



Strål
säkerhets
myndigheten

Swedish Radiation Safety Authority

Forskning

2014:37

Rapport från SSM:s
vetenskapliga råd om
ultraviolett strålning 2013

SSM perspektiv

Bakgrund

Bakgrund

Strålsäkerhetsmyndighetens vetenskapliga råd för UV-frågor ger myndigheten råd inom områden som rör sambandet mellan UV och biologiska effekter, vilket exempelvis har betydelse för förebyggande av hudcancer. Rådet ger också vägledning inför ställningstaganden i frågor där det krävs en vetenskaplig prövning av olika uppfattningar eller ståndpunkter. Rådet följer den vetenskapliga utvecklingen inom UV-området och sammanställer kunskapsläget i en årlig rapport till Strålsäkerhetsmyndigheten.

Syfte

Syftet med vetenskapliga rådets rapporter är att kartlägga det aktuella kunskapsläget om ultraviolett strålning och att lämna råd till Strålsäkerhetsmyndigheten inom olika områden som är av betydelse för förebyggande av hudcancer.

Resultat

I denna rapport för år 2013 redovisas aktuella tidstrender för malignt melanom och övrig hudcancer, att överlevnad vid melanomsjukdom påverkas av utbildningsnivå och civilstånd, en genomgång av högriskgrupper för hudcancer, att både primär och sekundär prevention måste integreras för att minska den ökande incidensen för melanom, att rådande skönhetsideal påverkar våra solvanor, behovet av ett globalt UV-index, samt en uppdatering om vitamin D och cancerrisk.

Hudcancerincidensen fortsätter att öka i den svenska befolkningen och under de senaste tio åren har ökningen accelererat. Ökningen för malignt melanom följs dessutom av en ökad mortalitet, vilket är allvarligt. Rådet bedömer att det är mycket viktigt att följa denna utveckling och att ökande insatser för att förbättra preventiva strategier, både primär och sekundär prevention, behövs för att bryta dessa negativa trender. Nyligen publicerade studier visar att den melanomspecifika överlevnaden påverkas av utbildningsnivå och civilstånd. Patienter med lägre utbildningsgrad uppvisade en sämre överlevnad jämfört med dem med högre utbildning. Sämre överlevnad uppvisade även melanomdrabbade ensamstående män jämfört med dem som var sammanboende, denna skillnad sågs dock inte hos kvinnor. Rådet rekommenderar riktade preventionsstrategier mot grupper som, om de drabbas av melanomsjukdom, har en sämre prognos.

Genom ökad kunskap om ärftliga riskfaktorer kan man identifiera individer med en medfödd förhöjd risk att drabbas av hudcancer. Idag finns ett fåtal kända gener som förmedlar en hög risk för sjukdom och dessutom ett antal gener som ger en mindre riskökning. Identifiering av högriskgrupper gör att man kan genomföra riktade, och förhoppningsvis mer effektiva, preventiva insatser mot dessa grupper. Rådet rekommenderar därför myndigheten att följa utvecklingen inom detta område. För att bryta den negativa trenden med ökat antal melanom i den

svenska befolkningen är det nödvändigt med mer effektiva preventiva insatser. Dessa insatser bör involvera både primär prevention (förebyggande arbete) och sekundär prevention (tidig upptäckt). Förebyggande arbete kan leda till minskad incidens på lång sikt medan tidig upptäckt kan minska både incidens och mortalitet på kort sikt. Både primär och sekundär prevention måste därför integreras för att ge tillräcklig effekt.

Studier visar att skönhetsideal påverkar våra solvanor. Den senaste forskningen visar att det brunbrända idealet fortfarande råder i Sverige och att det driver på ökad UV-exponering. Kampanjer för att minska UV-exponering bör därför även inkludera utseendefokuserade insatser. Rådet rekommenderar myndigheten att följa forskningen inom området och även reagera när det brunbrända skönhetsidealet används vid exempelvis marknadsföring.

Många svenskar får en betydande del av sin årliga UV-dos i utlandet. Det är viktigt att få en ökad spridning av UV-indexet samt öka förståelsen för vad olika värden av UV-index innebär. Rådet rekommenderar därför SSM att stödja SMHI:s arbete att framställa och presentera global UV-index information.

Debatten om att ökade nivåer av vitamin D skulle ha en skyddande effekt mot bl.a. cancersjukdomar, är fortfarande aktuell. Forskning inom området visar dock inte ett entydigt resultat. Däremot är det vetenskapligt kartlagt att ökad UV-exponering ökar risken för hudcancer, som är den cancertyp som ökar snabbast i vårt land. Rådet rekommenderar därför att vitamin D-frågan fortsatt ska separeras från preventiva strategier gällande hudcancer.

Projekt information

Kontaktperson SSM: Emil Bengtsson

Referens: SSM2014-2981



Strål
säkerhets
myndigheten

Swedish Radiation Safety Authority

Författare: SSM:s vetenskapliga råd om ultraviolett strålning

2014:37

Rapport från SSM:s
vetenskapliga råd om
ultraviolett strålning 2013

Datum: Maj 2014

Rapportnummer: 2014:37 ISSN:2000-0456

Tillgänglig på www.stralsakerhetsmyndigheten.se

Denna rapport har tagits fram på uppdrag av Strålsäkerhetsmyndigheten, SSM. De slutsatser och synpunkter som presenteras i rapporten är författarens/författarnas och överensstämmer inte nödvändigtvis med SSM:s.

Innehåll

Strålsäkerhetsmyndighetens vetenskapliga råd för UV-frågor	2
Epidemiologi vid hudtumörer – aktuella trender	3
Maligt hudmelanom	4
Skivepitelcancer i huden	6
Basalcellscancer i huden	8
Sammanfattning	8
Rekommendation från UV-rådet	8
Referenser	8
Sämre överlevnad i hudmelanom hos patienter med låg utbildning och bland ensamstående män i Sverige	10
Sambandet mellan melanomprognos och utbildningsnivå respektive sammanboendestatus	11
Diskussion	12
Rekommendation från UV-rådet	13
Referenser	13
Identifiering av högriskgrupper	14
Genetiska förändringar som kan orsaka hudcancer	14
Högriskgener	14
Lågriskgener	16
Intermediära riskgener	17
Genetiska förändringar som kan orsaka dysplastiska nevi	17
Sammanfattning	18
Rekommendation från UV-rådet	18
Referenser:	18
Primär och sekundär prevention av maligt melanom måste integreras	21
Solen	21
Kosmetiska solarier	21
Primär prevention	22
WHO:s rekommendationer	22
Folkhälsokampanjer	22
Övrig information	22
Sekundär prevention	23
Primär + sekundär prevention	24
Sammanfattning	24
Rekommendation från UV-rådet	24
Referenser	25
Skönhetsidealet påverkar solvanor	27
Rekommendation från UV-rådet	30
Referenser	30
Ett globalt UV-index	32
Rekommendation från UV-rådet	32
Vitamin D och cancerrisk	33
Rekommendation från UV-rådet	34
Referenser	34

Strålsäkerhetsmyndighetens vetenskapliga råd för UV-frågor

Statens strålskyddsinstitut, SSI, utsåg ett vetenskapligt råd för frågor om ultraviolett strålning 2002. I rådet ingår vetenskapliga experter inom områdena onkologi, dermatologi, cancerbiologi, psykologi och meteorologi.

Strålsäkerhetsmyndighetens vetenskapliga råd för UV-frågor ger myndigheten råd inom områden som rör sambandet mellan UV-strålning och biologiska effekter, vilket har betydelse för förebyggande av hudcancer. Rådet ger också vägledning inför ställningstaganden i frågor där det krävs en vetenskaplig prövning av olika uppfattningar eller ståndpunkter.

Rådet följer den vetenskapliga utvecklingen inom UV-området och hudcancerprevention och sammanställer kunskapsläget i en årlig rapport till Strålsäkerhetsmyndigheten.

Rådet medlemmar under utarbetandet av denna rapport har varit:

Professor Ulrik Ringborg

CancerCentrum Karolinska, Stockholm (ordförande)

Professor Berit Berne

Hudkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Professor Yvonne Brandberg

Institutionen för onkologi-patologi, Karolinska Institutet

Professor Johan Hansson

Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Meteorolog Weine Josefsson

SMHI, Norrköping

Professor Bernt Lindelöf

Hudkliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Professor Rune Toftgård

Centrum för Biovetenskaper, Karolinska Institutet

Med. Dr Veronica Höiom

Institutionen för onkologi-patologi, Karolinska Institutet (sekreterare)

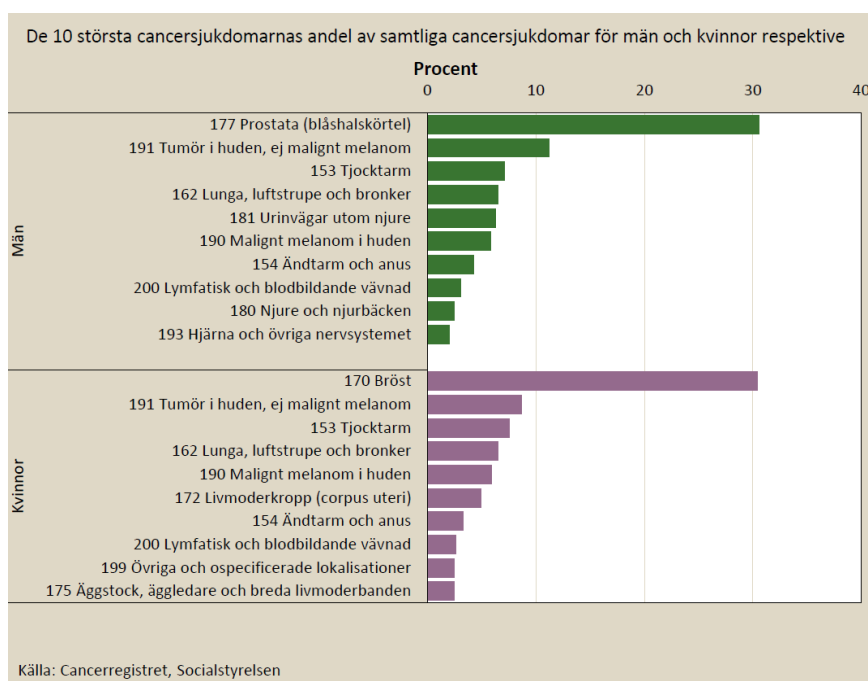
Stockholm 2014

Epidemiologi vid hudtumörer – aktuella trender

Johan Hansson, Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset, Solna
Veronica Höiom, Institutionen för onkologi-patologi, Karolinska Institutet

”Cancerincidens i Sverige”, är en publikation som visar aktuell statistik avseende cancerincidens i Sverige. Den ges årligen ut av Socialstyrelsens Cancerregister. Hudtumörer är den cancerdiagnos som ökar mest i incidens i den svenska befolkningen. Den genomsnittliga årliga ökningen, baserat på det senaste årtiondet, är 5,9% för män och 5,7% för kvinnor för malignt hudmelanom samt 4,7% för män och 6,9% för kvinnor för skivepitelcancer i huden. Det föreligger en accelererad ökning av incidensen över tiden. Den genomsnittliga ökningen per år under de senaste 20 åren har varit 3,7% för melanom (båda könen) samt 4,0% (för män) respektive 5,3% (för kvinnor) för skivepitelcancer.

Under 2012 registrerades 9001 fall av hudcancer i cancerregistret (exklusive basalcellscancer), varav 3343 var hudmelanom och 5658 var fall av skivepitelcancer i huden (1). Detta betyder att det höga antalet fall som rapporterades år 2011 kvarstår, med några fler fall av melanom och några färre skivepitelcancer. Hudcancer (exklusive basalcellscancer) utgör därmed 15,5 % av alla cancerfall och är i nuläget den näst vanligaste cancerformen hos både män och kvinnor (figur 1).

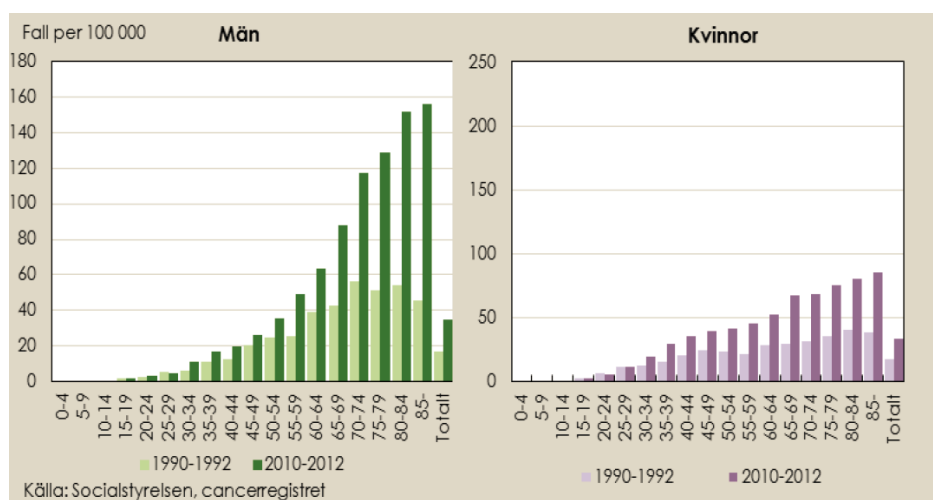


Figur 1. De vanligaste cancerformerna hos män (överst) och kvinnor (under), (från ”Cancer Incidence in Sweden 2012”. Socialstyrelsen 2014)

Trenden med ökande hudcancerincidens fortsätter således. Det föreligger indikationer incidensökningen av malignt är kopplad till en ökad mortalitet, vilket är synnerligen allvarligt. Nedan följer en kort redogörelse för respektive tumörtyp.

