, szczególnie dużych rozmiarów [20].

CHARAKTERYSTYKA PODEJRZANYCH ZMIAN

Czerniak może przyjmować bardzo różne postaci. Niezbędnym badaniem, służącym do różnicowania zmian łagodnych od zmian złośliwych, jest dermatoskopia, a badaniem, ostatecznie potwierdzającym charakter zmiany, jest badanie histopatologiczne. Nie każda zmiana barwnikowa związana jest ze zwiększonym ryzykiem występowania czerniaka, jednak ważne, by umieć rozpoznać tę, która takie ryzyko niesie.

Istnieją pewne wskazówki i symptomy, które powinny skłonić nas do pilnego kontaktu z lekarzem. Najczęściej czerniak wykrywany jest podczas samobadania, przy użyciu mnemotechniki ABCDE, gdzie A – oznacza asymetrię, B – poszarpane nierówne brzegi, C – czerwony, niejednorodny kolor, D – duży rozmiar zmiany powyżej 6 mm oraz E – ewolucję, czyli jakiegokolwiek postępującej zmiany w znamieniu. Jeżeli podczas badania jakiegokolwiek zmiany na spełni jedno z kryteriów, powinna być zbadana przez dermatologa lub chirurga onkologa, jako podejrzenie czerniaka.

Zmiany, które powiększają się, zmieniają kolor, a dodatkowo, krwawią, w ich miejscu powstaje guzek, grudka albo owrzodzenie, związane są ze świądem albo bólem, są szczególnie podejrzane o chorobę nowotworową. Zmiany te mogą pojawiać się na całej powierzchni skóry, dlatego nie należy zapominać o badaniu skóry owłosionej głowy, trudno dostępnych miejscach, jak szpara pośladkowa, plecy czy skóra pomiędzy palcami u stóp. W czasie samobadania ważne, by zwrócić dodatkowo uwagę na objaw tzw. brzydkiego kaczątka. Przeważnie u danej osoby wszystkie znamiona wyglądają podobnie, jeżeli któraś ze zmian jednak różni się od pozostałych, jest potencjalnie niebezpieczna i powinna być zbadana przez lekarza [13].

Należy podkreślić, że nie wszystkie zmiany chorobowe spełniają kryteria ABCDE, dotyczy to szczególnie zmian w obrębie owłosionej skóry głowy, płytki paznokciowej oraz tak zwanych płytkich czerniaków czy czerniaków amelanocytarnych.

Czerniak, występujący pod płytką paznokciową, stwarza duże trudności diagnostyczne i wiąże się ze złą prognozą [21]. Najczęściej występuje w obrębia kciuka oraz dużego palca stopy i objawia się jako podłużne czarno-brązowe zabarwienie łożyska paznokcia (melanonychia), ale może również jako pojedyncza zmiana pod paznokciem, wyciek oraz krwawienie spod wału paznokciowego oraz jako zniekształcenie paznokcia, często mylone z wrastającymi paznokciami czy urazem mechanicznym paznokcia. Szczególnie podejrzane są zmiany powodujące destrukcję płytki paznokciowej, szybko rosnące. Niezbędnym badaniem w trakcie diagnostyki jest dermatoskopia, która znacznie ułatwia podjęcie decyzji o biopsji, która jest badaniem rozstrzygającym [22].

Umieszczenie ogniska pierwotnego czerniaka w obrębie owłosionej skóry głowy również jest złym czynnikiem prognostycznym, wiąże się to z opóźnionym postawieniem rozpoznania, a co za tym idzie – bardziej zaawansowanymi zmianami. Należy zwrócić uwagę na szczególną sytuację, jaką jest powrót zabarwienia włosów u osób wcześniej siwych – jest to niepokojący sygnał i powinien skłonić nas do pilnego kontaktu z lekarzem [23]. W przypadku czerniaków o grubości poniżej 1 mm oraz amelanocytarnych kryteria ABCDE najczęściej nie są spełnione, dlatego tak ważne jest, by oprócz samobadania skóry regularnie odwiedzać dermatologa, w celu badania skóry przy pomocy dermatoskopii.

