



Strål
säkerhets
myndigheten

Swedish Radiation Safety Authority

Forskning

2011:14

Rapport från SSM:s vetenskapliga
råd om ultraviolettt strålning 2010

SSM perspektiv

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

Strålsäkerhetsmyndighetens vetenskapliga råd lämnar årligen en rapport för frågor om ultraviolett strålning. Syftet med rapporterna är att kartlägga det aktuella kunskapsläget och att lämna råd till SSM inom olika områden som är av betydelse för förebyggande av hudcancer.

Resultat

I denna rapport för år 2010 redovisas aktuella tidstrender för hudtumörer, resultatet från två internationella studier om solbeteende, UV-strålning i världen, en genomgång av potentiella förstadier till skivepitelcancer och malignt melanom, att diskussionen om D-vitamin och cancerrisk inte bör sammanblandas med strategier för hudcancerprevention.

Projekt information

Kontakt person SSM: Ulf Wester

Referens: SSM dnr 2009/2562



Strål
säkerhets
myndigheten

Swedish Radiation Safety Authority

Författare: SSM:s vetenskapliga råd om ultraviolett strålning

Forskning

2011:14

Rapport från SSM:s vetenskapliga
råd om ultraviolett strålning 2010

Datum: April 2011

Rapportnummer: 2010:14 ISSN: 2000-0456

Available at 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

UV-rådets rekommendationer	2
Epidemiologi vid hudtumörer – aktuella trender	3
Malignt hudmelanom	3
Skivepitelcancer i huden	5
Basalcellscancer i huden	7
Sammanfattning	8
Rekommendation från UV-rådet	8
Referenser	8
Internationell studie: Svenskar solar mest	9
Rekommendation från UV-rådet	10
Referenser	10
UV-strålning i världen.....	11
Prognoser och arkivdata för platser i Sverige och norra Europa .	13
Ytterligare information.....	13
Rekommendation från UV-rådet	14
Referenser	14
Förstadier till invasiv skivepitelcancer i huden: Aktiniska keratoser och skivepitelcancer in situ, Mb Bowen	15
Definition och patogenes	15
Epidemiologi och riskfaktorer	16
Histologi.....	16
Kliniska aspekter	17
Prevention	18
Rekommendation från UV-rådet	18
Referenser.....	18
Förstadier till malignt melanom	20
Tumörutveckling	20
Nevi och nevusgener	21
Dysplastiska nevi.....	21
Ovanliga former av melanomförstadier	22
Familjärt melanom – dysplastiskt nevussyndrom	22
Rekommendation från UV-rådet	23
Referenser.....	23
Diskussionen om D-vitamin och cancerrisk bör inte sammanblandas med strategier för hudcancerprevention.....	25
Rekommendation från UV-rådet	26
Referenser.....	26
Uppföljande konferens om biologiska effekter av UVA och UVB- strålning.....	27

UV-rådets rekommendationer

Rådet rekommenderar Strålsäkerhetsmyndigheten att öka sina insatser med hudcancerprevention för att bryta den ökande incidensen av hudtumörer. Slutsatsen från studier av solbeteende i olika länder världen över visar att svenskar utsätter sig för ett riskabelt beteende i solen. Trots all tillgänglig information om vikten av att skydda sig i solen för att undvika framförallt brännskador så följer många människor inte dessa råd, inklusive personer med malignt melanom. Rådets rekommendation är att försöka påverka riskbeteende på plats genom att tillhandahålla information om vettigt solbeteende på semesterorter.

För att öka allmänhetens kunskap om risken för brännskador bör myndigheten sprida information om den ultravioletta solstrålningens styrka vid vanliga resmål.

Gällande förstadier till skivepitelcancer är rådets rekommendation att man ska fokusera på primär prevention snarare än sekundär prevention (tidig upptäckt). Erfarenheter från organtransplanterade individer som är en känd riskgrupp bör samlas och utvärderas för att se om liknande preventiva åtgärder kan användas för andra riskgrupper. För förstadier till malignt melanom är istället sekundär prevention av stor vikt och här är det viktigt att sjukvården finns tillgänglig för diagnos och behandling.

