

Epidemiologija malignega melanoma

Maja Primic Žakelj, Tina Žagar, Vesna Zadnik

Oddelek za epidemiologijo in register raka, Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Izhodišča. Melanom sodi med rake, pri katerih ima incidenca v zadnjih desetletjih najbolj strm naklon rasti. Incidenca je največja v Avstraliji in na Novi Zelandiji, sledita severna Amerika in severna Evropa, najmanjša pa je v Aziji. V Evropi se je incidenca povečevala počasneje kot v Avstraliji; povečevala se je predvsem med prebivalstvom, ki počitnice pogosto preživlja v toplih krajih. V severni Evropi, kjer je incidenca največja, se od sredine devetdesetih let predvsem med mlajšimi od 70 let trend rasti zmanjšuje, medtem ko se v južni in vzhodni Evropi incidenca še vedno strmo veča v vseh starostnih skupinah.

V Sloveniji je melanom do leta 1980 sodil med zelo redke rake; v letih 1970-1979 je bila groba incidenčna stopnja pri moških 2,1/100.000 in pri ženskah 3,5/100.000. Groba incidenčna stopnja se je v letih 1985 do 2004 povečala pri moških za 4-krat (s 4,1 na 17,1/100.000), pri ženskah pa za 3,2-krat (s 5,4 na 17,7/100.000). Tveganje je največje v osrednjem in zahodnem delu države. Incidenčne stopnje se pri obeh spolih večajo s starostjo. V letih 2000-2004 se je incidenca povečala predvsem med mlajšimi ženskami, kjer je že v skupini 30-34 let preseгла vrednost 10/100.000. Pri moških je v tem obdobju večji porast med starejšimi, po 60. letu starosti. Podobno kot drugod po svetu je najpogostejše mesto melanoma pri moških koža trupa, pri ženskah pa spodnjih okončin. Pri ženskah je melanom pogostejše odkrit v omejenem stadiju kot pri moških. Pri obeh spolih se povečuje delež bolnikov s tanjšimi tumorji (manjšimi od 0,75 mm). Relativno petletno preživetje bolnikov se povečuje: od 33,3 % pri moških in 58,3 % pri ženskah, ki so zboleli v letih 1973 do 1977, se je preživetje povečalo na 76,4 % pri moških in 83,7 % pri ženskah, zbolelih v letih 1998-2002.

Zaključki. Za nastanek melanoma je najpomembnejše čezmerno sončenje. Izkušnje po svetu kažejo, da z obširnimi zdravstvenovzgojnimi akcijami lahko vplivamo na vedenje prebivalstva. Zato bi morali tudi pri nas čim prej zastaviti obširne dejavnosti, s katerimi bi prebivalstvo opozarjali na nevarnost čezmernega sončenja. Seveda pa je treba z natančnim pregledom kože bolezen odkriti čim prej, ko so možnosti zdravljenja večje.

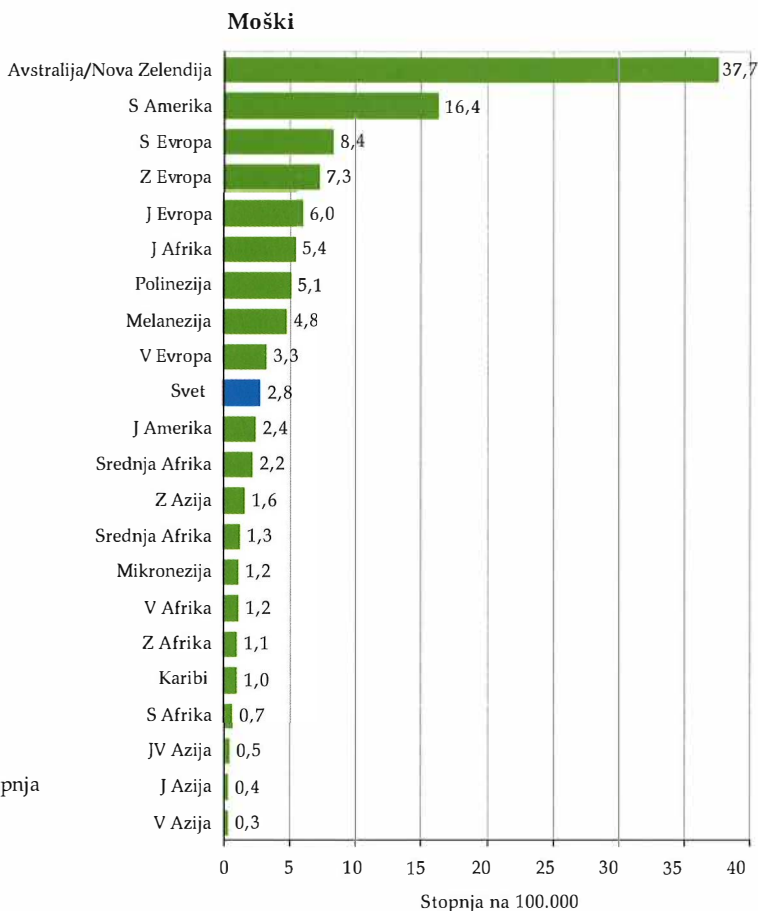
Ključne besede: maligni melanom, epidemiologija, incidenca, umrljivost, dejavniki tveganja

Uvod

Maligni melanom (melanom) nastane iz maligno transformiranih pigmentnih celic, melanocitov, najpogosteje na soncu izpo-

stavljene koži. Redkeje vznikne iz že poprejšnjih benignih melanocitnih proliferacij, iz prirojenih ali pridobljenih pigmentnih nevusov. Čeprav nastane tudi na drugih organih, npr. na možganskih ovojnicah ali v očesu, je najpogostejši kožni, ki bo obravnavan v nadaljevanju. Bolezen je pogostejša pri ljudeh bele rase, zlasti pri tistih z bolj občutljivim tipom kože, ki na soncu težko porjavi. V zadnjih desetletjih se inci-

Naslov avtorja: izr. prof. dr. Maja Primic Žakelj, dr. med., Epidemiologija in register raka, vodja, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana, Slovenija; Tel.: +386 1 5879 563; Faks: +386 1 5879 400; Elektronska pošta: mzakelj@onko-i.si



Slika 1. Ocenjena starostno standardizirana incidenčna stopnja melanoma v raznih svetovnih področjih po spolu, 2002 (vir: GLOBOCAN 2002¹).

denca povsod povečuje; ker ni redek že pri mlajših skupinah prebivalcev, postaja pomemben javnozdravstveni problem, ki mu povsod posvečajo vse več pozornosti tako v primarni kot sekundarni preventivi.