DIAGNOSTYKA

W rozpoznaniu zmian barwnikowych dużą rolę odgrywają nie tylko lekarze, ale i kosmetolodzy. Często to właśnie oni są pierwszymi osobami, które zauważają zmiany skórne i kierują klientów do dermatologa. Wykryte we wczesnym stadium zaawansowania są niemal całkowicie wyleczalne.

Podstawowym badaniem diagnostycznym jest dermatoskopia i w wybranych przypadkach badanie histopatologiczne. Obecnie metodą z wyboru jest biopsja wycinająca, która umożliwi pełną diagnostykę patomorfologiczną oraz pozwala określić kluczowe czynniki ryzyka. Pełna ocena

patomorfologiczna powinna dotyczyć cech makroskopowych, takich jak: rozmiar biopsji w trzech wymiarach, rozmiar zmiany w 2 wymiarach, kolor zmiany, regularność granic, obecność lub niepowiększonych węzłów chłonnych oraz grubość marginesów zdrowej tkanki.

Mikroskopowa ocena preparatu powinna zawierać: grubość zmiany w skali Breslowa, obecność lub nie owrzodzenia, indeks mitotyczny, sposób szerzenia się (powierzchniowy czy wertykalny), obecność lub nie przerzutów mikrosatelitarnych, ocenę mikroskopową marginesów oraz raport, określający cechę T w skali TNM [24]. W przypadku czerniaków o grubości powyżej 1 mm wg skali Breslowa lub w razie owrzodzenia powinna być wykonana biopsja węzła wartowniczego SNLB (*SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY*).

W przypadku dodatniego wyniku SNLB obecnie standardem jest wykonanie limfadenektomii spływu regionalnego, jednak zgodnie z najnowszymi doniesieniami MSLT-II (*Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II*) ścisła kontrola kontrola ultrasonograficzna węzłów chłonnych regionalnego spływu u pacjentów po dodatniej biopsji węzła wartowniczego jest postępowaniem nie gorszym od wykonania limfadenektomii w kontekście przeżycia całkowitego, jednak powoduje gorszą kontrolę regionalną choroby i może być brana pod uwagę jako alternatywa u wybranej grupy chorych.

W trakcie diagnostyki w pierwszej kolejności należy wykonać podstawowe badania laboratoryjne (morfologia, próby wątrobowe, aktywność LDH), zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej oraz USG jamy brzusznej i ewentualnie regionalnych węzłów chłonnych. U chorych bezobjawowych nie są konieczne inne badania dodatkowe. Badania tomografii komputerowej TK (*Computed Tomography*) czy PET (*Positron Emission Tomography*) nie są podstawowymi badaniami diagnostycznymi, jednak ich wykonanie powinno być rozważane u chorych z rozpoznaniem czerniaków skóry w stopniu III lub w przypadku izolowanych przerzutów do narządów odległych. W różnicowaniu należy brać pod uwagę m.in. znamię barwnikowe, znamię atypowe, znamię błękitne, plamę soczewicową, znamię Spitz, brodawkę łojotokową, włókniaka twardego, raka podstawno-komórkowego, raka kolczysto-komórkowego oraz mięsaka Kaposiego [25].

RODZAJE CZERNIAKA

Rozróżnia się 4 główne typy czerniaka:

- **Czerniak szerzący się powierzchniowo SSM** (*superficial spreading melanoma*)

Najczęstsza odmiana (60-70% przypadków), na ogół powstaje na podłożu znamion barwnikowych, zazwyczaj dysplastycznych. W obrazie klinicznym SSM przedstawia się jako lekko uniesiona, miejscami płaska zmiana szerząca się obwodowo. Na powierzchni mogą znajdować się drobne guzki. Charakteryzuje się nierównomierną barwą, od czarnego, przez różne odcienie brązu, aż do szaroniebieskiego. W obrębie zmiany mogą występować odbarwienia.