Gällande rådande kunskapsläge anser rådet att D-vitaminfrågan inte bör påverka aktuella strategier för preventivt arbete inom hudcancerområdet utan att de ska behandlas som två separata frågor. Strålsäkerhetsmyndigheten stödjer tillkomsten av en uppföljande konferens till den som arrangerades av Karolinska Institutet 2007 om biologiska effekter av UVA och UVB. Uppföljningskonferensen planeras att hållas 2012.

Rådets 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

Överläkare, docent 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 2011

Epidemiologi vid hudtumörer – aktuella trender

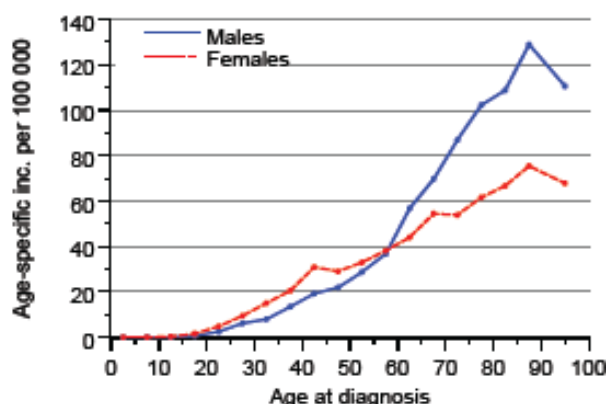
Johan Hansson, Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset, Solna
Veronica Höiom, Institutionen för onkologi-patologi, Karolinska Institutet

Hudtumörer är de vanligaste tumörsjukdomarna i den svenska befolkningen. De senaste uppgifterna från Socialstyrelsens cancerregister för år 2009 redovisar 44564 nya fall av hudtumörer per år i befolkningen, varav 2819 invasiva hudmelanom, 4829 fall av invasiv skivepitelcancer i huden samt 36916 fall av basalcellscancer (1).

För samtliga hudtumörer finns indikationer på ogynnsamma trender med ökande incidens. Speciellt allvarligt synes detta vara beträffande hudmelanom där det finns hållpunkter för att incidensökningen också är kopplad till en mortalitetsökning. Nedan följer en kort redogörelse för respektive tumörtyper

Maligt hudmelanom

Enligt den senaste publikationen från Socialstyrelsen rapporterades 2819 nya fall av hudmelanom i Sverige år 2009, varav 1408 hos män och 1411 hos kvinnor (1). Hudmelanom utgör därmed 5,2 % av de tumörer som rapporterats till cancerregistret och är den 6:e vanligaste cancerformen hos både män (4,9 % av alla tumörer) och kvinnor (5,5 % av alla tumörer). Den kumulativa livstidsrisken upp till 75 år att utveckla hudmelanom är 2,0 % och risken är liknande för båda könen, även om risken är större upp till 60 års ålder för kvinnor, medan risken ökar mera med högre ålder hos män (figur 1).

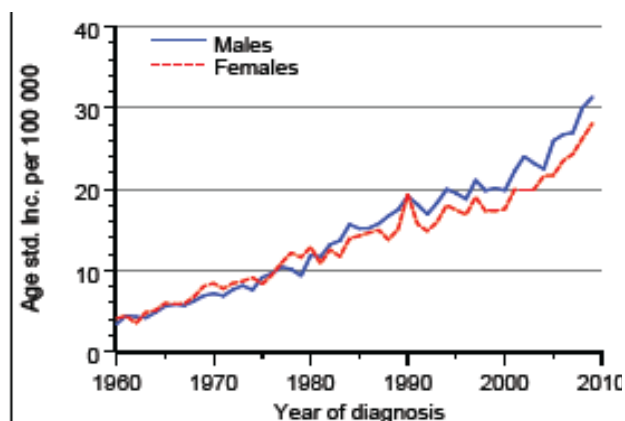


Figur 1. Ålderstandardiserad incidens för invasiva hudmelanom i Sverige. (från "Cancer Incidence in Sweden 2009". Socialstyrelsen 2010)

Det föreligger stora geografiska skillnader inom Sverige med nästan 4 gångers skillnad i incidens av invasiva hudmelanom. Högst ålderstandardiserad incidens hos män sågs i Västmanland (42,1 per 100 000 invånare) och hos

kvinnor i Södermanland (40,4 per 100 000 invånare). Lägst incidens bland män rapporterades i Norrbotten (10,4 per 100 000 invånare) och för kvinnor i Jämtland (13,4 per 100 000 invånare). Malignt melanom är bland de vanligaste tumörsjukdomarna hos personer under 50 års ålder både bland kvinnor och män.