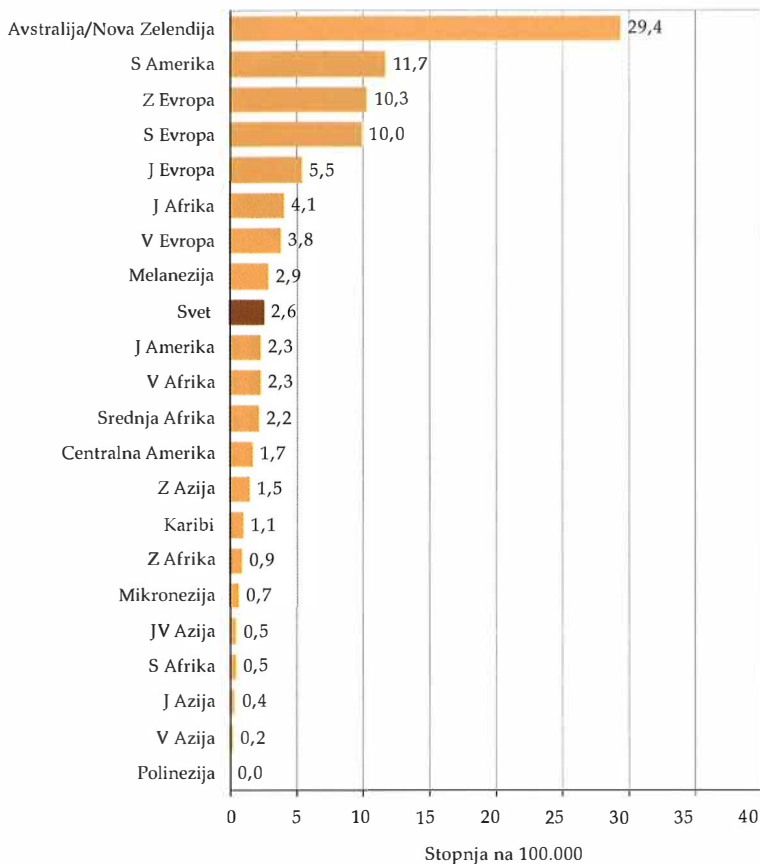
Razširjenost malignega melanoma po svetu in v Evropi

Za leto 2002 je ocenjeno, da je za melanomom po svetu zbolelo 160.116 ljudi, 79.005 moških in 81.111 žensk, umrlo pa 40.731 ljudi, 21.923 moških in 18.808 žensk.¹ Pogostejši je med belci, ki živijo v bližini ekvatorja, kjer je sevanje UV močnejše. Incidenca je največja v Avstraliji in na Novi

Zelandiji, sledita Severna Amerika in severna Evropa, najmanjša pa je v Aziji (Slika 1).¹ Temnopolti ljudje so najmanj ogroženi; v Afriki in Južni Ameriki je pri domorodnih melanom najpogostejši na nepigmentirani koži podplatov.

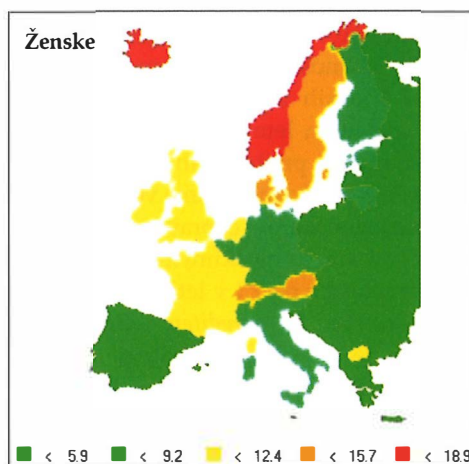
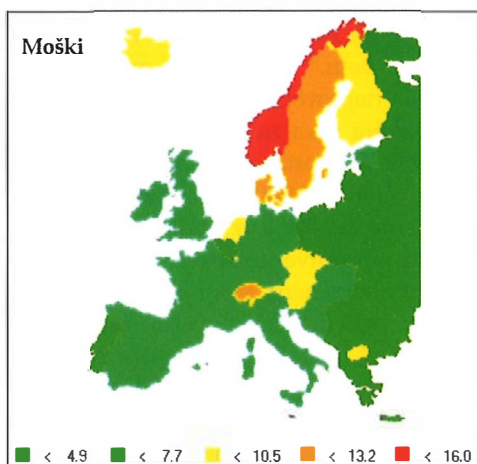
Melanom sodi med rake, pri katerih ima incidenca v zadnjih desetletjih najbolj strm naklon rasti. V Avstraliji so že po letu 1960 začeli z obsežnimi preventivnimi dejavnostmi, katerih uspešnost se je kmalu pokazala; umrljivost za melanomom se je tam začela zmanjševati pri ženskah že po letu 1985, pri moških pa predvsem v mlajših generacijah.² Še vedno pa je melanom po pogostnosti prav pri vrhu, saj je bil leta 2003 pri moških in pri ženskah na tretjem mestu.³