- **Czerniak wywodzący się z plamy soczewicowatej LMM** (*lentigo maligna melanoma*)

Plama soczewicowata złośliwa stanowi 5-20% przypadków. Występuje głównie po 70. r.ż. i charakteryzuje się powolnym przebiegiem.

- **Czerniak guzkowy NM** (*nodular melanoma*)

Najgorzej rokująca odmiana, stanowi 10-30% przypadków, wychodzi ze znamion barwnikowych bądź ze skóry zdrowej. Są to ciemne guzki o średnicy 1-2 cm i większe, szybko powiększają się, mogą ulegać wrzodzeniu lub krwawieniu. Jest to najcięższa postać czerniaka, charakteryzująca się szybkim przebiegiem.

- **Czerniak akralny ALM** (*acral lentiginous melanoma*)

Czerniak umiejscowiony na kończynach, wychodzący z plam soczewicowatych – stanowi 5% przypadków. Najczęstszy wśród mieszkańców Bliskiego Wschodu i Afroamerykanów (do 90%). Występuje często po 70. r.ż. Są to najczęściej zmiany, mające średnicę powyżej 3 cm, często o hiperkeratycznej, wrzodziejącej powierzchni. Ten rodzaj czerniaka występuje głównie na podszewkach stóp i na dłoniach. Może zajmować okolice około- i podpaznokciowe stóp i dłoni – jest to szczególnie, rzadki podtyp ALM, tzw. czerniak podpaznokciowy – subungual melanoma. 3/4 przypadków umiejscawia się pod płytką paznokciową palucha lub kciuka. Szczególną uwagę zwraca brązowe lub czarne przebarwienie łożyska paznokcia, głównie w części proksymalnej, następnie przechodzące na obwód i lokalizujące się w okolicy paznokcia.

Poza czterema głównymi typami czerniaka warto wspomnieć o czerniaku bezbarwnikowym (*amelanotic melanoma*). Jest to jedna z najcięższych postaci nowotworu, nie wytwarza barwnika, co związane jest z niskim zróżnicowaniem nowotworu.

PROFILAKTYKA

Podstawową metodą profilaktyki pierwotnej wystąpienia choroby jest unikanie bezpośredniej ekspozycji na silne promieniowanie UV od najmłodszych lat. Całkowite uniknięcie ekspozycji na promieniowanie jest niemożliwe, a wręcz niewskazane, jednak rozważa, przy jednoczesnym stosowaniu preparatów z wysokim filtrem UV, dostosowaniu czasu ekspozycji na słońce do rodzaju cery oraz unikaniu narażenia na sztuczne promieniowanie UV solariach, jest kluczem do zachowania homeostazy organizmu. Jednocześnie szerzenie i propagowanie wiedzy na temat czerniaka i sposobów minimalizowania ryzyka wystąpienia choroby jest nieodzownym elementem profilaktyki pierwotnej

Aby zapewnić sobie skuteczną profilaktykę wtórną, kontrolne badania dermatoskopowe powinny odbywać się raz w roku. Wyjątkiem są osoby z dodatnim wywiadem osobniczym lub rodzinnym w kierunku czerniaka, osoby z licznymi znamionami barwnikowymi i osoby z tzw. zespołem znamion atypowych (u takich osób kontrolę ustala się co 3-6 miesięcy). Badanie dermatoskopowe polega na oglądaniu zmian skórnych tzw. dermatoskopem, czyli urządzeniem z powiększeniem, zazwyczaj 10-20-krotnym i wbudowanym oświetleniem,

które pozwala na uwidocznienie głębszych struktur oglądanej zmiany. Jest to badanie całkowicie nieinwazyjne i niebolesne. Aparat zazwyczaj przykładana się do powierzchni badanej skóry po uprzednim pokryciu okularu olejkim immersyjnym, który ułatwia badanie i zwiększa jego czułość. Badanie nie wymaga specjalnego przygotowania, konieczne jest zmycie makijażu oraz lakieru do paznokci przed badaniem.