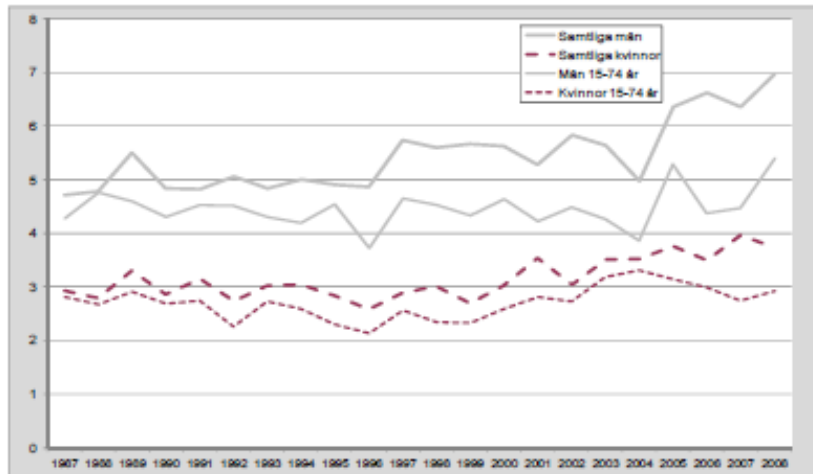
Incidensen av hudmelanom i Sverige har ökat drastiskt sedan statistiken började sammanställas i det svenska cancerregistret (figur 2). Även om en tendens till avplaning av incidensen iaktogs under den senare delen av 1990-talet har incidensökningen fortsatt i hög takt under de senaste åren. Antalet nya fall av malignt hudmelanom ökade med 4,6 % per år för män och 4,7 % per år för kvinnor under 10-årsperioden 2000-2009. Förutom skivepitelcancer i huden hos kvinnor (se nedan) är malignt hudmelanom den tumördiagnos som visat den snabbaste relativa incidensökningen under denna tidsperiod.



Figur 2. Incidens för invasiva hudmelanom i Sverige mellan 1960 och 2009. (från "Cancer Incidence in Sweden 2009". Socialstyrelsen 2010)

Dödligheten i hudmelanom har ökat i Sverige under flera decennier (figur 3). Under perioden 1953 till 1987 var den årliga ökningen 4,7 % hos män och 3,7 % hos kvinnor (2). En uppåtgående trend redovisas fortfarande för dödligheten i malignt melanom. Kvinnornas dödstal har sedan 1987 ökat med 20 procent. Motsvarande siffra för männen är en ökning med 40 procent. Nivån är dock fortfarande låg med 3,7 dödsfall bland kvinnor per 100 000 invånare år 2008 och 7,0 bland män per 100 000 samma år (3).

Sammanfattningsvis: Antalet fall av hudmelanom ökar på ett oroväckande sätt i den svenska befolkningen. Från en stabilisering av incidensen under senare delen av 1990-talet har ett trendbrott skett och malignt melanom ökar återigen snabbt bland både män och kvinnor. Sjukdomen är en av de vanligaste cancerformerna hos yngre och medelålders personer. En oroande ökning även av melanomrelaterad dödlighet sker för närvarande i svensk befolkning.