Malignt hudmelanom

Under 2012 rapporterades 3343 nya fall av maligna hudmelanom i Sverige, varav 1709 hos män och 1634 hos kvinnor (1). Dessutom diagnosticerades 1324 kvinnor och 1296 män med in situ melanom (icke invasiv tumör, ett förstadium till malignt hudmelanom), totalt 2620 registrerade in situ melanom. Hudmelanom utgör därmed 6,1 % av de tumörer som rapporterats till cancerregistret under 2012 och är den 6:e vanligaste cancerformen hos män (6,0 % av alla tumörer) och den 5:e hos kvinnor (6,2 % av alla tumörer) (figur 1). Den kumulativa risken upp till 75 år att utveckla hudmelanom är 2,2% för män och 2,1% för kvinnor. Den ålderstandardiserade incidensen per 100 000 invånare är 36,4 för män respektive 32,1 för kvinnor, men kvinnor har en högre åldersspecifik incidens upp till 54 års ålder, medan männen har en högre åldersspecifik incidens från 60 år och uppåt.



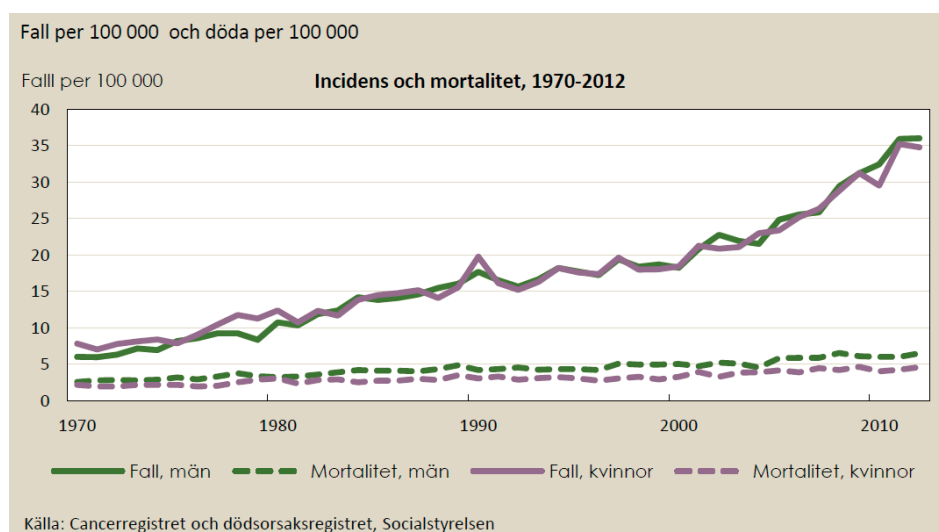
Figur 2. Ålderstandardiserad incidens för hudmelanom i Sverige under 1990-1992 och 2010-2012. (från "Cancer Incidence in Sweden 2012". Socialstyrelsen 2014)

Incidensen av hudmelanom uppvisar stora geografiska skillnader inom landet med 3-4 gångers skillnad mellan de län med den högsta respektive lägsta incidensen. Generellt ses de lägsta nivåerna i norra Sverige och de högsta på västkusten och i södra Sverige. Högst ålderstandardiserad incidens rapporterades i Hallands län för båda könen (54,2 per 100 000 invånare för män respektive 50,7 per 100 000 invånare för kvinnor). Lägst incidens bland män rapporterades i Västerbotten (13,5 per 100 000 invånare) och för kvinnor i Västernorrland (17,3 per 100 000 invånare).

Malignt melanom är bland de vanligaste tumörsjukdomarna hos personer under 50 års ålder både bland kvinnor och män. Skillnader i incidens föreligger mellan grupper med olika utbildningsnivåer. För båda könen är incidensen högre för de med eftergymnasial utbildning jämfört med med grundskola som högsta utbildning. För

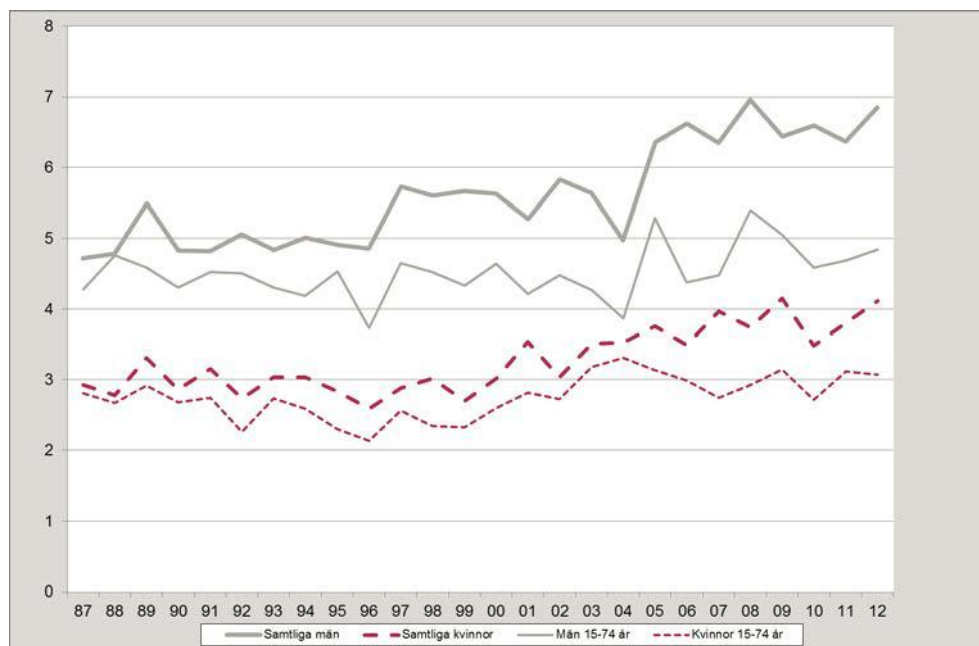
gruppen med eftergymnasial utbildning fick 57 män och 49 kvinnor per 100 000 invånare ett invasivt melanom jämfört med 33 män och 32 kvinnor per 100 000 invånare med grundskola som högsta utbildning.

Sedan svenska cancerregistret började sammanställa statistik för antalet fall av hudmelanom i den svenska befolkningen har incidensen ökat drastiskt (figur 3). Den tendens till avplaning av incidensökningen som förelåg under den senare delen av 1990-talet har försvunnit och istället har incidensen fortsatt att öka i snabb takt. Under de senaste 20 åren har incidensen ökat med 3,7% per år för båda könen. Allvarligt är att ökningen verkar accelerera - de senaste 10 åren har antalet nya fall av melanom ökat med 5,9% per år för män och 5,7% per år för kvinnor. Förutom skivepitelcancer i huden hos kvinnor (se nedan) är malignt hudmelanom den tumör-diagnos som visat den största relativa incidensökningen under denna tidsperiod.



Figur 3. Incidens och mortalitet för hudmelanom i Sverige mellan 1970 och 2012. (från "Cancer Incidence in Sweden 2012". Socialstyrelsen 2014)

Det finns en svagt uppåtgående trend för mortaliteten i hudmelanom i Sverige sedan flera decennier (figur 4). I nuläget ligger nivån på 6,9 dödsfall för män per 100 000 invånare år 2012 och 4,1 för kvinnor per 100 000 samma år (2). Jämfört med åren 1996-1998 då dödstalen var 5,4 för män respektive 2,8 för kvinnor per 100 000 invånare, låg motsvarande siffror på 6,6 och 3,8 per 100 000 invånare under åren 2010-2012. En orsak till ökad mortalitet kan vara att man inte bara ser en ökning av tunna melanom med god prognos (T1 tumörer med tumörtjocklek till och med 1,0 mm) (3) utan även fler mer avancerade melanom (T2-4 tumörer med tumörtjocklek överstigande 1,0 mm). Andelen tumörer med sårbildning, så kallad ulceration, vilket är en ogynnsam prognostisk markör, var högre under perioden 2000-2008 (11%) än under 1990-1999 (8%). För att motverka den ökande dödligheten i melanom är det av stor vikt att arbeta för förbättrad tidig diagnostik. På sikt kan prognosen för melanompatienter med avancerad sjukdom också förbättras genom nya läkemedelsbehandlingar som i kliniska prövningar visat sig kunna öka överlevnaden vid metastaserande melanom, såsom anti-CTLA-4 antikroppar (4) och BRAF-hämmare (5).



Figur 4. Åldersstandardiserad dödlighet i malignt melanom 1987-2012 (dödstal per 100 000), samtliga kvinnor, samtliga män samt åldern 15–74 år. (från Dödsorsaker 2012. Socialstyrelsen 2013).

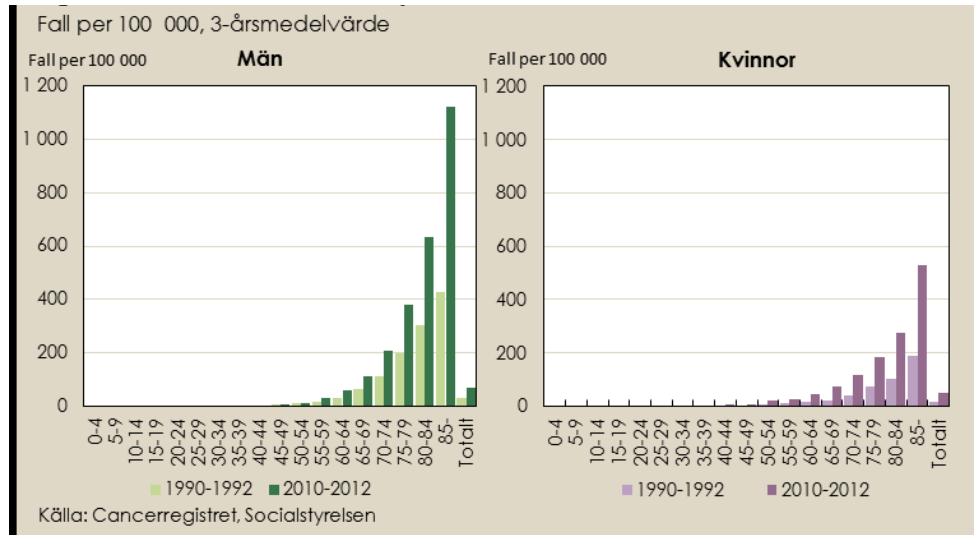
Sammanfattningsvis: Antalet fall av hudmelanom ökar på ett oroväckande sätt i den svenska befolkningen. Bland yngre och medelålders individer är melanom en av de vanligaste cancerformerna. Under den senare delen av 1990-talet kunde man se en stabilisering av incidensen, vilken tyvärr var övergående och malignt melanom ökar återigen snabbt bland både män och kvinnor. Man kan även se en ökad andel av mer avancerade tumörer med sämre prognos, vilket leder till att 5-års överlevnaden tenderar att sjunka vilket i sin tur kan kopplas till ökningen av melanomrelaterad dödlighet i den svenska befolkningen.

Skivepitelcancer i huden

År 2012 rapporterades 5658 fall av invasiv skivepitelcancer i huden, varav 3251 bland män och 2407 hos kvinnor (1). Detta gör skivepitelcancer i huden till den näst vanligaste cancerformen hos både män (11,3% av alla tumörer) och kvinnor (9,0% av alla tumörer) i den svenska befolkningen. Invasiv skivepitelcancer utgör därmed 10,2% av alla tumörer registrerade i cancerregistret under 2012. Dessutom rapporterades att 3579 män och 4286 kvinnor diagnosticerats med skivepitelcancer in situ (ett förstadium) under 2012.