LECZENIE

W leczeniu postępowaniem z wyboru po potwierdzeniu obecności czerniaka w badaniu histopatologicznym z biopsji wycinającej jest podjęcie decyzji o ewentualnym radykalnym wycięciu blizny z poszerzeniem marginesów oraz wykonaniu biopsji węzła wartowniczego w przypadku czerniaków w stopniu zaawansowania T1b i wyżej. W momencie potwierdzenia zmian przerzutowych w biopsji węzła wartowniczego standardem postępowania jest limfadenektomia splotu chłonnego, która powinna być wykonana po wykluczeniu obecności przerzutów odległych. Alternatywą dla limfadenektomii może być ścisła kontrola ultrasonograficzna węzłów chłonnych i w przypadku stwierdzenia zmian przerzutowych w obrębie węzłów chłonnych wykonywana jest limfadenektomia. Obecnie ukazały się wyniki badań klinicznych, które potwierdziły skuteczność immunoterapii adjuwantowej czerniaka w III i IV stopniu zaawansowania przeciwciałami monoklonalnymi anty- PD-1. Badania wykazały korzyść kliniczną w kontekście czasu przeżycia wolnego od choroby w porównaniu do placebo oraz Ipilimumabu [26, 27].

Leczenie w stadium uogólnienia zależy od sytuacji klinicznej. W przypadku zmian w skórze, węzłach chłonnych lub izolowanych zmian w narządach miękkich w pierwszej kolejności należy rozważyć możliwość leczenia chirurgicznego. W przypadku braku możliwości leczenia operacyjnego, w zależności od biologii nowotworu oraz sytuacji klinicznej w leczeniu systemowym stosuje się immunoterapię (w tym przeciwciała anty-PD-1, przeciwciała anty-CLTA-4), terapię ukierunkowaną molekularnie (w tym inhibitory BRAF oraz MEK) lub w kolejnych etapach, klasyczną chemioterapię [25].

PODSUMOWANIE

Czerniak stanowi obecnie ważny problem zdrowotny, a częstość jego występowania stale rośnie. Dlatego niezwykle ważna jest profilaktyka zarówno pierwotna, jak i wtórna tego schorzenia. Podstawą profilaktyki pierwotnej jest unikanie ekspozycji na promieniowanie UV. Natomiast do profilaktyki wtórnej należy samobadanie skóry, które pozwala niejednokrotnie wykryć chorobę w początkowym stadium zaawansowania, a co za tym idzie znacząco poprawia rokowanie. Należy pamiętać jednak, że samobadanie skóry nie może zastąpić regularnego badania skóry przez lekarza z oceną zmian skórnych w badaniu dermatoskopowym. Znajomość morfologii zmian skórnych budzących niepokój onkologiczny w codziennej praktyce w gabinecie kosmetycznym jest niezbędna, ponieważ daje możliwość rozpoczęcia szczerzej diagnostyki w najwcześniejszym stadium choroby.