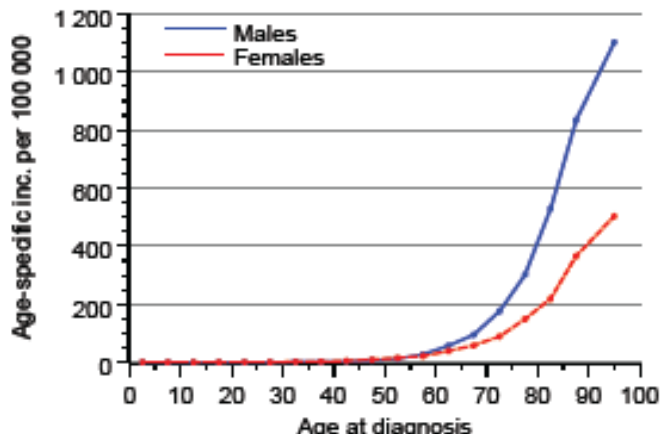
Figur 3. Åldersstandardiserad dödlighet i malignt melanom (dödstal per 100 000), församtliga kvinnor, samtliga män samt åldern 15–74 år. (från Dödsorsaker 2008. Socialstyrelsen 2010).

Skivepitelcancer i huden

År 2009 rapporterades 4830 fall av invasiv skivepitelcancer i huden, varav 2728 bland män och 2102 hos kvinnor (1). Detta motsvarar 8,8 % av alla tumörer registrerade i cancerregistret. Skivepitelcancer i huden är därmed den näst vanligaste cancerformen hos både män (9,4 % av alla tumörer) och kvinnor (8,2 % av alla tumörer).

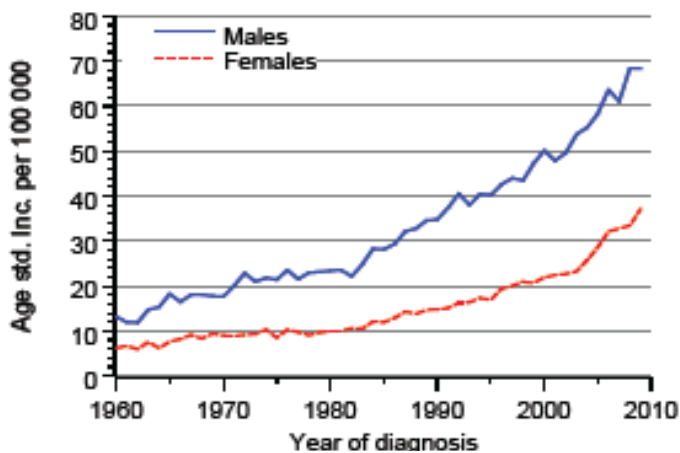
Liksom för malignt melanom finns det stora geografiska skillnader gällande incidens av invasiv skivepitelcancer. Högst åldersstandardiserad incidens hos både män och kvinnor rapporterades i Halland (126,7 respektive 100,6 per 100 000 invånare). Lägst incidens bland män rapporterades i Västerbotten (23,4 per 100 000 invånare) och för kvinnor i Jämtland (3,7 per 100 000 invånare).

Den åldersstandardiserade incidensen hos män (68,3/100 000) är nästan dubbelt så hög som den hos kvinnor (37,1/100 000) och de största incidensskillnaderna mellan könen ses över 70 års ålder (figur 4). Varför det existerar en skillnad mellan könen vet man inte riktigt. Det har diskuterats att män och kvinnor har olika solvanor. Fler män än kvinnor tenderar också att arbeta utomhus. I en omfattande studie av Pukkala med kollegor bestämde man den standardiserade incidens ration (SIR) för olika cancerformer beroende på yrke (4). De högsta SIR:en för skivepitelcancer hos män fanns bland läkare, sjuksköterskor, administratörer, tandläkare och militär personal. Lägst SIR:s fanns hos skogsarbetare, fiskare och gruvarbetare. För kvinnor fanns högst SIR:s hos samma som hos männen, för övrigt var risken baserat på yrke väldigt lika. Att incidensskillnaden mellan könen skulle vara yrkesrelaterat verkar därför inte troligt. Dessutom var SIR liknande för melanom och skivepitelcancer och hos melanom finns inte den könsskillnaden som finns hos skivepitelcancer.