Ženske

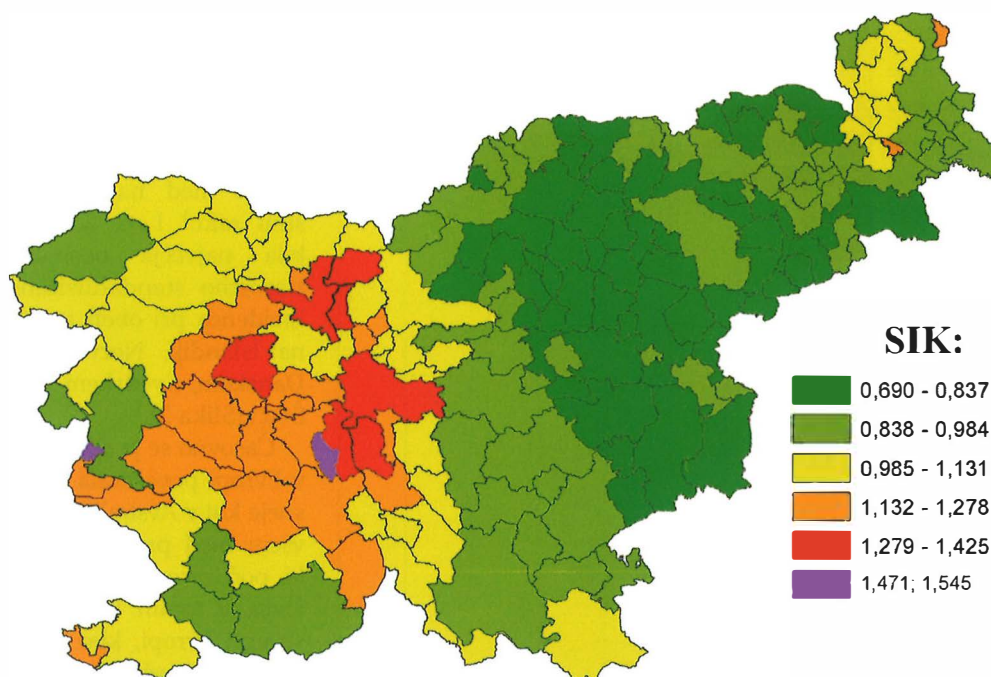


V Evropi je melanom manj pogost kot v Avstraliji, v povprečju je pri ženskah na osmem in pri moških na sedmem mestu med najpogostejšimi raki.¹ Leta 2002 je bila največja ocenjena starostno standardizirana incidenca pri obeh spolih na Islandiji, Norveškem, Danskem, Švedskem in v Švici (Slika 2).¹

Časovno se je incidenca v Evropi povečevala počasneje kot v Avstraliji, predvsem med prebivalstvom, ki počitnice pogosto preživlja v toplih krajih.⁴ V severni Evropi, kjer je incidenca največja, se od sredine devetdesetih let trend rasti zmanjšuje, predvsem med mlajšimi od 70 let, medtem ko se v južni in vzhodni Evropi incidenca še vedno strmo veča v vseh starostnih skupinah.⁵



Slika 2. Ocenjena starostno standardizirana incidenčna stopnja melanoma v Evropi po spolu, 2002 (vir: GLOBOCAN 2002¹).



Slika 3. Relativno tveganje malignega melanoma pri ženskah v Sloveniji, 1995-2002. (Vrednosti standardiziranih incidenčnih količnikov (SIK) so glajene z Bayesovo pristopom).

Maligni melanom v Sloveniji

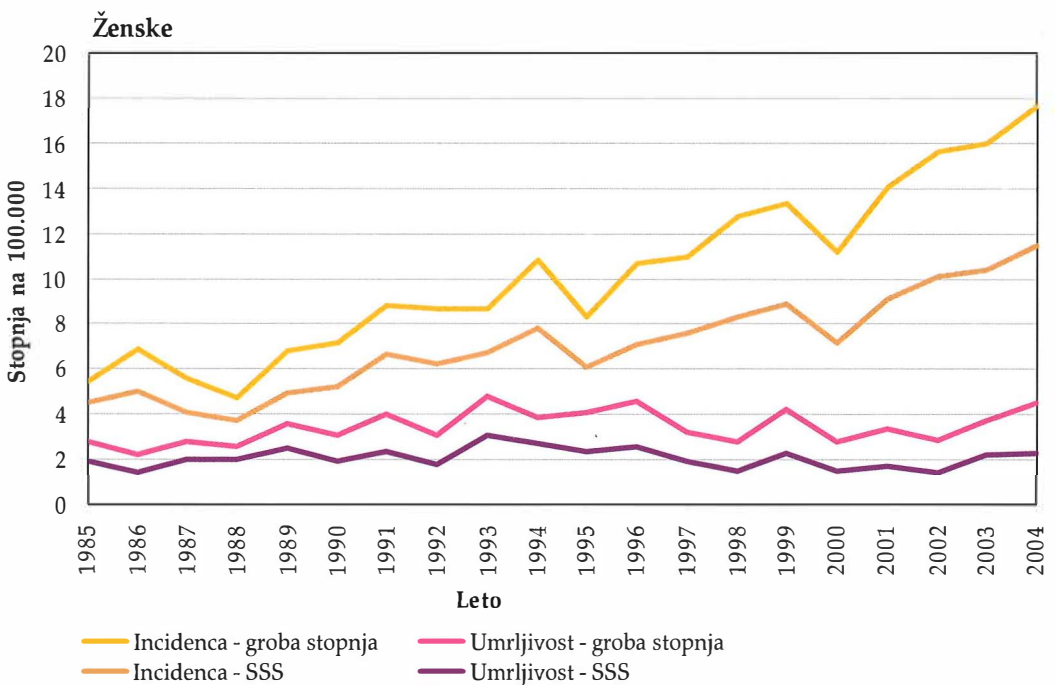
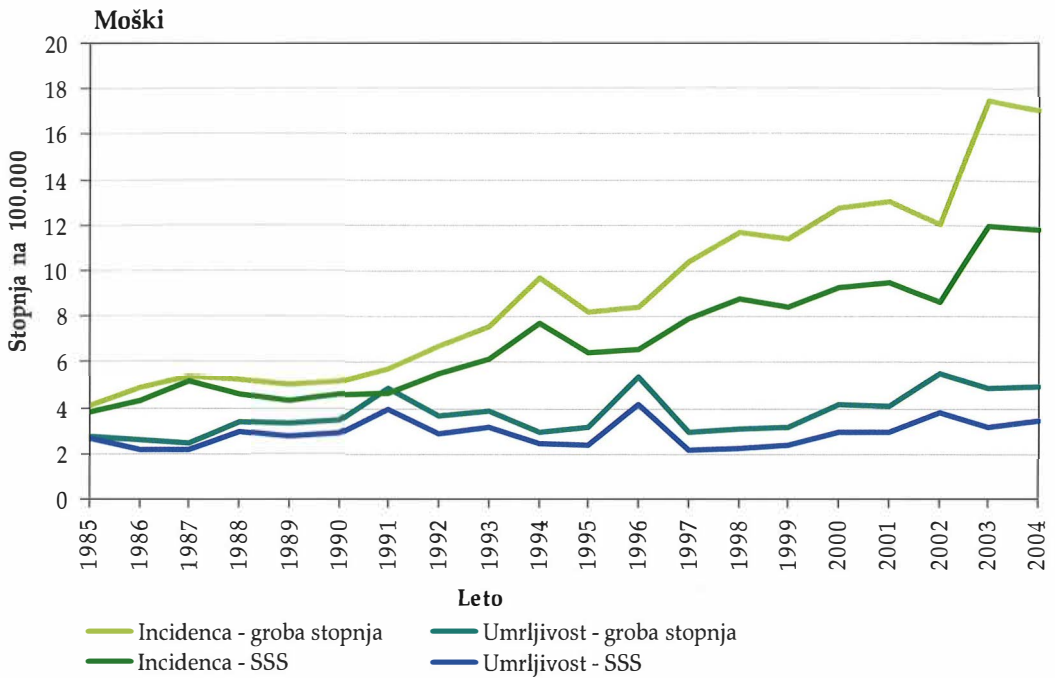
Melanom je v Sloveniji do leta 1980 sodil med zelo redke rake; v letih 1970-1979 je bila groba incidenčna stopnja pri moških 2,1/100.000 in pri ženskah 3,5/100.000. Incidenca se vsa leta povečuje; leta 1985 je zbolelo 38 moških in 53 žensk, leta 2004 pa 167 moških in 180 žensk; pri moških je bil melanom leta 2004 po pogostosti na osmem mestu, pri ženskah pa na sedmem.⁶ V Sloveniji je bilo melanoma vedno nekoliko več med ženskami, čeprav se je razmerje med ženskami in moškimi z 1,3 v letih 1985-1989 zmanjšalo na 1,1 v letih 2000-2004.