LITERATURA

1. Ali Z, Yousaf N, Larkin J. Melanoma epidemiology, biology and prognosis. *European Journal of Cancer* 2013, vol. 11(2): 81-91.
2. Green AC, Baade P, Coory M, Aitken JF, Smithers M. Population-based 20-year survival among people diagnosed with thin melanomas in Queensland, Australia. *Journal of Clinical Oncology* 2012, vol. 30(13): 1462-1467.
3. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: Epidemiology, Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis and Classification, [w:] *In Vivo - International Journal of Experimental and Clinical Pathophysiology and Drug Research* 2014, vol. 28(6): 1005-1012.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer* 2015, vol. 136(5): 359-386.
5. Gajda M, Kaminska-Winciorek G. Do Not Let to Be Late: Overview of Reasons for Melanoma Delayed Diagnosis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2014, vol. 15(9): 3873-3877.
6. Pennello G, Devesa S, Gail M. Association of Surface Ultraviolet B Radiation Levels with Melanoma and Nonmelanoma Skin Cancer in United States. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2000, vol. 9: 291-297.
7. Hałas P. Charakterystyka czerniaka oraz ocena poziomu wiedzy studentów na temat czerniaka złośliwego. *Kosmetologia Estetyczna* 2017, vol. 6: 223-228.
8. Green A, Autier P, Boniol M, Boyle P, Doré JF, Gandini S, et al. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *International Journal of Cancer* 2007, vol. 120(5): 1116-1122.
9. Carolina A, Pereira F, Colosimo EA, Bittencourt FV, Julius A, Wainstein A, et al. Prognostic factors for metastasis in cutaneous melanoma. *Brazilian Annals of Dermatology* 2018, vol. 93: 19-26.
10. Pollitt RA, Geller AC, Brooks DR, Johnson TM, Park ER, Swetter SM. Efficacy of skin self-examination practices for early melanoma detection. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2009, vol. 18(11): 3018-3023.
11. Titus LJ, Clough-Gorr K, Mackenzie TA, Perry A, Spencer SK, Weiss J, Abrahams-Gessel S, Ernstoff MS. Recent skin self-examination and doctor visits in relation to melanoma risk and tumour depth. *British Journal of Dermatology* 2015, vol. 25(8): 713-724.
12. Beardmore GL, Davis NC. Multiple primary cutaneous melanomas. *Archives of Dermatology* 1975, vol. 111(5): 603-609.
13. Psaty EL, Scope A, Halpern AC, Marghoob AA. Defining the patient at high risk for melanoma. *International Journal of Dermatology* 2010, vol. 49(4): 362-376.
14. Florell SR, Boucher KM, Garibotti G, Astle J, Kerber R, Mineau G, et al. Population-based analysis of prognostic factors and survival in familial melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 2005, vol. 23(28): 7168-7177.
15. Hemminki K, Zhang H, Czene K. Familial and attributable risks in cutaneous melanoma: Effects of proband and age. *Journal of Investigative Dermatology* 2003, vol. 120(2): 217-223.
16. Brenner AV, Lubin JH, Calista D, Landi MT. Instrumental measurements of skin color and skin ultraviolet light sensitivity and risk of cutaneous malignant melanoma: A case-control study in an Italian population. *American Journal of Epidemiology* 2002, vol. 156(4): 353-362.
17. Martin-Gorgojo A, Llinares M, Virós A, Requena C, Garcia-Casado Z, Traves V, et al. Cutaneous melanoma primary site is linked to nevus density. *Oncotarget* 2017, vol. 8(58): 98876-98886.
18. Vogel RI, Ahmed RL, Nelson HH, Berwick M, Weinstock MA, Lazovich D. Exposure to indoor tanning without burning and melanoma risk by sunburn history. *Journal of the National Cancer Institute* 2014, vol. 106(7): 1-3.
19. Nijsten TEC, Stern RS. The Increased Risk of Skin Cancer Is Persistent After Discontinuation of Psoralen+Ultraviolet A: A Cohort Study. *Journal of Investigative Dermatology* 2003, vol. 121(2): 252-258.
20. Hole DJ, Hunter JAA, Mackie RM, Clark J. Benign melanocytic naevi as a risk factor for malignant melanoma. *British Medical Journal* 1986, vol. 292(6535): 1555-1559.
21. Bristow IR, de Berker DA, Acland KM, Turner RJ, Bowling J. Clinical guidelines for the recognition of melanoma of the foot and nail unit. *Journal of Foot and Ankle Research* 2010, vol. 3(1): 25.
22. Haneke E. Ungual melanoma - Controversies in diagnosis and treatment. *Dermatologic Therapy* 2012, vol. 25(6): 510-524.
23. Tiger JB, Habeshian KA, Barton DT, Brennick JB. Repigmentation of hair associated with melanoma in situ of scalp. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2014, vol. 71(4): 144-145.
24. Rutkowski P, Wysocki PJ, Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A, Jeziorski A, et al. Cutaneous melanomas 2017, vol. 13(6): 241-258.
25. Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K, Wysocki P. *Onkologia Kliniczna, Via Medica, Gdańsk* 2015: 838-855.
26. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *The New England Journal of Medicine* 2017, vol. 377(19): 1824-1835.
27. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *The New England Journal of Medicine* 2018, vol. 378(19): 1789-1801.