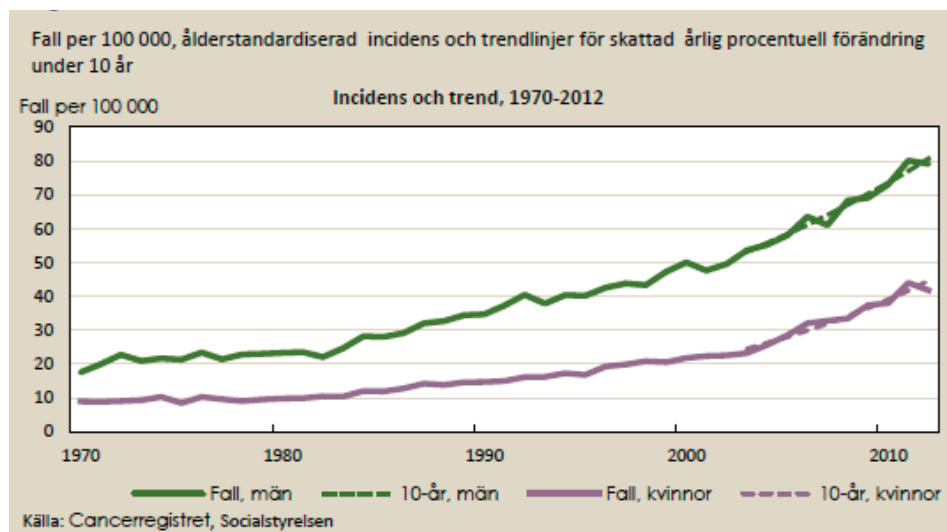
I likhet med malignt melanom visar invasiv skivepitelcancer stora geografiska skillnader i incidens. Högst åldersstandardiserad incidens för både män och kvinnor rapporterades liksom för hudmelanom från Halland (147,1 respektive 100,9 per 100 000 invånare). Lägst incidens rapporterades från Norrbotten för män och Västernorrland för kvinnor (32,9 respektive 13,9 per 100 000 invånare).

För invasiv skivepitelcancer är den ålderstandardiserade incidensen betydligt högre hos män (79,2/100 000) jämfört med kvinnor (41,8/100 000) och de största incidensskillnaderna mellan könen föreligger hos patienter äldre än 70 år (figur 5). Orsak(er) till skillnad i incidens mellan könen är inte klarlagd(a).



Figur 5. Ålderstandardiserad incidens för skivepitelcancer i huden i Sverige under 1990-1992 och 2010-2012, (från "Cancer Incidence in Sweden 2012". Socialstyrelsen 2014)

Skivepitelcancer är den tumörform som ökar snabbast i incidens för både män och kvinnor i den svenska befolkningen (figur 6). Under de senaste 20 åren har den årliga incidensökningen i genomsnitt varit 4,0% för män och 5,3% för kvinnor medan den senaste 10 års-perioden har visat på en årlig incidensökning motsvarande 4,7% hos män och 6,9% hos kvinnor. Incidensen för skivepitelcancer ökar med stigande ålder och är som högst hos män och kvinnor ≥ 85 år och är därmed betydligt mer åldersberoende än andra cancerformer. Detta betyder att en fortsatt ökning av skivepitelcancer hos äldre individer kan komma att leda till ett växande folkhälsoproblem eftersom den svenska befolkningen blir allt äldre.



Figur 6. Incidens för skivepitelcancer i Sverige mellan 1970 och 2012.
(från "Cancer Incidence in Sweden 2012". Socialstyrelsen 2014)

Basalcellscancer i huden

Sedan 2004 har socialstyrelsen ett register över basalcellscancer (BCC) kopplat till cancerregistret. BCC, som är den vanligaste typen av hudcancer saknar förmåga att metastasera och har därför inte tidigare inkluderats i cancerregistret, som har varit inriktat på att samla uppgifter om tumörer med risk för spridning. År 2003 infördes emellertid en lag om rapporteringsskyldighet (SOFS, 2003:13) och därefter har alla landets patologi- och cytologiavdelningar rapporterat nya fall av BCC till cancerregistret.

Antalet fall som rapporteras till cancerregistret ökar för varje år, från år 2004 då det var 31 770 fall till det senaste rapporterade året, 2011, då det var 39 835 inrapporterade fall av BCC. Troligtvis är dessa siffror en underskattning av antalet fall då rapporteringen enbart sker från patologavdelningar och ett okänt antal BCC behandlas utan att prov sändes till patologavdelning. Risken för att under livet drabbas av BCC är cirka 7,4%. Sjukdomen förekommer främst hos äldre och är relativt sällsynt före 50 års ålder. Incidensen hos män är högre än hos kvinnor vid högre åldrar men totalt drabbas ungefär lika många kvinnor som män. Eftersom andelen äldre i befolkningen ökar kommer sannolikt även antalet fall av BCC att öka i framtiden.

Sammanfattning

Aktuella data visar att samtliga typer av hudcancer ökar i incidens i den svenska befolkningen. Situationen är särskild allvarlig när det gäller maligna hudmelanom som efter år 2000 visat en snabb incidensökning som även resulterar i en ökad mortalitet. För att bryta den ogynnsamma trenden inom detta område krävs både primära och sekundära preventiva insatser.

Rekommendation från UV-rådet

Rådet rekommenderar SSM att följa utvecklingen av elakartade hudtumörer. Epidemiologisk uppföljning är betydelsefull för utvärdering av preventiva åtgärder. För att nå positiva effekter kommer det krävas ett heltäckande program som inkluderar både primär och sekundär prevention där sjukvården ansvarar för den sekundära preventionen. Myndigheten bör därför uppmärksamma sjukvårdsansvariga på det ökande problemet.

Referenser

1. Cancer incidence in Sweden 2012= Cancerförekomst i Sverige 2012. Board of Health and Welfare, 2014.
2. Centre SO. Nationellt kvalitetsregister för hudmelanom. Diagnosår 1990 – 2008. 2011.

3. Dödsorsaker 2012. Causes of death 2012. Board of Health and Welfare, 2013.
4. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 363: 711-723.
5. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*, 364: 2507-2516.

Sämre överlevnad i hudmelanom hos patienter med låg utbildning och bland ensamstående män i Sverige

Hanna Eriksson, Onkologiska kliniken (tidigare på Hudkliniken), Karolinska Universitetssjukhuset Solna

Det är väl känt att tidig upptäckt med operation av malignt hudmelanom (melanom) är avgörande för överlevnaden i sjukdomen (1,2). Trots omfattande preventiva insatser ökar idag såväl förekomsten som dödligheten i melanom (1,3,4). I Sverige har tidigare studier visat en ökad risk för melanom i grupper med hög socioekonomisk status (SES), men överlevanden förefaller vara lägre i populationer med låg SES vilket överensstämmer med rapporter från övriga världen (5,6). Dessutom visar den årliga rapporten från Nationella kvalitetsregistret för malignt hudmelanom att tjocka melanom, som har sämst prognos och bidrar till huvuddelen av dödligheten i sjukdomen, fortsätter att öka främst hos äldre män (1). Ett fåtal tidigare internationella studier har visat att ensamstående/ogifta äldre individer med melanom har sämre prognos i sjukdomen (7-9). Dessa data indikerar att vissa grupper i befolkningen skulle kunna gynnas av riktade preventiva insatser.

I två nyligen publicerade svenska studier baserade på data från Nationella kvalitetsregistret för malignt hudmelanom (kvalitetsregistret) studerades sambandet mellan prognosen i melanom och patientens utbildningsnivå respektive sammanboendestatus mellan åren 1990-2007 (5,7). Under denna period registrerades 37739 melanom i kvalitetsregistret, varav 27235 patienter med ett första invasivt melanom som inkluderades i respektive studie. Patienterna följdes fram till melanomorsakad död, eller fram till tidpunkten för antingen ett nytt melanom, emigration eller studieperiodens slut. Kvalitetsregistret uppdateras årligen och innehåller detaljerad information avseende kliniska parametrar, histopatologi, kirurgi och uppföljning för alla registrerade fall. I studien länkades data från kvalitetsregistret till flera nationella databaser på Statistiska centralbyrån och Socialstyrelsen för att bl.a. få uppgifter om utbildningsnivå och sammanboendestatus på individnivå för respektive patient. Utbildningsnivån vid diagnos användes för att beskriva SES och delades in i låg (≤ 9), medelhög (10-12 år) och hög (≥ 13 år). Patienterna delades in i sammaboende (levde tillsammans med en vuxen partner vid diagnos) och ensamstående (levde ensamma eller tillsammans med barn, vilket bedömts tillföra mindre hjälp för att tidigt upptäcka melanom och söka sjukvård).

Syftet med studierna var att undersöka sambandet mellan utbildningsnivå respektive sammanboendestatus och stadium vid diagnos, melanomspecifik överlevnad samt tid mellan primär kirurgi och den andra utvidgade operationen av tumören.

Sambandet mellan melanomprognos och utbildningsnivå respektive sammanboendestatus

I de båda studierna, som baserades på samma patientmaterial, var medianåldern 62 år och nästan 51% av patienterna var kvinnor. Omkring 49% av fallen diagnosticerades med tidig sjukdom (49% i stadium I). Den 5-åriga melanomspecifika överlevnaden var 88% vilken var högre bland kvinnor jämfört med män (91,5% jämfört med 85%).

I den första studien avseende utbildningsnivå och melanomprognos, var medianuppföljningstiden 6,9 år (t.o.m år 2010) (5). Totalt hade 34% av patienterna låg utbildning, 37% medelhög utbildning och 24% hög utbildning, (information saknades i 4,0% av fallen). Den relativa effekten av utbildningsnivån på den melanomspecifika överlevnaden undersöktes i en sk multivariat analys (Cox's regressionsanalys) där man korrigerade för andra faktorer som också kan påverka prognosen i sjukdomen (kön, ålder, stadium vid diagnos, tumörlokalisering, histologisk typ, tumörulceration, tumörtjocklek, invasionsnivå enligt Clark, diagnosperiod och boende i storstad/landsbygd). Samtliga analyser var även justerade för sjukvårdsregion för att korrigera för eventuella diagnostiska skillnader i Sverige under studieperioden. I de helt ojusterade analyserna fann man stora skillnader i överlevnad för patienter med låg och medelhög utbildning jämfört med högutbildade patienter. Patienter med låg utbildning hade dubbelt så hög risk att avlida p.g.a sitt melanom och motsvarande resultat för medelhög utbildning var 35%, vilket i de multivariata analyserna motsvarar hazard ratio (HR) för låg utbildning: 2,02; 95% confidence interval (CI): 1,80-2,26; HR för medelhög utbildning: 1,35; 95% CI: 1,20-1,51). I den fullständigt justerade analysen hade melanompatienter med låg utbildning fortfarande 13% högre risk att avlida i sin sjukdom jämfört med hög utbildning (HR: 1,13; 95% CI: 1,01-1,27). Skillnaderna i risken att avlida p.g.a melanom kunde till största delen förklaras av att patienter med lägre utbildningsnivåer diagnosticerades med klart senare stadier i sjukdomen, framför allt med mer avancerad sjukdom (stadium III-IV jämfört med I) hos de lägst utbildade patienterna. Även mediantumörtjockleken ökade med sjunkande utbildningsnivå (0,8 mm för hög, 0,9 mm för medelhög och 1,2 mm för låg utbildning, $p < 0,0001$).

I den andra studien som undersökte om prognosen i melanom påverkades av sammanboendestatus, var uppföljningstiden 8,4 år (tom år 2012) (6). Cirka 28% av patienterna levde ensamma vid diagnosen och 69% levde med en partner. I 3% av fallen saknades uppgift om sammanboende. I denna studie analyserades män och kvinnor var för sig. Analysen av den relativa effekten av sammanboende på den melanomspecifika överlevnaden visade att ensamstående män hade 48% högre risk att avlida i sin sjukdom jämfört med sammanboende män efter korrigering för ålder, utbildningsnivå, diagnosperiod och tumörlokalisering (HR: 1,48; 95% CI: 1,33-1,65). Detta gällde inte för kvinnor. I den fullständigt justerade analysen, motsvarande analysen i den första studien, kvarstod en klart ökad risk för melanomrelaterad död för ensamstående män (HR: 1,31; 95% CI: 1,18-1,46). Den sämre överlevnaden för ensamstående män kunde till viss del förklaras av högre tumörstadier vid diagnos och detta visades även för tidigare tumörstadier (stadium II jämfört med I) för kvinnor >70 år. Tumörerna var även tjockare (median) vid diagnos för både ensamstående män och kvinnor: 1,2 mm för ensamstående män och 1,0 mm för sammanbo-

ende män; 1,0 mm för ensamstående kvinnor och 0,8 mm för sammanboende kvinnor.

I varken den första eller andra studien hittade man någon ökad risk för längre tid mellan den primära och den utvidgade operationen mellan utbildningsgrupper eller för ensamstående patienter.

Diskussion

De här svenska studierna visade att den melanomspecifika överlevnaden var betydligt lägre för:

- patienter med låg utbildning (≤ 9 år) i den första studien.(6)
- ensamstående män i alla åldersgrupper oavsett utbildningsnivå i den andra studien (6).