Geografsko razporeditev melanoma v Sloveniji je v doktorski nalogi analizirala Vesna Zadnik.⁷ Raziskava je pokazala povprečno tveganje melanoma v Sloveniji. To tveganje je največje v osrednjem in zahodnem delu države. Vzorec je bolj jasen pri ženskah (Slika 3). Podobno kot v svetu⁸

lahko tudi v Sloveniji del teh razlik pojasnimo s socialno-ekonomsko neenakostjo: v področjih z višjim socialno-ekonomskim položajem je tveganje melanoma večje.

Trend incidence in umrljivosti. Trend incidence in preživetja v obdobju 1980 do 1999 je analizirala Ana Benedičič v svojem magistrskem delu.⁹ Za sedanjo analizo smo uporabili najnovejše stanje v podatkovni bazi Registra raka za Slovenijo za obdobje 1985-1999 in v analizi dodali nadaljnjih 5 let, to je obdobje 2000-2004. Podatke o umrljivosti smo pridobili iz podatkovne zbirke Svetovne zdravstvene organizacije.¹⁰

Groba incidenčna stopnja melanoma se je v letih 1985 do 2004 povečala pri moških za 4-krat (s 4,1 na 17,1/100.000), pri ženskah pa za 3,2-krat (s 5,4 na 17,7/100.000) (Slika 4); povečala se je tudi starostno standardizirana incidenca, za 3-krat pri moških (s 3,8 na 11,8 na 100.000) in za 2,5-krat (s 4,6 na 11,5/100.000) pri ženskah (Slika 4). Ta trend



Slika 4. Grobe in starostno standardizirane incidenčne in umrljivostne stopnje (SSS) melanoma v Sloveniji po spolu, 1985-2004.

Tabela 1. Anatomsko mesto melanoma po spolu in obdobju diagnoze v Sloveniji, 1985-2004

Obdobje	1985-1989		1990-1994		1995-1999		2000-2004	
	Moški N=236	Ženske N=295	Moški N=335	Ženske N=450	Moški N=482	Ženske N=567	Moški N=704	Ženske N=763
Lokacija								
Glava in vrat	13,6	14,6	14,0	13,3	11,4	15,2	13,8	14,7
Trup	48,3	27,1	52,5	24,0	58,1	30,3	57,5	43,3
Zg. okončine	14,8	12,2	13,1	17,3	10,2	14,6	13,2	15,1
Sp. okončine	11,0	43,4	12,8	40,0	14,1	36,2	12,2	23,4
Neznana	12,2	2,7	7,5	5,3	6,2	3,7	3,3	3,6

nakazuje, da večanje grobe incidenčne stopnje ni le posledica staranja prebivalstva, ampak dejansko večje ogroženosti zaradi drugih dejavnikov. Groba in starostno standardizirana umrljivost sta se zmerno povečevali pri moških, manj pri ženskah (Slika 4).

Starostno specifična incidenca. Incidenčne stopnje se pri obeh spolih večajo s starostjo. V zadnjem obdobju se je incidenca povečala predvsem med mlajšimi ženskami, kjer je že v skupini 30-34 let preseгла vrednost 10/100.000. Pri moških je v zadnjem obdobju večji porast med starejšimi, po 60. letu starosti (Slika 5).

Anatomsko mesto melanoma. Podobno kot drugod po svetu je najpogostejše mesto melanoma pri moških koža trupa, pri ženskah pa spodnjih okončin. Pri ženskah se

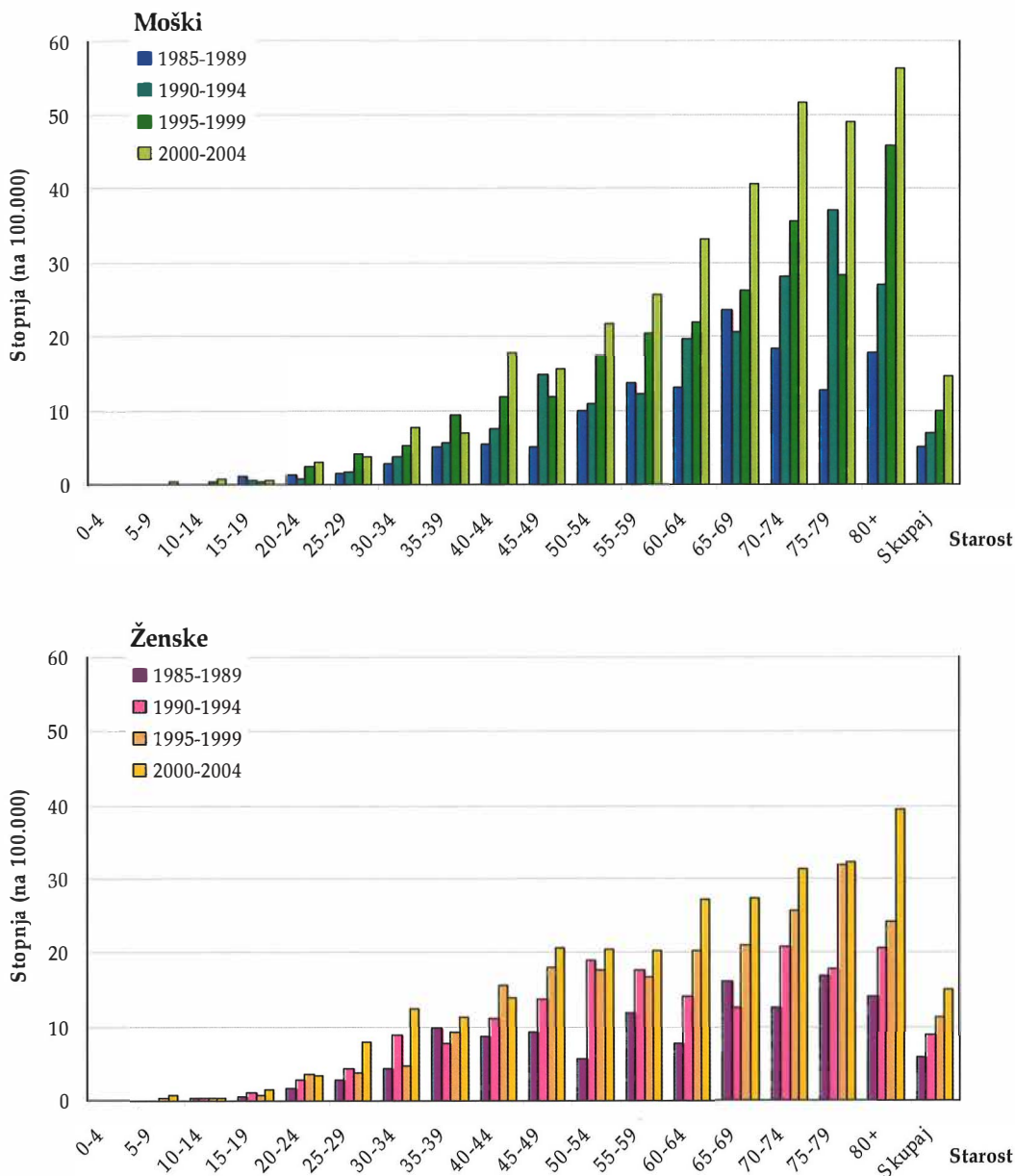
je v zadnjem obdobju povečal delež melanomov na trupu, zmanjšal pa na okončinah (Tabela 1).

Stadij ob diagnozi. Bolnikom je diagnoza najpogosteje postavljena v omejenem stadiju (Slika 6), čeprav je delež omejenega stadija pri slovenskih bolnikih nekoliko manjši v primerjavi z drugimi.⁹ Pri ženskah je melanom pogosteje odkrit v omejenem stadiju kot pri moških, predvsem na račun razširjenega stadija. Pri obeh spolih pa lahko govorimo o rahlo naraščajočem časovnem trendu deleža omejenega stadija. Razen v prvem obdobju (1985-1989) ni razlik med spoloma pri deležu malignomov, odkritih v razsejanem in neznanem stadiju.

V Registru raka za Slovenijo poleg grobe opredelitve stadija beležimo tudi nivo

Tabela 2. Vertikalna debelina melanoma (po Breslowu) po spolu in obdobju diagnoze v Sloveniji, 1985-2004

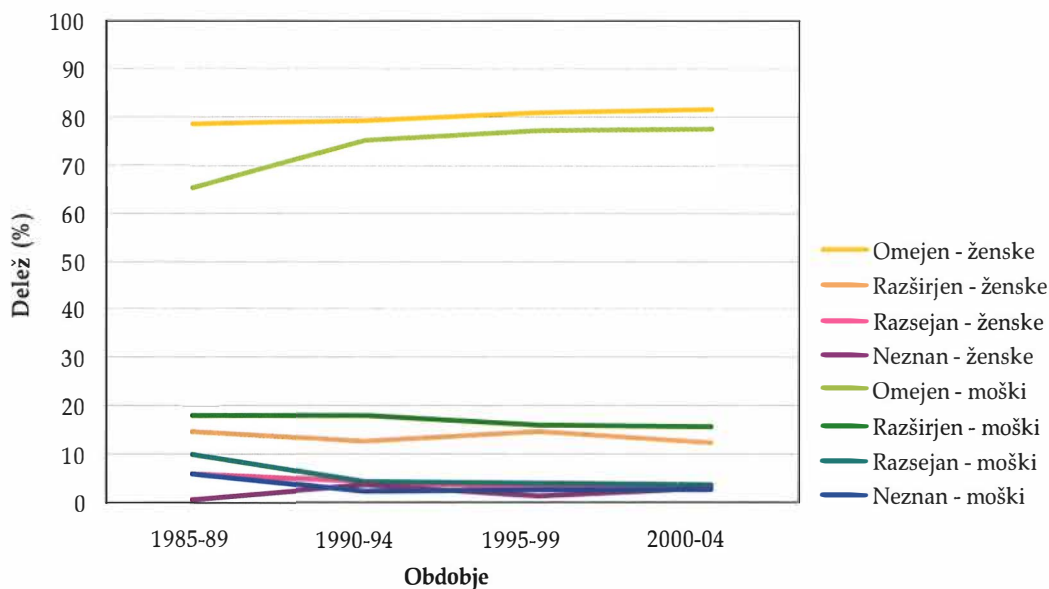
Obdobje	1985-1989		1990-1994		1995-1999		2000-2004	
	Moški N=236	Ženske N=295	Moški N=335	Ženske N=450	Moški N=482	Ženske N=567	Moški N=704	Ženske N=763
Breslow (mm)								
Do 0,75	5,1	12,9	9,6	12,4	14,7	17,3	21,4	28,0
0,76-1,50	11,9	12,9	14,6	16,4	19,3	25,2	21,7	20,7
1,51-4,00	25,8	33,2	26,3	27,8	29,0	24,3	28,1	29,0
Več kot 4,00	15,7	12,2	22,7	18,4	18,7	18,2	18,2	12,3
Neznana	41,5	28,8	26,9	24,9	18,3	15,0	10,5	10,0