Det kan finnas flera förklaringar till resultaten. I dessa patientgrupper kan medvetenhet vara sämre om sjukdomen, man tar till sig hälsoinformation i lägre utsträckning, kontrollerar sin hud/hudförändringar mer sällan och söker därmed vård senare (10). Studier har visat att patienten själv eller någon familjemedlem i flesta fallen (40-60%) upptäcker melanomen, vilket talar för vikten av god kännedom om melanom och självundersökning av huden eller att ha uppmärksamma närstående. Studier från såväl Sverige, Australien och USA har visat att kvinnor och högt utbildade respektive gifta individer i högre uträkning undersöker sin hud, söker för kontroll av hudförändringar och att kvinnor även påverkar sina män att söka vård för att kontrollera hudförändringar, vilket skulle kunna förklara de skillnaderna i de svenska studierna (10). Det har tidigare även visats att patienter med låg utbildning under själva läkarbesöket får mer begränsad information om hur de bör undersöka huden och att de i lägre utsträckning känner till riskerna med solning och melanom. Den tydligt ökade risken för mer avancerad sjukdom och tjockare melanom redan vid diagnosen, med mest avancerade melanom vid diagnos hos patienter med lägst utbildning i Sverige, är förstås oroande. Förutom skillnader på individnivå att ta till sig information och söka vård, så kan resultaten även visa på en skillnad i det svenska sjukvårdssystemet med t.ex. längre väntetider till vård och färre specialister på vissa platser i landet. Denna typ av information finns dock inte i kvalitetsregistret och kunde därför inte undersökas i detalj i de två studierna. Däremot talade inget i studierna för att någon patientgrupp fick vänta längre på kirurgisk åtgärd när de väl fått kontakt med vården.

Sammanfattningsvis, resultaten tyder på att förbättrade preventionsstrategier bland patienter med lägre utbildning och ensamstående män skulle kunna leda till tidigare upptäckt av melanom och förbättra överlevnaden i sjukdomen.

Rekommendation från UV-rådet

Rådet rekommenderar riktade preventiva insatser mot grupper i befolkningen som drabbas av malignt melanom med dålig prognos. Strategier bör utvecklas för riktad och lättillgänglig information.

Referenser

1. Hudmelanom. Nationell kvalitetsrapport för diagnosår 2009-2012. Från Nationella hudmelanomregistret.
2. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009;27:6199-206.
3. Cancerförekomst i Sverige 2011. Socialstyrelsen.
4. Dödsorsaker 2012. Socialstyrelsen.
5. Eriksson H, Lyth J, Månsson-Brahme E, et al. Low level of education is associated with later stage at diagnosis and reduced survival in cutaneous malignant melanoma: A nationwide population-based study in Sweden. *Eur J Cancer* 2013; 49(12): 2705-16.
6. Folkhälsan i Sverige - Årsrapport 2013. Socialstyrelsen.
7. Hanna Eriksson, Johan Lyth, Eva Månsson-Brahme, et.al. Later stage at diagnosis and worse survival in cutaneous malignant melanoma among men living alone: a nationwide population based study from Sweden. Accepted for publication in *JCO* 2014.
8. Reyes-Ortiz CA, Goodwin JS, Freeman JL, Kuo YF. Socioeconomic status and survival in older patients with melanoma. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1758-64.
9. Reyes Ortiz CA, Freeman JL, Kuo Y-F, Goodwin JS. The Influence of Marital Status on Stage at Diagnosis and Survival of Older Persons With Melanoma. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2007;62:892-8.
10. Hamidi R, Cockburn MG, Peng DH. Prevalence and predictors of skin self-examination: prospects for melanoma prevention and early detection. *Int J Dermatol* 2008;47:993-1003.

Identifiering av högriskgrupper

*Veronica Höiom, Institutionen för onkologi-patologi, Karolinska Institutet
Johan Hansson, Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset, Solna
Rune Toftgård, Centrum för Biovetenskaper, Karolinska Institutet*

Incidensen av malignt hudmelanom har ökat under de senaste årtiondena och det finns ett stort behov att förbättra möjligheterna för prevention och tidig diagnostik. Genom identifiering av högriskgrupper skulle man kunna skapa riktade preventiva insatser mot dessa grupper, vilka förhoppningsvis skulle bli mer effektiva. Det finns i nuläget flera kända riskfaktorer för hudcancer: pigmentrelaterade faktorer, dysplastiska nevi/antal nevi, ärftliga faktorer och tidigare hudtumörer. En specifik högriskgrupp för hudcancer är transplanterade/immunosupprimerade patienter. Ungefär hälften av dessa patienter utvecklar en hudtumör, och det är speciellt risken att utveckla en skivepitelcancer (SCC) som är särskilt stor (standardiserat incidensratio (SIR) för SCC är 121, att jämföra med all övrig cancer med SIR som är 2,4). Vissa orsaker bakom riskfaktorer för hudcancer är kända men en stor del av genetisk melanomrisk är fortfarande okänd och mer forskning inom detta område krävs. Kan dessutom ökad information om exempelvis premaligna hudförändringar såsom dysplastiska nevi öka möjligheterna till att identifiera högriskgrupper?

Under senare tid har utvecklingen av nya teknologier för att analysera förändringar i vår arvs massa gått snabbt framåt, vilket lett till identifiering av fler ärftliga faktorer bakom uppkomst och utveckling av melanom. Dessa inkluderar dels förändringar i vår arvs massa som direkt kan kopplas till melanomuppkomst (d.v.s. mutationer i högriskgener), dels andra ärftliga varianter som inte direkt orsakar sjukdom men som påverkar en individs risk att insjukna, ofta i kombination med olika pigmentfaktorer.

Genetiska förändringar som kan orsaka hudcancer

Högriskgener

Det finns förändringar, mutationer, i gener som har en direkt effekt på genens funktion och som förmedlar en kraftigt ökad risk att insjukna i melanom. Mutationer i dessa högriskgener är sällsynta i befolkningen och förekommer nästan uteslutande i familjer med flera fall av melanom hos nära släktingar. Detta betyder att individer tillhörande dessa familjer i betydligt större utsträckning riskerar att insjukna i melanom jämfört med befolkningen i stort. *CDKN2A* som kodar för två viktiga cellcykelreglerande proteiner, p16 och p14/ARF, är den vanligaste högriskgenen för melanom och mutationer i denna gen har påvisats i familjer med ärftligt melanom. Mutationsbärare har även en ökad risk att drabbas av annan cancer, främst cancer i bukspottkörteln. I en stor internationell studie av melanomfamiljer visade det sig att 67% av alla som bar på en *CDKN2A*-mutation kommer någon gång under sin livstid

insjukna i melanom (7). Högst var risken i Australien där 91% kommer att drabbas, vilket tyder på att UV-strålning påverkar mutationernas genomslagskraft (pene-trans). I Sverige har majoriteten av de som bär på en mutation i denna gen, en specifik mutation (som orsakar en duplikation av aminosyran arginin i position 112 och som leder till icke-funktionella p16 och p14/ARF proteiner) som enbart identifierats hos svenska familjer (8). Liknande populations-specifika mutationer finns på Island och i Holland medan England och Australien delar sina vanligaste *CDKN2A*-mutationer liksom Frankrike, Spanien och Italien (9).

Det finns även ett fåtal familjer världen över med mutationer i genen *CDK4*, som också den är involverad i cellcykelreglering. Genom storskaliga sekvenseringsstudier, där hela den kodande delen av arvsmassan (den del som fungerar som "mall" åt proteiner) analyserats för ärftlig variation,

har mutationer också identifierats i genen BRCA1-associerat protein 1 (*BAP1*) i familjer med olika typer av cancer inklusive ögonmelanom och hudmelanom (10-14). I skandinaviska familjer med flera fall av ögonmelanom är *BAP1* mutationer vanligare och kopplade till en tidigare insjuknande-ålder jämfört med icke-skandinaviska familjer (15). Nyligen identifierades en tidigare okänd mutation i promotor-regionen av genen telomeras revers transkriptas (*TERT*), och som segregerade med melanom i en stor melanomfamilj (16). *TERT* är ett enzym som bygger upp telomererna som är strukturer som skyddar ändarna på våra kromosomer. Dessa blir kortare vid celledelning och när telomererna blir för korta slutar cellen att dela sig eller genomgår apoptos (programmerad celledöd). Vid cancer överuttrycks *TERT* och cellen kan dela sig okontrollerat. Den identifierade mutationen visade sig öka uttrycket av *TERT* och man identifierade även andra funktionella mutationer i denna genreglerande region som visat sig vara vanligt förekommande i melanomtumörer (16, 17). Samtliga av dessa *TERT*-mutationer bär på en så kallad UV-signatur, vilket tyder på att de orsakats av UV-exponering. Samma UV-inducerade mutationer visade sig även vara vanligt förekommande i basalcellscancer (BCC) och SCC-tumörer (56 resp 50%) (18). En specifik högriskgrupp för BCC är de med den ärftliga sjukdomen Gorlins syndrom, eller "basalcells naevus syndromet". Drabbade patienter utvecklar multipla BCC redan i ung ålder. Denna sjukdom orsakas av mutationer i, eller förlust av, tumör-suppressorgen, *PTCH1*, som är viktig för en signaleringsmekanism i cellerna som kallas hedgehog-signalering och som är speciellt betydelsefull under fosterstadiet. Nyligen visades att hedgehog-signalering även kan öka uttrycket av *TERT* i BCC.

Resultat har nyligen presenterats som tyder på att nedärvda mutationer i *POT1* genen, som är involverad i skyddet av telomerändar, är en högriskgen för melanom. *POT1* mutationer som segregerar med melanom har identifierats i melanomfamiljer från Italien, Storbritannien, Australien och Nederländerna (19, 20).

I nuläget pågår flera storskaliga sekvenseringsstudier av melanom och det är troligt att flera ovanliga högriskgener för melanom kommer att identifieras inom en snar framtid. Även om dessa kommer att vara ovanliga kommer de att vara värdefulla för identifiering av högriskindivider i mutationspositiva familjer.

Lågriskgener

Denna grupp inkluderar förändringar i gener som inte är direkt kopplade till sjukdomsutveckling men som istället påverkar en individs känslighet att drabbas av sjukdom. Bärare av denna typ av ärftlig variation har ofta en mindre ökad risk för sjukdom (från några procents riskökning upp till en dubblering av risken), men eftersom det finns många bärare i befolkningen är de ändå av betydelse för den totala risken för hudcancer. Om individen som bär på ett sådant anlag kommer att insjukna eller inte beror bland annat på vilka andra riskfaktorer som personen i fråga bär på (andra ärftliga riskfaktorer) eller utsätter sig för (solexponering etc). Den mest kända lågriskgenen för melanom kodar för melanocortin-receptor 1 (*MC1R*) som sitter på de pigmentproducerande cellerna, melanocyterna. *MC1R* aktiveras vid UV-exponering vilket leder till att melanocyterna börjar producera det skyddande brun/svarta melaninpigmentet. Det finns flera vanligt förekommande ärftliga varianter av *MC1R* genen, som påverkar receptorns funktionalitet. Det finns exempelvis speciella genvarianter som visar ett starkt samband med röd hårfärg och ljus hy och som även kan kopplas till en ökad risk för melanom (21-24). Dock har man kunnat fastställa ett samband mellan *MC1R*-varianter och melanomrisk oberoende av pigmentfaktorer, vilket tyder på att *MC1R* kan påverka melanomrisk på flera sätt. Det finns också studier som tyder på att *MC1R* har riskmodifierande egenskaper genom att påverka genomslagskraften hos *CDKN2A* mutationsbärare. I Australienska familjer kunde man exempelvis se att individer som både bär på en *CDKN2A* mutation och en *MC1R* variant insjuknade tidigare och i högre utsträckning än om de enbart hade en *CDKN2A*-mutation (25).