Slika 5. Povprečne letne starostno specifične incidenčne stopnje v Sloveniji po spolu, 1985-2004.

invazije primarnega tumorja po Clarku in debelino primarnega tumorja po Breslowu. Podobno kot drugod po svetu¹¹ tudi pri nas ugotavljamo, da se delež bolnikov s tanjšimi tumorji (manjšimi od 0,75 mm) povečuje (Tabela 2).

Preživetje. Podatki Registra raka za Slovenijo kažejo, da se relativno pet-letno preživetje bolnikov z melanomom povečuje; od 33,3 % pri moških in 58,3 % pri ženskah, ki so zboleli v letih 1973 do 1977, se je preživetje povečalo na 76,4 % pri moških



Slika 6. Delež bolnikov z melanomom, odkritih po posameznih stadijih v Sloveniji po spolu, 1985-2004.

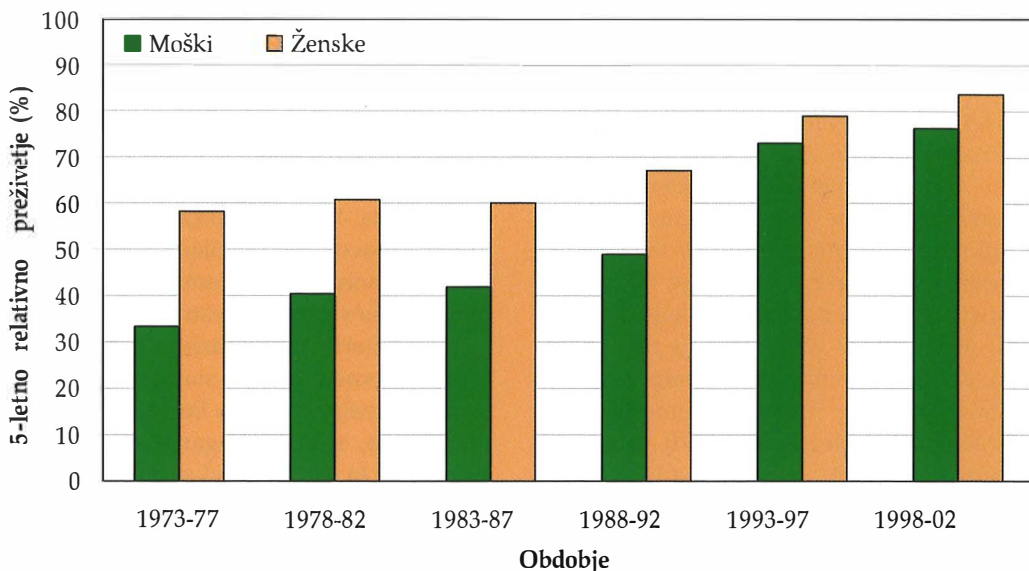
in 83,7 % pri ženskah, zbolelih v letih 1998-2002 (Slika 7).¹²⁻¹⁴

Zadnja raziskava EURO CARE¹⁵ kaže, da se je preživetje slovenskih bolnikov in bolnic z melanomom, zbolelih v letih 1995-1999, od vseh držav relativno najbolj povečalo v primerjavi z zbolelimi v letih 1990-1994, za 13,5 % (s 66,1 % na 79,6 %). Še vedno pa smo v preživetju naših bolnikov v spodnji polovici lestvice držav, vključenih v to raziskavo.¹⁵

Nevarnostni dejavniki

Najpomembnejši nevarnostni dejavnik melanoma je *čezmerno sončenje*. Sončno sevanje je elektromagnetno valovanje več valovnih dolžin. Po njih ga delimo v tri območja, ki imajo različen učinek na človeško telo. Infrardeče sevanje obsega žarke z valovno dolžino nad 780 nm (nanometer je ena milijardinka metra). Tega dela sončnega spektra ne vidimo, pač pa ga čutimo kot toploto, s katero nas sonce ogreva. V

drugem območju, 440–780 nm, je vidna svetloba, v tretjem pa ultravijolični spekter, ki ga prav tako ne vidimo. Tudi ultravijolični spekter delimo na tri območja, A, B in C. Območje A ima najdaljšo valovno dolžino in spodbuja nastanek kožnega barvila. Območje C ima najkrajšo valovno dolžino; zemeljskega površja ne doseže, ker ga 18 do 40 km nad zemljo prestreže ozon. Tudi večino območja B prestreže ozon, tako da do zemeljskega površja pride le manjši del teh žarkov. Ker se je ozonska plast zaradi civilizacijskih dejavnosti (promet, predvsem letalski, pa tudi uporaba freona, plina v hladilnikih in kozmetičnih pršilkah) v zadnjih desetletjih stanjšala, zemeljsko površje doseže več žarkov UVB. Ta del ultravijoličnega spektra lahko okvarja gene v celicah povrhnjice, zavira pa tudi obrambni sistem, s katerim organizem uničuje spremenjene celice. Čeprav je včasih veljalo, da je v nastanek melanoma vpleteno predvsem sevanje UVB, ki pri eksperimentalnih živalih okvarja celično DNK in povzroča benigne in maligne kožne spremembe,



Slika 7. Relativno pet-letno preživetje bolnikov z melanomom v Sloveniji po spolu, 1973-2002.

domnevajo, da je škodljivo tudi sevanje UVA.¹⁶ To sevanje povzroča kožne opekline in pri živalih povzroča melanom. Poleg celokupnega odmerka sevanja, ki vpliva na vznik melanoma pri ljudeh, ki živijo v krajih blizu ekvatorja, je za nastanek melanoma pomembno tudi intenzivno občasno izpostavljanje sončnim žarkom (kar velja predvsem za Skandinavce), pa tudi sončne opekline, predvsem v mladosti.¹⁷

Vse človeške rase niso enako občutljive: na sončno sevanje so bolj občutljivi ljudje, ki imajo svetlo polt, lase in oči, predvsem, če imajo prednike iz severne in srednje Evrope. Ti ljudje na soncu težko porjavijo. Na zbolevanje vplivajo tudi drugi genetski dejavniki; geni, ki večajo ogroženost z melanomom, so heterogeni, saj pri več kot 50 % družin z visoko ogroženostjo ne najdemo nobene od znanih mutacij. Sindrome družinskega melanoma spremlja mutacija treh visoko penetrantnih genskih produktov: p16, ciklin-odvisne kinaze 4 in ARF (alternate reading frame); nosilci teh genov imajo več kot 67-odstotno tveganje melano-

ma.¹⁸ Zaenkrat še ni dokončno potrjeno, ali so tudi pri dednem melanomu pomembne sončne opekline v otroštvu in dolgotrajna izpostavljenost soncu pri odraslih. Bolniki z družinskim melanomom zbolijo mlajši in imajo pogostejše multiple spremembe, potek bolezni pa pri njih ni nič drugačen kot pri sporadičnem melanomu. Nekateri geni z nizko penetranco lahko delujejo kot genetski modifikatorji, npr. MC1R¹⁸; ti lahko vplivajo na individualno občutljivost na sevanje UV.

Kot kažejo številne raziskave, tudi sevanja UV iz umetnih virov, ki so mu ljudje izpostavljeni v solarijih, poveča ogroženost z melanomom.¹⁹ Nasprotujoče izsledke posamičnih raziskav tolmačijo s tem, da je latentna doba dolga in da se danes povsod še ne kažejo posledice škodljive rabe solarijev, saj so se ti začeli širše uporabljati šele nedavno. V Skandinavskih državah so solariji v širši rabi že od poznih sedemdesetih let prejšnjega stoletja. Norveško-švedska prospektivna raziskava je pokazala, da je ogroženost največja pri ženskah, ki so bile

v solariju vsaj enkrat mesečno v starosti 20 do 29 let.²⁰ Domnevajo, da so najbolj občutljivi mlajši odrasli, zato je treba zlasti njim odsvetovati sončenje v solarijih.¹⁹

Kreme za sončenje preprečujejo opekline, zato njihova redna uporaba lahko zmanjša starostne kožne spremembe. Na živalih zavirajo iniciacijo in promocijo tumorjev, ki jih povzroča sevanje UV, ni pa znanstveno potrjeno, da zmanjšujejo nevarnost melanoma.²¹ Ponekod se je celo pokazalo, da se ljudje ob redni uporabi sončnih krem več sončijo.²² Novejše kreme vsebujejo sredstva, ki poleg žarkov UVB absorbirajo tudi žarke UVA, še vedno pa le del tega spektra in morda ne zavrejo globoko prodirajočih fotonov.²¹ Zato danes velja, da je za preprečevanje melanoma pomembnejše, da se ljudje izogibajo soncu in nosijo zaščitno obleko (srajce in klobuke), saj so kreme, čeprav z zaščitnim faktorjem, večjim od 15, verjetno manj učinkovite.²¹

Drugi nevarnostni dejavniki. V številnih raziskavah so ugotavljali, da za melanomom pogosteje zbolevalo ljudi z višjim socialno-ekonomskim položajem. Domnevajo, da gre za posredni kazalnik, ki kaže na večje izpostavljanje soncu med počitnicami in drugimi rekreativnimi dejavnostmi, ki se jih v večji meri udeležujejo premožnejši. Bolj napredovali stadiji in slabše preživetje med ljudmi nižjega socialno-ekonomskega položaja pripisujejo manjši dostopnosti zdravstvenovzgojnih dejavnosti tem skupinam prebivalstva.⁸

V nekaterih epidemioloških raziskavah so se oralni hormonski kontraceptivi izkazali za nevarne tudi za melanom.²³ V koži so estrogenski, progesteronski in androgenski receptorji. Celice reagirajo na hormone signale, ki nadzorujejo celični krog, replikacijo DNK in druge celične dejavnosti, zato bi bila taka povezava možna. Zanimivo je, da se je v znani ameriški študiji medicinskih sester pokazal podoben vzorec ogroženosti kot pri raku dojke: ogroženost je bila

večja samo pri trenutnih uporabnicah in se je povečevala s trajanjem jemanja oralnih hormonskih kontraceptivov, vendar predvsem tistih z visoko vsebnostjo estrogenov, ki danes niso več v splošni rabi.²⁴ Kljub tem ugotovitvam ostaja povezava še ne dokončno potrjena. Vseeno ženskam, ki uporabljajo to kontracepcijo, svetujejo, naj se čim bolj izogibajo soncu in naj jemljejo preparate s čim manjšo vsebnostjo estrogenov.²³