Man har också under senare tid identifierat ytterligare lågriskgener för melanom. De flesta har identifierats genom så kallade ”genome-wide association studies” (GWAS) där ett mycket stort antal genetiska markörer spridda över hela arvsmassan har analyserats för eventuella samband med ökad melanomrisk genom att jämföra stora grupper av patienter och kontrollindivider. Flera av de ärftliga varianter som detekterats i dessa studier har likt *MC1R*-genen även visat samband med olika pigmentfaktorer såsom hårfärg, ögonfärg, solkänslig hudtyp och fräknar. Dessa inkluderar varianter i eller i anslutning till generna *ASIP*, *TYRP1*, *TYR*, *SLC45A2* och *IRF4* (26-29). Majoriteten av dessa gener som visar samband med både pigmentering och ökad melanomrisk visar också ett samband med ökad risk för BCC. Detta skulle kunna betyda en gemensam utvecklingsväg för melanom och BCC via pigmentfaktorer. Andra gener som enbart visat på ett samband med pigmentfaktorer men inte med melanom inkluderar *SLC24A4*, *SLC24A5*, *TPCN2*, *KITLG* och *HERC2* (30, 31). Förutom korrelationen mellan melanom och pigmentgener har man även observerat att ärftliga varianter av gener inblandade i cellcykel-reglering och celldöd, såsom *ATM* och *CASP8* (32), ökar risken för melanom. Dessutom, i flera studier har man funnit ett signifikant samband mellan ärftliga varianter i regionen runt generna *TERT* och *CLPTM1* och ökad risk för flera cancertyper såsom BCC, lung-, prostata-, livmoderhals- och bukspottkörtelcancer. När det gäller melanom har man istället funnit en skyddande effekt från genvarianter i denna region (33, 34). Man har även identifierat lågriskgener för BCC som inte är associerade med pigmentering eller melanom: genen för keratin 5 (*KRT5*) och ärftliga varianter i närheten av genen *KLF14* på kromosom 7q och generna *CDKN2A/CDKN2B* på kromosom 9p (35).

Intermediära riskgener

Dessa riskgener är inte lika vanliga i befolkningen som lågriskgenerna men mer förekommande än mutationer i högriskgener. Bärare av denna typ av sjukdomsanlag har ofta en betydande högre risk att drabbas av melanom (två till 10 gånger högre risk). Dessa intermediära riskgener förekommer oftare hos personer med en medfödd ökad risk för melanom (de med flera melanomtumörer och de som tillhör en familj med ärftlig benägenhet för melanom). Ett exempel är genen *MITF* som bland annat styr utveckling och mognad av melanocyterna samt pigmentproduktionen. En ärftlig variant av *MITF*-genen som påverkar uttrycket av MITF har visat sig öka risken för melanom 5 gånger. Dock är denna genvariant ovanlig, 1,5- 2% av melanompatienterna medan <1% av friska kontroller visade sig bära på varianten i två stora studier (36, 37).

Genetiska förändringar som kan orsaka dysplastiska nevi

Förekomst av dysplastiska nevi (DN) är en stark och väl dokumenterad riskfaktor för melanom. Ungefär 20 % av alla melanom anses utvecklas från en DN, vilket innebär att en DN kan vara ett förstadium till melanom. Andelen DN som utvecklas till ett melanom är dock liten (<1 per 30,000 per år)(38). Att bära på DN är vanligt, i populationer från norra Europa är frekvensen cirka 10% (39). I en stor meta-analys hade individer med DN 10 gånger högre risk att drabbas av melanom jämfört med de utan DN (40), vilket visar att DN kan användas som en markör för att identifiera individer med förhöjd risk att få melanom. DN är vanligt förekommande i melanomfamiljer. Med hjälp av dessa familjer med flera fall av melanom och DN har familjärt atypiska multipla mole och melanom-syndrom ”Familial atypical multiple mole and melanoma syndrome” (FAMMM) och dysplastiskt nevus syndrom (DNS) identifierats. Initialt trodde man att melanom och DN orsakades av en och samma gen men vidare studier har visat att genetiken är betydligt mer komplex. DN har visat sig vara lika vanligt förekommande bland *CDKN2A*-muterade familjer som hos de familjer som saknar mutationer i denna gen (41). Samband mellan mutationsstatus och DN i familjer med en *CDKN2A*-mutation är lågt, vilket stödjer teorin att det finns andra gener som bidrar till uppkomst av DN i dessa familjer (42, 43).

Förutom de GWAS som utförts på melanompatienter har det även publicerats ett antal studier som genomförts och relaterats till antal nevi. Härigenom har identifierats flera känslighetsgener som ofta även har visat ett samband till ökad melanomrisk, exempelvis generna *MTAP* (kromosom 9p21), *IRF4* (kromosom 6p25-23), *PLA2G6* (kromosom 22q13) och *NIDI* (kromosom 1q42)(26, 27, 44, 45).

När det gäller förekomst av nevi generellt sett finns det belegg för en ärftlig komponent men när det gäller DN är informationen mer begränsad. Detta kan bero på oklar klassifiering när det gäller att skilja på banala nevi och DN. Kortare telomerer har visat samband både till en ökad risk för flera cancertyper och antal nevi men även en minskad risk för melanom

Sammanfattning

Kunskap om ärftliga riskfaktorer kan användas för att identifiera individer som har en medfödd ökad risk att utveckla hudcancer och erbjuda program för prevention och tidig upptäckt. I nuläget är det främst högriskgener och gener som förmedlar en medelhög ökad risk som är lämpliga att användas för identifiering av högriskgrupper för riktad melanoprevention. Dessa kan kombineras med konventionella markörer såsom ljus hy och rött/blont hår. Många av de identifierade lågriskgenerna är i nuläget inte tillräckligt väldokumenterade eller medför mycket små överrisker för att ha en betydelse.

Rekommendation från UV-rådet

Rådet rekommenderar myndigheten att följa utvecklingen inom detta område då preventiva åtgärder kan ge större effekt om den riktas mot högriskgrupper.

Referenser:

1. *Cancer incidence in Sweden 2010= Cancerförekomst i Sverige 2010*, 2011, Board of Health and Welfare.
2. *Dödsorsaker 2010. Causes of death 2010*, 2011, Board of Health and Welfare.
3. Centre, SO, Nationellt kvalitetsregister för hudmelanom. Diagnosår 1990 – 2008. 2011.
4. Hodi, FS, O'Day, SJ, McDermott, DF, et al., Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2010. 363: 711-23.
5. Chapman, PB, Hauschild, A, Robert, C, et al., Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*, 2011. 364: 2507-16.
6. Palmer, JS, Duffy, DL, Box, NF, et al., Melanocortin-1 receptor polymorphisms and risk of melanoma: is the association explained solely by pigmentation phenotype? *American Journal of Human Genetics*, 2000. 66: 176-86.
7. 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.
8. Platz, A, Hansson, J, Mansson-Brahme, E, et al., Screening of germline mutations in the CDKN2A and CDKN2B genes in Swedish families with hereditary cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst*, 1997. 89: 697-702.
9. Goldstein, AM, Chan, M, Harland, M, et al., High-risk melanoma susceptibility genes and pancreatic cancer, neural system tumors, and uveal melanoma across GenoMEL. *Cancer Res*, 2006. 66: 9818-28.
10. Abdel-Rahman, MH, Pilarski, R, Cebulla, CM, et al., Germline BAP1 mutation predisposes to uveal melanoma, lung adenocarcinoma, meningioma, and other cancers. *J Med Genet*, 2011. 48: 856-9.
11. Höiom, V, Edsgard, D, Helgadottir, H, et al., Hereditary uveal melanoma: A report of a germline mutation in BAP1. *Genes Chromosomes Cancer*, 2013. 52: 378-84.
12. Njauw, CN, Kim, I, Piris, A, et al., Germline BAP1 inactivation is preferentially associated with metastatic ocular melanoma and cutaneous-ocular melanoma families. *PLoS One*, 2012. 7: e35295.

13. Testa, JR, Cheung, M, Pei, J, et al., Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet*, 2011. 43: 1022-5.
14. Wiesner, T, Obenaus, AC, Murali, R, et al., Germline mutations in BAP1 predispose to melanocytic tumors. *Nat Genet*, 2011. 43: 1018-21.
15. Aoude, LG, Wadt, K, Bojesen, A, et al., A BAP1 Mutation in a Danish Family Predisposes to Uveal Melanoma and Other Cancers. *PLoS One*, 2013. 8: e72144.
16. Horn, S, Figl, A, Rachakonda, PS, et al., TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma. *Science*, 2013. 339: 959-61.
17. Huang, FW, Hodis, E, Xu, MJ, et al., Highly recurrent TERT promoter mutations in human melanoma. *Science*, 2013. 339: 957-9.
18. Griewank, KG, Murali, R, Schilling, B, et al., TERT promoter mutations are frequent in cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *PLoS One*, 2013. 8: e80354.
19. Robles-Espinoza, CD, Harland, M, Ramsay, AJ, et al., POT1 mutations predispose to familial melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2013. 26: 993. Meeting abstract
20. Yang, XR, J. Shi, BB, Calista, D, et al., Germline POT1 mutations predispose to familial cutaneous malignant melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2013. 26: 969. Meeting abstract
21. Flanagan, N, Healy, E, Ray, A, et al., Pleiotropic effects of the melanocortin 1 receptor (MC1R) gene on human pigmentation. *Human Molecular Genetics*, 2000. 9: 2531-7.
22. Hoiom, V, Tuominen, R, Kaller, M, et al., MC1R variation and melanoma risk in the Swedish population in relation to clinical and pathological parameters. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2009. 22: 196-204.
23. Kennedy, C, ter Huurne, J, Berkhout, M, et al., Melanocortin 1 receptor (MC1R) gene variants are associated with an increased risk for cutaneous melanoma which is largely independent of skin type and hair color. *Journal of Investigative Dermatology*, 2001. 117: 294-300.
24. Raimondi, S, Sera, F, Gandini, S, et al., MC1R variants, melanoma and red hair color phenotype: a meta-analysis. *Int J Cancer*, 2008. 122: 2753-60.
25. Box, NF, Duffy, DL, Chen, W, et al., MC1R genotype modifies risk of melanoma in families segregating CDKN2A mutations. *American Journal of Human Genetics*, 2001. 69: 765-73.
26. Bishop, DT, Demenais, F, Iles, MM, et al., Genome-wide association study identifies three loci associated with melanoma risk. *Nat Genet*, 2009. 41: 920-5.
27. Duffy, DL, Iles, MM, Glass, D, et al., IRF4 variants have age-specific effects on nevus count and predispose to melanoma. *Am J Hum Genet*, 2010. 87: 6-16.
28. Macgregor, S, Montgomery, GW, Liu, JZ, et al., Genome-wide association study identifies a new melanoma susceptibility locus at 1q21.3. *Nat Genet*, 2011. 43: 1114-8.
29. Gudbjartsson, DF, Sulem, P, Stacey, SN, et al., ASIP and TYR pigmentation variants associate with cutaneous melanoma and basal cell carcinoma. *Nat Genet*, 2008. 40: 886-91.
30. Han, J, Kraft, P, Nan, H, et al., A genome-wide association study identifies novel alleles associated with hair color and skin pigmentation. *PLoS Genet*, 2008. 4: e1000074.
31. Sulem, P, Gudbjartsson, DF, Stacey, SN, et al., Two newly identified genetic determinants of pigmentation in Europeans. *Nat Genet*, 2008. 40: 835-7.

32. Barrett, JH, Iles, MM, Harland, M, et al., Genome-wide association study identifies three new melanoma susceptibility loci. *Nat Genet*, 2011. 43: 1108-13.
33. Rafnar, T, Sulem, P, Stacey, SN, et al., Sequence variants at the TERT-CLPTM1L locus associate with many cancer types. *Nat Genet*, 2009. 41: 221-7.
34. Landi, MT, Chatterjee, N, Yu, K, et al., A genome-wide association study of lung cancer identifies a region of chromosome 5p15 associated with risk for adenocarcinoma. *Am J Hum Genet*, 2009. 85: 679-91.
35. Stacey, SN, Sulem, P, Masson, G, et al., New common variants affecting susceptibility to basal cell carcinoma. *Nat Genet*, 2009. 41: 909-14.
36. Bertolotto, C, Lesueur, F, Giuliano, S, et al., A SUMOylation-defective MITF germline mutation predisposes to melanoma and renal carcinoma. *Nature*, 2011. 480: 94-8.
37. Yokoyama, S, Woods, SL, Boyle, GM, et al., A novel recurrent mutation in MITF predisposes to familial and sporadic melanoma. *Nature*, 2011. 480: 99-103.
38. Tsao, H, Bevona, C, Goggins, W, et al., The transformation rate of moles (melanocytic nevi) into cutaneous melanoma: a population-based estimate. *Arch Dermatol*, 2003. 139: 282-8.
39. Goldstein, AM and Tucker, MA, Dysplastic nevi and melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2013. 22: 528-32.
40. Gandini, S, Sera, F, Cattaruzza, MS, et al., Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer*, 2005. 41: 28-44.
41. Tucker, MA, Fraser, MC, Goldstein, AM, et al., A natural history of melanomas and dysplastic nevi: an atlas of lesions in melanoma-prone families. *Cancer*, 2002. 94: 3192-209.
42. Hussussian, CJ, Struwing, JP, Goldstein, AM, et al., Germline p16 mutations in familial melanoma.[see comment]. *Nature Genetics*, 1994. 8: 15-21.
43. Bishop, JA, Wachsmuth, RC, Harland, M, et al., Genotype/phenotype and penetrance studies in melanoma families with germline CDKN2A mutations. *J Invest Dermatol*, 2000. 114: 28-33.
44. Falchi, M, Bataille, V, Hayward, NK, et al., Genome-wide association study identifies variants at 9p21 and 22q13 associated with development of cutaneous nevi. *Nat Genet*, 2009. 41: 915-9.
45. Nan, H, Xu, M, Zhang, J, et al., Genome-wide association study identifies nidogen 1 (NID1) as a susceptibility locus to cutaneous nevi and melanoma risk. *Hum Mol Genet*, 2011. 20: 2673-9.