V nekaterih randomiziranih raziskavah o preventivnem učinku statinov in fibratov se je pokazalo, da imajo ljudje, ki so jemali ta zdravila, manjše tveganje melanoma.²⁵ Ker so se ta sredstva izkazala za zaščitna na živalskih modelih in v nekaterih epidemioloških raziskavah, bi bilo mogoče, da dejansko varujejo pred melanomom tudi ljudi. Metaanaliza številnih raziskav pa ni potrdila te podmene, zato ostaja področje kemopreventive melanoma zaenkrat še odprto.²⁵

Nekateri prikazi primerov poročajo o morebitni nevarnosti levodope za melanom pri bolnikih s parkinsonizmom.²⁶ Natančnejše študije ne podpirajo podmene o vzročni povezavi; po vsej verjetnosti je zveza posredna in posledica skupne genetske okvare ali socialnega položaja, saj se obe bolezni pojavljata pri ljudeh iz višjih socialno-ekonomskih slojev.²⁶

Zaključki

Melanom postaja tudi v Sloveniji vse večji javnozdravstveni problem; incidenca boleznih se v zadnjih 20 letih strmo povečuje. Pojavlja se že pri mlajših odraslih, odkrivamo pa ga velikokrat, predvsem med moškimi takrat, ko je že debelejši in so možnosti zdravljenja manjše. Zato je tudi populacijsko preživetje pri nas v primerjavi z drugimi evropskimi državami manjše. Izkušnje po svetu kažejo, da se z obširnimi zdravstvenovzgojnimi akcijami lahko vpliva na obnašanje prebivalstva. Zato bi morali

tudi pri nas čim prej zastaviti obširne dejavnosti, s katerimi bi prebivalstvo opozarjali na nevarnost čezmernega sončenja. Seveda pa je treba z natančnim pregledom kože bolezen odkriti čim prej, ko so možnosti zdravljenja večje.

Literatura

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No. 5. version 2.0, IARC Press, Lyon, 2004 (<http://www-dep.iarc.fr/>).
2. Giles GG, Armstrong BK; Burton RC, Staples MP, Thursfield VJ. Has mortality from melanoma stopped rising in Australia? Analysis of trends between 1931 and 1994. *Br Med J* 1996; **312**: 1121-5.
3. Australian Institute of Health and Welfare & Australasian Association of Cancer Registries. *Cancer in Australia; an overview, 2006*. Cancer series no. 37. Cat. No. 32. Canberra: AIHW, 2007.
4. Masbaeck A, Westerdahl J, Ingvar C, Olsson H, Jonsson N. Cutaneous malignant melanoma in Southern Sweden 1965, 1975 and 1985. *Cancer* 1997; **79**: 275-83.
5. Dr Vries E, Bray F, Coebergh JW, Parkin DM. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in Western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer* 2003; **107**: 119-26.
6. *Incidenca raka v Sloveniji 2004*. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2007.
7. Zadnik V. *Geografska analiza vpliva socialno-ekonomskih dejavnikov na incidenco raka v Sloveniji v obdobju 1995-2002: doktorsko delo*. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2006.
8. Reyes-Ortiz CA, Goodwin JS, Freeman JL. The effect of socioeconomic factors on incidence, stage at diagnosis and survival of cutaneous melanoma. *Med Sci Monit* 2005; **11**: RA163-72.
9. Benedičič-Pilih A. *Trend incidence in preživetja bolnikov s kožnim malignim melanomom v Sloveniji v obdobju 1980-1999 glede na izbrane napovedne dejavnike preživetja: mag. delo*. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2003.
10. WHOSIS. WHO Statistical Information System (<http://www.who.int/whosis/en/>).
11. Dennis LK. Analysis of the melanoma epidemic, both apparent and real. Data from the 1973 through 1994 surveillance, epidemiology and end results program registry. *Arch Dermatol* 1999; **134**: 275-80.
12. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Benulič T, Volk N, Škrk J. *Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963-1990*. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 1995.
13. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Zadnik V. *Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1983-1997*. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2003.
14. *Incidenca raka v Sloveniji 2003*. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2006.
15. Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Lasota mB, Coebergh JW, et al; the EURO CARE Working group. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO CARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007; **8**: 773-83.
16. Drobetsky EA, Turcotte J, Chataeneuf A. A role for ultraviolet A in solar mutagenesis. *Proc Natl AcadSci USA* 1995; **92**: 2350-4.
17. Ivry GB, Ogle C, Shim EK. Role of sun exposure in melanoma. *Dermatol Surg* 2006; **32**: 481-92.
18. Pho L, Grossman D, Leachman S. Melanoma genetics: a review of genetic factors and clinical phenotypes in familial melanoma. *Curr Opin Oncol* 2006; **18**: 173-9.
19. IARC Working group on artificial UV light and skin cancer. *Int J Cancer* 2006; **120**: 1116-22.
20. Veier d MB, Weiderpass E, Thorn M, Hansson J, Lund E, Armstrong B, et al. A prospective study of pigmentation, sun exposure, and risk of cutaneous malignant melanoma in women. *J Natl Cancer I* 2003; **95**: 1530-8.
21. Cummins DL, Cummins JM, Pantle H, Silverman MA, Leonard AL, Chanmugam A. Cutaneous malignant melanoma. *Mayo Clin Proc* 2006; **81**: 500-7.
22. Autier P, Boniol M, Doré JF. Sunscreen use and increased duration of intentional sun exposure: still a burning issue. *Int J Cancer* 2007; **121**: 1-5.
23. Leslie KL, Espery E. Oral contraceptives and skin cancer. Is there a link? *Am J Clin Dermatol* 2005; **6**: 349-55.

24. Feskanich D, Hunter DJ, Willett WC, Spiegelman D, Stampfer MJ, Speizer FE, et al. Oral contraceptive use and risk of melanoma in premenopausal women. *Br J Cancer* 1999; **81**: 918-23.
25. Freeman SR, Drake AL, Heilig LF, Graber M, McNealy K, Schilling LM, et al. Statins, fibrates, and melanoma risk: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2006; **98**: 1538-46.
26. Zanetti R, Loria D, Rosso S. Melanoma, Parkinson's disease and levodopa: causal or spurious link? A review of the literature. *Melanoma Res* 2006; **16**: 201-6.