Primär och sekundär prevention av malignt melanom måste integreras

Berit Berne, Hudkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Förekomsten av malignt melanom ökar i stora delar av världen. Exposition för ultraviolett (UV) ljus, både från solen och kosmetiska solarier, anses på goda grunder ligga bakom majoriteten av alla melanom. Avgörande för prognosen är att tumören upptäcks så tidigt, att den inte hunnit utvecklas till ett avancerat stadium med risk för spridning i kroppen. I en ny studie från Australien fann man en 20-årsöverlevnad på 96% hos patienter med tidigt diagnosticerade och avlägsnade tunna melanom (<0,75 mm tjocklek) (1). Chansen att bli botad är alltså god i dessa fall.

Huvudorsaken till malignt melanom, UV-exposition, är till skillnad från orsakerna till många andra cancerformer känd. Därför bör utveckling av malignt melanom kunna förebyggas genom minskat solande (primär prevention) eller åtminstone upptäckas i tidigt stadium (sekundär prevention). Ett önskemål är också att bättre kunna identifiera högriskgrupper och rikta speciella preventiva åtgärder mot dem.

Solen

Effektivt skydd mot solens skadliga strålar skulle kunna förebygga ett stort antal maligna melanom, men det har visat sig svårt att nå fram till befolkningen med information om riskerna med solning. Att vara ”brun och vacker” har blivit ett skönhetsideal, och denna trend är svår att påverka, framför allt hos ungdomar, trots att risken att få hudcancer är känd av många.

Kosmetiska solarier

WHO:s expertgrupp för cancerforskning, IARC, har nyligen klassificerat kosmetiska solarier som cancerframkallande. De ingår i grupp 1 av carcinogener tillsammans med bland annat tobaksrökning (2). Risken är störst om man börjar använda solarier i unga år. I en systematisk genomgång av 27 studier har risken att få malignt melanom beräknats till 1,59 gånger ökad om man börjat sola i solarium före 35 års ålder (3). I Sverige verkar Strålsäkerhetsmyndigheten för att införa en 18-årsgräns för användning av kosmetiska solarier, något som genomförts i flera övriga länder. För närvarande ligger ett lagförslag om detta på regeringens bord.

Att sola utomhus och i kosmetiska solarier för att bli brun bör alltså betraktas som ett riskbeteende. Hur ska information till individer med detta riskbeteende utformas, och vilka kanaler är lämpligast och mest effektiva?

Primär prevention

WHO:s rekommendationer

WHO:s expertgrupp för cancerforskning, IARC, har utgivit rekommendationer för hur man skyddar sig mot solens skadliga strålar (4). De består av i följande ordning:
kläder som täcker armar, ben och bål
hatt som skyddar hela huvudet
skugga
undvikande av sol mitt på dagen, då den är som starkast
solskyddsmedel

Solskyddsmedel är alltså inte den första eller enda åtgärd som ska vidtas, utan det är ett komplement till övriga skyddsmetoder.

Folkhälsokampanjer

Australien är ett föregångsland för primär prevention av malignt melanom, och nyligen rapporterades om goda resultat av deras långvariga folkhälsokampanjer (5). I en jämförande enkätstudie hade australiensare betydligt bättre kunskaper om prevention och använde mer solskyddande åtgärder än skottar (6).

Vid en genomgång av Queenslands cancerregister 1982-2008 fann man en minskning av melanom under senare delen av perioden. Minskningen sågs på hudområden som skyddats för sol, såsom bål, axlar och överarmar, hos båda könen <40 år och hos män 40-59 år. För individer >60 år förekom fortfarande en ökning av melanom (5). Vid en motsvarande genomgång av cancerregistren i 39 länder på olika kontinenter 1953-2008 fann man liknande resultat. Melanomincidensen hade under senare år stabiliserats eller minskat i flera länder inom åldersgruppen 25-44 år, till skillnad från hos individer födda fram till slutet av 40-talet, där man fortfarande såg en ökning (7).

I många länder är man nu angelägna om att primär prevention av malignt melanom bör ingå i folkhälsostrategierna.

Övrig information

Det är viktigt att information ges tidigt till barn, föräldrar och personal på dagis, i förskolor och skolor. I en tysk studie genomgick föräldrar och personal på ett dagis utbildning och träning i att använda solskyddande åtgärder på barnen. Vid utvärdering fann man betydligt förbättrade rutiner. Dock fungerade det inte att hålla barnen inomhus mitt på dagen då solen är som starkast, inte heller använde personalen skyddande kläder (8).

Många artiklar från olika länder om information till barn och ungdomar i skolor har publicerats. Några slutsatser är att goda grundkunskaper hos lärare och elever är nödvändigt för att ha möjlighet att lyckas med det svåra steget att påverka beteendet; informationen bör ges på ett modernt och intresseväckande sätt; skolor bör ha ett skriftligt dokument om solskyddande åtgärder och gärna certifiering som till exempel ”Sun Smart School”.

I södra Californien intervjuades icke medicinsk personal på skönhetsalonger och kurorter om sina kunskaper om solning och hudcancer. Direkt efter intervjuerna hölls en 10 minuters muntlig information om ämnet. Efter en månad hade informationen till kunderna om cancerrisk vid användande av kosmetiska solarier ökat. Personalens egen användning av solarier och deras tidigare uppfattning om att solarier är utmärkta kosmetiska hjälpmedel hade minskat (9).

Resandet till soliga länder ökar dramatiskt och därmed risken att bränna sig i solen. I Danmark har ett samarbete mellan Kraeftens Bekaempelse och resebyråbranschen inletts. Informationskampanjer med fokus på familjer med barn under 18 år bedrivs tre gånger per år under de perioder då resandet är mest frekvent. Från England rapporteras om sjuksköterskor i primärvården, som gör en riskanalys av resenären och ger råd anpassade till den (10).

Läkare i primärvården är viktiga informationskällor för sina patienter. I en svensk studie visades att muntlig information om solskyddande åtgärder vid besök hos läkaren var överlägsen skriftlig information per brev. Efter 3 år hade de som informerats muntligen förbättrat sitt solskydds beteende, medan de som fått brev levde oförändrat (11).

Sekundär prevention

Tidig upptäckt av malignt melanom bygger på undersökning av hela hudkostymen. Detta kan utföras av olika individer, men utbildning behövs. Ett relativt nytt begrepp som är lätt att förstå, och som även icke medicinskt utbildade individer kan lära sig använda är the "Ugly Duckling" (UD) sign (12). De flesta pigmenterade förändringar hos en individ liknar varandra, eftersom de befinner sig i samma utvecklingsstadium. "Den fula ankungen" är en förändring som avviker utseendemässigt från de övriga. I en utvärdering av metoden bedömdes databilder av tolv patienters ryggar, varav fem hade ett malignt melanom. Av de 34 bedömarna var åtta specialister på pigmenterade hudtumörer, 13 hudläkare, fem hudsjuksköterskor och åtta icke medicinsk personal. Sensitiviteten för UD vid denna melanomscreening var 0,9 för hela gruppen bedömare, och så hög som 0,85 för icke medicinsk personal (13). UD borde alltså kunna användas av de flesta undersökare, inklusive individen själv.

Även foton av melanom kan vara till nytta. Swetter och medarbetare visade att hos individer som använde detta hjälpmedel och gjorde regelbundna självundersökningar var melanomen vid upptäckten tunnare än hos övriga (14).

Undersökning av huden sker oftast av läkare i primärvården eller av hudläkare. Många olika utbildningsprogram har skapats för primärvårdsläkare, men i en översiktsartikel från USA efterlyses bättre utvärdering av utbildningen och bättre uppföljning av resultaten (15). I USA, liksom i många andra länder, varierar antalet hudläkare geografiskt. I områden där det fanns 0,001–1 hudläkare/100000 invånare fann man 35% minskning i dödlighet i malignt melanom, och där antalet var 1,001–2 var minskningen 53% jämfört med områden som saknade tillgång till hudläkare (16). I Sverige är det idag generell brist på hudläkare, och de flesta finns i storstadsområdena.

Mycket har tidigare publicerats om positiva resultat av allmän screening i populationer. I en fall-kontroll studie från Queensland omfattande alla 20-75 åringar som

fått sitt första melanom diagnosticerat mellan januari 2000 och december 2003, fann man fler tunna melanom hos dem som hade genomgått en undersökning av hela hudkostymen hos läkare inom 3 år före diagnos jämfört med dem som inte undersökts (17). På senare tid har dock allmän screening ifrågasatts, och många anser att riktad screening är mera effektiv. I Schweiz, som har Europas högsta incidens av melanom, ändrades varken incidensen av tjocka melanom eller dödligheten efter allmän screening (18). Män >60 år har visats vara den grupp som har störst nytta av screening undersökning (14).

Primär + sekundär prevention

En kombination av primär och sekundär prevention krävs för att bryta den ökande trenden för malignt melanom. Ett exempel på det är den stora kampanjen ”Sola Sakta” som bedrevs i Sverige 1987. Rikligt med information spreds på olika sätt, och det fanns möjlighet att få sin hud undersökt av läkare som under sommaren fanns på populära semesterorter. Incidensen av melanom minskade 1995 och 1996, liksom dödligheten för kvinnor. Detta är hittills den enda svenska satsning som gett effekt.

I en översiktsartikel från the Melanoma Prevention Working Group i USA konkluderas att trots att absoluta bevis från randomiserade kontrollerade studier avseende minskad dödlighet i malignt melanom efter riktade screening program inte finns tillgängliga, är beläggen starka nog att fortsätta denna verksamhet. Primär prevention visar lovande resultat, men kräver lång uppföljningstid i länder som utför detta kontinuerligt, såsom Australien (19). Detta synsätt stöds av vårt nationella vårdprogram för malignt melanom utgivet av Regionala Cancercentrum I Samverkan, där man vill arbeta för tidig upptäckt på kort sikt, och med förebyggande information på lång sikt (20).

Sammanfattning

Förbättringsarbete inom primär och sekundär prevention är nödvändigt för att bryta den ökande incidensen av malignt melanom i Sverige. Primär prevention kan minska incidensen på lång sikt, medan sekundär prevention ger snabbare effekt genom att förstadier till malignt melanom identifieras och avlägsnas tidigt. Möjligheterna att identifiera högriskgrupper med förstadier till melanom ökar, och dessa individer behöver speciell prevention. Primär och sekundär prevention måste integreras för att bästa effekt ska uppnås.

Rekommendation från UV-rådet

SSM har en viktig roll att bedriva primär hudcancerprevention. Interaktion bör ske med ansvariga för tidig upptäckt, sekundärprevention. Denna bör på sikt integreras med den primära preventionen.

Referenser

1. Green AC, Baade P, Coory M, Aitken JF, Smithers M. Population-based 20-year survival among people diagnosed with thin melanomas in Queensland, Australia. *J Clin Oncol* 2012;30(13):1462-7.
2. El Ghissassi F et al, on behalf of the WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogenesis – Part D: radiation. *Lancet Oncol* 2009(8);10:751-2.
3. Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;35:e4757.
4. WHO International Agency for Research on Cancer. IARC handbooks of cancer prevention 2001, vol 5: Sunscreens. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
5. Youl PH, Youden DR, Baade PD. Changes in the site distribution of common melanoma subtypes in Queensland, Australia over time: implication for public health campaigns. *Br J Dermatol* 2013;168(1):136-44.
6. Gillespie HS, Watson T, Emery JD, Lee AJ, Murchie P. A questionnaire to measure melanoma risk, knowledge and protective behaviour: assessing content validity in a convenience sample of Scots and Australians. (*BMC Med Res Methodol* 2011;11:123-31.
7. Erdmann F, Lortet-Tieulent J, Schuz J, et.al. International trends in the incidence of malignant melanoma 1953 – 2008 - are recent generations at higher or lower risk? *Int J Cancer* 2013;132(2):385-400.
8. Aulbert W, Parpart C, Schulz-Hornbostel R, et.al. Certification of sun protection practices in a German child day-care centre improves children’s sun protection – the ‘SunPass’ pilot study. *Br J Dermatol* 2009;Nov;161 Suppl 3:5-12.
9. Ng AT, Chang AL, Cockburn M, Peng DH. A simple intervention to reinforce the awareness of tanning bed use and skin cancer in non-medical skin care professionals in Southern California. *Int J Dermatol* 2012 Nov;51(11):1307-12.
10. Wood C. Travel health: sun protection and skin cancer prevention for travelers. *Br J Nurs* 2001 Aug11-Sep 8;20(15):909-10, 912-13.
11. Falk M, Magnusson H. Sun protection advice mediated by the general practitioner: an effective way to achieve long-term change of behaviour and attitudes related to sun exposure? *Scand J Prim Health Care* 2011 Sep;29(3):135-43.
12. Grob JJ, Bonerandi JJ. The “ugly duckling” sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening. *Arch Dermatol* 1998;134(1):103-104.
13. Scope A, Dusza SW, Halpern A, et.al. The “Ugly Duckling” sign. Agreement between observers. *Arch Dermatol* 2008;144(1):58-64.
14. Swetter SM, Pollitt RA, Johnson TS, Brooks DR, Geller AC. Behavioral determinants of successful early melanoma detection: Role of self and physician skin examination. *Cancer* 2012 Aug 1;118(15):325-34.
15. Goulart JM, Quigley EA, Dusza S, et.al; INFORMED (INternet curriculum FOR **Melanoma** Early Detection) Group. Skin cancer education for primary care physicians: a systematic review of published evaluated interventions. *J Gen Intern Med* 2011;Sep;26(9):1027-35.
16. Aneja S, Aneja S, Bordeaux JS. Association of increased dermatologist

- density with lower melanoma mortality. Arch Dermatol 2012;148(2):174-8.)
17. Aitken JF, Elwood M, Baade PD, Youl P, English D. Clinical whole-body skin examination reduces the incidence of thick melanomas. Int J Cancer 2010;126:450-8.
 18. Bordoni A, Leoni-Parvex S, Peverelli S, et.al. Opportunistic screening strategy for cutaneous melanoma does not change the incidence of nodular and thick lesions, nor reduce mortality: a population-based descriptive study in the European region with the highest incidence. Melanoma Res 2013 Epub Jul 3.
 19. Curiel-Lewandrowski C, Chen SC, Swetter SM. On behalf of the Melanoma Prevention Working Group – Pigmented Skin Lesion Sub-Committee. Screening and prevention measures for melanoma: Is there a survival advantage? Curr Oncol Rep 2012;14:458-67.
 20. [www.cancercentrum.se/vårdprogram/malignt melanom](http://www.cancercentrum.se/vårdprogram/malignt_melanom)

Skönhetsidealet påverkar solvanor

Yvonne Brandberg, Institutionen för onkologi-patologi, Karolinska Institutet

Trots stora informationskampanjer och en hög kunskap i befolkningen om riskerna med UV-exponering, finns inga tecken på att svenskarna minskar sitt solande. Samtidigt ökar förekomsten av malignt melanom och annan hudcancer. Kunskap är således inte en tillräcklig förutsättning för den beteendeförändring som behövs för att ändra denna trend. Solningsbeteende tycks styras av andra faktorer än kunskap om risker. Möjliga förklaringar till varför riskinformation sällan påverkar solrelaterat beteende gavs i Strålsäkerhetsmyndighetens rapport 2012 (1). En av de faktorer som antogs ha betydelse var det rådande brunbrända skönhetsidealet. Nedan följer en kort beskrivning av forskningsläget gällande sambandet mellan det brunbrända skönhetsidealet och solvanor.

Forskningen avseende solvanor och intresse för utseende startade på 1990-talet. En rad studier har visat att många människor tycker att solbränd hud är attraktivt och att man solar för att förbättra utseendet (2-4). I särskild utsträckning gäller det svenskar (5). En enkätstudie bland 3 066 föräldrar i Stockholmsområdet visade att majoriteten ansåg sig mer hälsosamma och attraktiva då de solat (6). Cirka 20% av föräldrarna ansåg också att små barn såg hälsosamma ut då de solat.

I två aktuella examensuppsatser på läkarprogrammen på Karolinska Institutet har synen på solbränd hud studerats med hjälp av frågeformulär. Bland annat fick deltagarna bedöma vilken hudton de bedömde som mest attraktiv respektive hälsosam på bilder av två ungdomar med succesivt mörkare hudton. Deltagarna uppmanades att markera vilken bild de ansåg att ungdomarna såg attraktivast respektive hälsosammast ut på. I den första examensuppsatsen ingick patienter på en hudmottagning i Stockholm (7). Jämfört med patienter som inte hade ett solbrunt hudtonsideal uppgav de med detta hudtonsideal i större utsträckning utomhusvistelse vid vackert väder, att de solade för att bli bruna, samt att de kände sig hälsosammare, snyggare och bättre när de var solbruna. I den andra uppsatsen ombads gymnasieelever (≥ 18 år) att besvara samma frågor (8). Mer än 90% av eleverna ansåg att det är snyggt att vara solbrun. De kände sig också mer hälsosamma när de var solbruna, men var däremot inte lika säkra på om det faktiskt var hälsosamt. Var femte person sade sig även vara beredd att bränna sig för att uppnå en bra solbrun hudton. Båda dessa uppsatser, där data samlats in 2013, tyder alltså på en stark koppling mellan välmående och solbrunhet.

Ett samband mellan utseendemotivation och solningsbeteende rapporterades från en amerikansk studie där 175 personer som solade på en strand ombads att besvara frågeformulär (9). Man fann att betydelsen av att vara solbränd, den tid man tillbringade i solen och hur mycket de arbetade på att skaffa en solbrun hud hade samband med i vilken grad deltagarna var motiverade att vara fysiskt attraktiva (10). Detta gällde i ännu högre utsträckning personer som uppvisade tecken på att ha ett tvångsmässigt beteende ("obsessive-compulsive"). I den svenska studien av försko-

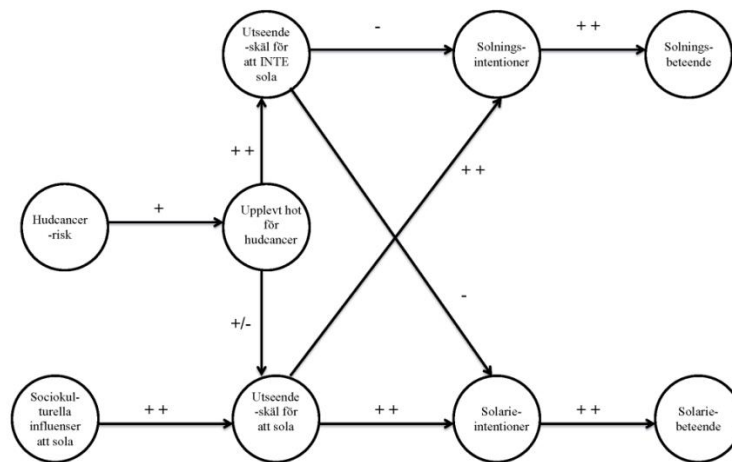
lebar och deras föräldrar, tillbringade de föräldrar som tyckte att de var mer attraktiva när de var solbrända mer tid i solen (6). Det gjorde även deras barn.

En amerikansk studie av 1603 patienter på olika öppenvårdsmottagningar (ej hud) visade att de som var intresserade av att vara solbruna intresserade sig mycket för andra delar av sitt utseende jämfört med dem som inte var intresserade av att vara solbruna (11). I en kanadensisk intervjustudie av 36 äldre kvinnor i åldrarna 71 – 94 år fann man att de flesta kvinnorna ansåg att solbrun hud var associerad med hälsa och skönhet (12). De som solade tonade ner sin egen risk jämfört med de som de ansåg ha en större risk, nämligen solarieanvändare och de som vill ha en mörkbrun solbränna.

I en studie rapporterades att män uppfattar kvinnor med djupare solbränna som mer fysiskt attraktiva och smalare än både ljusa- och ”medelsolbrända” kvinnor (13). De uppfattade också kvinnor med djupare solbränna som hälsosammare än övriga grupper. Detta betraktas som ett av det starkaste motivet för kvinnor att söka en mörk solbränna. Interventioner för att förändra skönhetsidealet bör således också riktas mot män.

Några studier har undersökt sambanden mellan media och solvanor. I en amerikansk studie av 576 collestuderenter fann man att de som tittade på ”reality TV beauty shows” (t.ex. ”America’sNext TopModel”) använde solarier och solade mer utomhus än de som inte tittade (14). I Australien telefonintervjuades 5,675 kvinnor i olika åldrar om sina attityder till solning och solningsbeteende (15). Man undersökte också i vilken utsträckning de läste skönhetsmagasin, där man hade graderat graden av solbränna på modellerna i de olika magasinerna. Man fann ett samband mellan att läsa tidskrifter med brunare modeller och sannolikheten att ha positiva attityder till solning hos yngre kvinnor, samt med försöka skaffa en solbränna hos alla kvinnor. Slutsatsen i studien var att kvinnomagasin både speglar och promotar kvinnors solande, och att man därmed motverkar kampanjer i syfte att minska UV-exponering.

Genom att kombinera olika teorier om hälsobeteenden skapades en förklaringsmodell för hur utseendeideal påverkar solrelaterat beteende (16), figur 1. Modellen visar att intentioner att sola medierar förhållandet mellan utseendeideal och solrelaterat beteende. Man fann ett direkt samband mellan utseendeideal och intentioner att sola, liksom ett indirekt samband med solningsbeteende. Således påverkas intentioner att sola starkt av utseendeidealet, vilket i sin tur påverkar hur mycket man solar. Man hade tidigare trott att solarieolning var mer relaterat till utseendeideal, men sambanden gällde både för solning utomhus och för solarieolning. Slutsatsen av studien var att man i högre utsträckning bör basera interventioner med syfte att minska solande på utseendebaserade metoder, t.ex. information om hur huden åldras, samt från metoder hämtade från studier av påverkan på andra beteenden som styrs av utseendeideal, t.ex. anorexi.



Figur 1. Modell gällande samband mellan utseendeskäl och solrelaterat Beteende. Från Cafri et al.(16)

Majoriteten av de utseendebaserade interventioner som publicerats har syftat till att utbilda individer om att UV-exponering innebär en ökad risk för hudcancer och malignt melanom. En översiktsartikel, inkluderande en meta-analys, omfattade 21 studier av utseendebaserade interventioner i syfte att minska UV-exponering och öka användandet av solskydd (både intention och beteende för båda variablerna) (17). I majoriteten av studierna var deltagarna kvinnliga studenter i åldrarna 18-21 år. De flesta studierna genomfördes i universitetsmiljö, men badstränder var den näst vanligaste studiemiljön. Samtliga interventioner fokuserade de negativa effekterna i termer av åldrande av UV-exponering, t.ex. genom att visa foton på ”solåldrad” hud. Broschyrer, videoband, diabilder och utbildningssessioner användes också. Alla 21 studierna rapporterade att den utseendebaserade interventionen hade haft en signifikant effekt på deltagarnas intentioner och beteende i solen och i solarier. Metaanalysen pekade på att de utseendebaserade interventionerna med UV-fotografier och/eller information om hudens åldrande hade en signifikant effekt genom ökad intention att skydda sig mot solen, högre upplevd sårbarhet för hudens åldrande och minskad framtida solarieanvändning, men att effekterna på intentionerna att ändra solbeteende inte var av betydelse. Slutsatsen av översiktsartikeln var att specifika interventioner, såsom UV-foton, arbetsböcker och presentationer som fokuserat på de negativa utseendeffekterna av UV-exponering är effektiva för att skapa säkrare UV-exponering och solskydds-beteende. Det kan också vara av betydelse att göra informationen personlig, såsom att visa effekterna på ett foto av individens egen hud. Ingen av studierna i artikeln var nordisk och effekterna av dylika interventioner i Sverige är således okända.

Sammanfattningsvis tyder den senaste forskningen på att det brunbrända utseendet fortfarande är rådande, samt att det är en stark faktor när det gäller att driva UV-exponering. Framtida kampanjer för att minska UV-exponering, både inom- och utomhus, bör således inriktas på att även inkludera utseendefokuserade interventioner.

er. Interventioner med fokus på de negativa effekterna av åldrande har i utländska studier visat lovande resultat. Metoder hämtade från behandling av andra utseende-relaterade problem bör också testas.

Rekommendation från UV-rådet

SSM bör följa utvecklingen av forskningen gällande samband mellan utseendeideal och UV-exponering. Myndigheten bör också uppmärksamma och reagera på när media och andra aktörer använder det brunbrända skönhetsidealet för att stärka sin marknadsföring.

Referenser

1. Strålsäkerhetsmyndigheten: 2012: 14 Rapport från SSM:s vetenskapliga rådom ultraviolett strålning 2011.
2. Chung VQ, Gordon JS, Veledar E, Chen S. Hot or not - Evaluating the effect of artificial tanning on the public's perception of attractiveness. *Dermatol Surg* 2010; 36:1651-1655
3. Holman D, Watson M. Correlates of intentional tanning among adolescents in the United States: A systematic review of the literature. *J Adolesc Health* 2013; 52. S52eS59.
4. Ingledew DK, Ferguson D, Markland D. Motives and sun-related behaviour. *J Health Psychol* 2010; 15: 8–20.
5. Bränstrom R, Kasparian NA, Chang YM, Affleck P, Tibben A, Aspinwall LG, et al. Predictors of sun protection behaviors and severe sunburn in an international online study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 2199-210.
6. Bränstrom R, Kristjansson S, Dal H, Rodvall Y. Sun exposure and sunburn among Swedish toddlers. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1441-1447.
7. Strandh M. Samband mellan hudtonsideal och solningsvanor hos patienter på en hudmottagning. [Examensarbete, Läkarprogrammet]. Stockholm: Karolinska Institutet; 2013.
8. Hallgren A. Enkätstudie om svenska ungdomars solvanor och koppling till hudtonsideal: Finns skillnader avseende kön och socioekonomisk status? [Examensarbete, Läkarprogrammet]. Stockholm: Karolinska Institutet; 2014.
9. Leary MR, Jones JL. The social psychology of tanning and sunscreen use: Selfpresentational motives as a predictor of health risk. *J Appl Soc Psychol* 1994; 23: 1390–1406.
10. Leary MR, Saltzman JL, Georgeson JC. Appearance motivation, obsessive-compulsive tendencies and excessive suntanning in a community sample. *J Health Psychol* 1997; 2: 493-499.
11. Cathcart S, DeCoster J, Northington M, Cantrell W, Elmets CA, Elewski BA. Interest in cosmetic improvement as a marker for tanning behavior: a survey of 1602 respondents. *J Cosmetic Dermatol* 2011; 10: 3–10.

12. Hurd Clarke L, Korotchenko A. Older women and suntanning: the negotiation of health and appearance risks. *Sociol Health Illness* 2009; 31: 748–761.
13. Banerjee SC, Campo S, Greene K. Fact or wishful thinking? Biased expectations in ‘I think i look better when i’m tanned’. *Am J Health Behav* 2008; 32: 243–252.
14. Fogel J, Krausz F. Watching reality television beauty shows is associated with tanning lamp use and outdoor tanning among college students. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 784-789.
15. Dixon HG, Warne CD, Scully ML, Wakefield MA, Dobbinson SJ. Does the portrayal of tanning in Australian women's magazines relate to real women's tanning beliefs and behavior? *Health Educ Behav* 2011; 38: 132-142.
16. Cafri G, Thompson JK, Jacobsen PB, Hillhouse J. Investigating the role of appearance-based factors in predicting sunbathing and tanning salon use. *J Behav Med* 2009; 32: 532–544.
17. Williams AL, Grogan S, Clark-Carter D, Buckley E. Appearance-based interventions to reduce ultraviolet exposure and/or increase sun protection intentions and behaviours: A systematic review and meta-analyses. *Br J Health Psychol* 2013; 18: 182–217.

Ett globalt UV-index

Weine Josefsson, SMHI

Det finns ett behov av att sprida kännedom om UV-strålningens styrka. Sedan mitten av 1990-talet har vi i Sverige haft ett så kallat UV-index med värden för Sverige. Det togs fram i samarbete med SSM (dåvarande SSI) och har sedan dess beräknats av SMHI. Ganska snart efter introduktionen av det svenska UV-indexet infördes ett internationellt harmoniserat UV-index (WHO, WMO och ICNIRP). Sverige övergick direkt till detta för att få internationellt jämförbara värden. Inte bara den fysikaliska definitionen blev enhetlig utan även layout, färg och form harmoniserades. Det senare utfördes till stor del av WHO.

Existensen av ett UV-index har sedan dess varit en bra utgångspunkt för att kunna informera allmänheten. Det finns emellertid två utmaningar nämligen att få en ökad spridning av UV-index och att skapa en förståelse och känsla hos enskilda individer för vad värdena betyder. När det gäller spridningen var inledningsvis intresset från media stort och UV-index fick då en god spridning med hjälp av främst tidningar. Intresset från media har dock avtagit och numera förekommer UV-index ganska sparsamt i tidningar. SMHI har sedan slutet av 1990-talet haft UV-index på sin webbplats, men det krävs ett aktivt val för att ta del av informationen. För att förbättra känslan hos allmänheten för vad ett visst värde på UV-index betyder kommer detta att ta sin tid. Det går att göra en jämförelse med de två temperaturskalor som är i bruk i världen. Är en person van vid Fahrenheit är det inte lätt att direkt koppla vad en temperatur angiven i Celsius har för betydelse för till exempel klädval.

En utmaning är därför att göra UV-indexet mer känt och lättare tillgängligt. Med tiden kommer intresserade människor att få en känsla för vad olika värden innebär och därmed påverkas deras val av kläder och skydd för överdriven solexponering.

Många svenskar får en betydande del av sin årliga UV-dos i utlandet. De borde därför vara intresserade av att kunna göra jämförelser av UV-index hemma och i utlandet. Ett steg på vägen är den app, som SSM har tagit fram till smarta telefoner, som beräknar *säker tid* i solen. Den kan användas globalt och fyller därmed ett viktigt behov. SMHIs modell för beräkning av UV-index har många år på nacken och täcker bara Sverige. Det är dags att inkludera hela världen.

Arrangörer av solresor kanske drar sig för att oroa sina presumtiva kunder med information om hur hög UV-strålningen är på resmålet, men numera är många resor kultur- och vandringsresor där solbadande inte är det primära utan upplevelser av annat slag. Dessa resenärer vill knappast förstöra sin resa med en obehaglig solbränna.

Rekommendation från UV-rådet

UV-rådet rekommenderar att SSM stödjer SMHI i arbetet att sammanställa och presentera global UV-index information.

Vitamin D och cancerrisk

Veronica Höiom, Institutionen för onkologi-patologi, Karolinska Institutet

Vitamin D är ett hormon som reglerar och är involverat i flera viktiga biologiska funktioner i kroppen, t.ex. kalkbalansen i vårt skelett och våra tänder, immunförsvaret, cellmognad, och inhibering av celledelning. Vitamin D finns i flera former. Tillförsel sker dels via maten, exempelvis via fet fisk och berikade mejeriprodukter, dels då vi utsätts för solexponering eftersom vitamin D bildas i huden vid UVB-strålning. Ofta är en kort UVB-exponeringstid tillräcklig, då maximala nivåer av syntetiserat vitamin nås efter en sub-minimal erytemdos. Därefter nås jämvikt och syntetiserat vitamin bryts ner i samma takt som det bildas.

Mängden vitamin D som syntetiseras i huden påverkas av flera faktorer, exempelvis:

- Hudpigmentering -ljus hud syntetiserar vitamin D mer effektivt jämfört med mörkare hudtyper
- Lattitud –mer UVB strålning ökar vitamin D produktionen
- Vikt – finns ett samband mellan högt BMI och lägre D-vitaminnivåer
- Ålder – med ökad ålder minskas hudens förmåga att syntetisera vitamin D
- Genetisk variation –ärflika varianter i gener inblandade i till exempel metabolism, transport och nedbrytning av vitamin D tros också leda till skillnader mellan individer i vitamin D-nivåerna.

Det finns starka bevis att UV-strålning är kopplad till uppkomst och utveckling av hudcancer, den cancerform som blir allt vanligare i den svenska befolkningen. Trots detta finns det vissa intresseorganisationer och forskare som uppmuntrar till en ökad UV-strålning, bland annat med syfte att öka D-vitaminnivåerna. Det har föreslagits att ett ökat intag av vitamin D kan minska risken för en rad olika sjukdomar såsom cancer och hjärt-kärlsjukdomar. Dock har flera vetenskapliga studier visat motsägelsefulla resultat och vitamin D:s eventuella roll i olika cancerformers uppkomst och utveckling är fortsatt oklar –beror en minskad cancerrisk på högre vitamin D-nivåer eller är höga vitamin D-nivåer en följd av en sund livsstil som i sig minskar risken för cancer?

Tillfredställande nivåer av vitamin D bör komma från en bra kost som ska baseras på mat och dryck som naturligt innehåller vitamin D, alternativt är berikat på vitamin D, eller genom intag av kosttillskott –inte genom ökad UV-exponering. Detta anser "the American Academy of Dermatology" eftersom det anses bevisat att för mycket UV-exponering ökar risken att drabbas av hudcancer samt att det inte finns någon säker nivå när det gäller UV-exponering. Institute of Medicine (IOM) publicerade 2010 en rapport om aktuella forskningsdata gällande samband mellan kalcium/ vitamin D-nivåer och diverse sjukdomar, inklusive olika cancerformer (1). Analysen visade att även om det inte kan uteslutas att vitamin D kan ha en positiv

effekt på cancerprevention, progression och överlevnad, finns det i nuläget inte tillräcklig kunskap eftersom forskningsresultaten ofta har varit motsägelsefulla. Dessutom är det i nuläget inte klarlagt vilka vitamin D-nivåer som behövs för preventiv effekt. De riktlinjer som angavs i IOMs rapport var att majoriteten av friska personer behöver ett intag på ca 600 IU av vitamin D dagligen. Doser upp till 4000 IU anses ofarliga men inte nödvändigtvis bättre (2,3)

I en nyligen publicerad meta-analys av 16 studier, varav 13 analyserade cancer mortalitet och 5 cancer incidens, studerades sambandet mellan cancerincidens/mortalitet och en ökning av serumnivåer av 25(OH)D, som är en indikator på vitamin D-nivåerna, med 50nM/L (4). Resultatet visade en moderat minskad cancerincidens vid en ökning av 25(OH)D-nivåerna med 50nM/L, men vid analys av män och kvinnor separat erhöles ingen statistiskt signifikant skillnad. Studierna av cancermortalitet var i hög grad heterogena, men man erhöles ett klart samband mellan höjda 25(OH)D-nivåer och lägre cancermortalitet hos kvinnor men dock ej hos män (5). Flera studier har visat en association mellan vissa ärftliga varianter av vitamin D-receptorn (VDR) och risk för hudcancer och andra cancerformer (6). Man har även funnit ett samband mellan melanomspecifik överlevnad och en ärftlig variant i genen som kodar för ett vitamin D-bindande protein (7) samt ett samband mellan genetisk variation i dessa vitamin D-associerade gener och cirkulerande vitamin D-nivåer i kroppen.

Rekommendation från UV-rådet

Rådets fortsatta rekommendation är, baserad på rådande kunskapsläge, att vitamin D-frågan ej ska påverka aktuella preventiva strategier gällande hudcancer.

Referenser

1. Dietary reference intakes for Calcium and Vitamin D, Institute of Medicine, 2010
2. Tang JY, Fu T, Lau C et al. Vitamin D in cutaneous carcinogenesis: Part I. *J Am Acad dermatol*: 813 e1-e12, 2012
3. Tang JY, Fu T, Lau C et al. Vitamin D in cutaneous carcinogenesis: Part II. *J Am Acad dermatol*: 817.e1-e11, 2012
4. Yin L, Ordóñez-Mena JM, Chen T. et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D serum concentration and total cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Prevent Med*. 57:753-764, 2013
5. Gandini S, Boniol M, Haukka J. et al. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *Int J Cancer*. 128: 1414-24, 2011
6. Raimondi S, Johansson H, Maisonneuve P, Gandini S. Review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk. *Carcinogenesis*. 30:1170-1180, 2009



2014:37

Strålsäkerhetsmyndigheten har ett samlat ansvar för att samhället är strålsäkert. Vi arbetar för att uppnå strålsäkerhet inom en rad områden: kärnkraft, sjukvård samt kommersiella produkter och tjänster. Dessutom arbetar vi med skydd mot naturlig strålning och för att höja strålsäkerheten internationellt.

Myndigheten verkar pådrivande och förebyggande för att skydda människor och miljö från oönskade effekter av strålning, nu och i framtiden. Vi ger ut föreskrifter och kontrollerar genom tillsyn att de efterlevs, vi stödjer forskning, utbildar, informerar och ger råd. Verksamheter med strålning kräver i många fall tillstånd från myndigheten. Vi har krisberedskap dygnet runt för att kunna begränsa effekterna av olyckor med strålning och av avsiktlig spridning av radioaktiva ämnen. Vi deltar i internationella samarbeten för att öka strålsäkerheten och finansierar projekt som syftar till att höja strålsäkerheten i vissa östeuropeiska länder.

Strålsäkerhetsmyndigheten sorterar under Miljödepartementet. Hos oss arbetar drygt 315 personer med kompetens inom teknik, naturvetenskap, beteendevetenskap, juridik, ekonomi och kommunikation. Myndigheten är certifierad inom kvalitet, miljö och arbetsmiljö.

Strålsäkerhetsmyndigheten
Swedish Radiation Safety Authority

SE-171 16 Stockholm
Solna strandväg 96

Tel: +46 8 799 40 00
Fax: +46 8 799 40 10

E-mail: registrator@ssm.se
Web: stralsakerhetsmyndigheten.se