Figur 4. Ålderstandardiserad incidens för skivepitelcancer i huden i Sverige. (från "Cancer Incidence in Sweden 2009". Socialstyrelsen 2010)

Incidensen av skivepitelcancer visar en dramatisk och obruten ökning i Sverige för båda könen (figur 5). Under den senaste 10 års perioden har incidensen ökat 4,3 % årligen hos män och 6,6 % hos kvinnor. Skivepiteltumörer uppkommer oftast på solexponerade kroppsregioner. Mellan 1990 och 2005 ökade incidensen signifikant hos män och kvinnor, både på solexponerade regioner (huvud-hals samt armar, hos kvinnor även ben) och icke-solexponerade regioner (bål, hos män även ben). För tumörer på solexponerade kroppsregioner var den årliga incidensökningen 3,7 % hos män och 5,3 % hos kvinnor. För tumörer på ej solexponerade regioner var ökningen ännu högre, 7,7 % hos män och 8,5 % hos kvinnor (5).



Figur 5. Incidens för skivepitelcancer i Sverige mellan 1960 och 2009. (från "Cancer Incidence in Sweden 2009". Socialstyrelsen 2010)

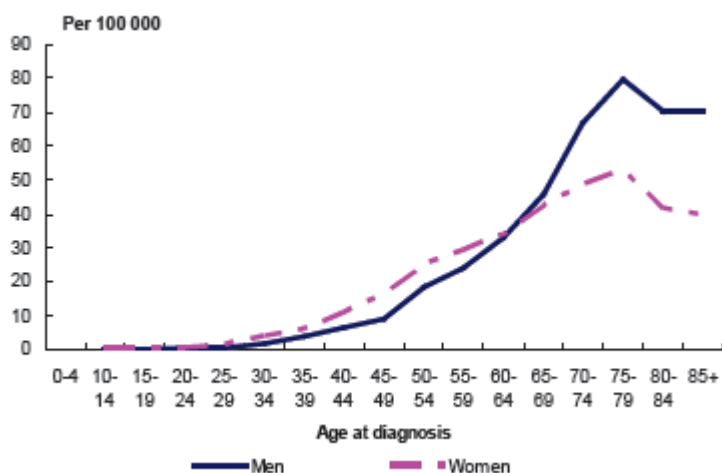
Incidensen ökar också med ålder och är som högst hos män och kvinnor ≥ 85 år. Den årliga incidensökningen var generellt större för individer ≥ 85 år än de som var < 85 år. Ålderberoendet för skivepitelcancer är därför mycket större än för andra cancerformer. I Sverige var 26 % av männen och 37 % av kvinnorna som diagnosticerats med en skivepitelcancer ≥ 85 år (5). Motsvarande siffror för alla andra cancrar tillsammans var 8,6 % respektive 11,2 %.

Eftersom man antar en signifikant ökning av SSM i den åldrande befolkningen, kommer hudcancer fortsätta vara ett växande folkhälsoproblem.

Basalcellscancer i huden

Basalcellscancer (BCC) är den vanligaste typen av hudcancer, men trots detta har den inte registrerats i Socialstyrelsens cancerregister förrän år 2003. Detta beror på att basalcellscancer är en tumörsjukdom utan förmåga att metastasera och cancerregistret har huvudsakligen varit inriktat på att samla uppgifter om tumörer med metastaseringsförmåga. År 2003 infördes emellertid en lag om rapporteringsskyldighet (SOFSS, 2003:13) och därefter har alla landets patologi och cytologiavdelningar rapporterat nya fall av basalcellscancer till registret.

Antalet fall som rapporteras till cancerregistret ökar långsamt för varje år. År 2004 var det 31 770, år 2006 33 698 och år 2009 36 916 rapporterade fall av basalcellscancer (1). Dessa siffror innebär sannolikt en underskattning då rapporteringen endast sker från patologiavdelningar och ett okänt antal BCC behandlas utan att prov sändes till patolog. Då registreringen av antalet basalcellscancer pågått under kort tid kan ännu inga säkra trender utläsas, men under den begränsade tidsperioden 2004-2006 iaktogs en ökning med cirka 5 % årligen (6,7). Risken för att under livet drabbas av basalcellscancer är cirka 7,4 %. Sjukdomen förekommer främst hos äldre och är relativt sällsynt före 50 års ålder. Totalantalet fall av basalcellscancer är jämt fördelat mellan könen, men incidensen hos män är större än hos kvinnor vid högre åldrar (figur 6). Eftersom andelen äldre i befolkningen ökar kommer sannolikt även antalet fall av basalcellscancer att öka i framtiden.



Figur 6. Ålderstandardiserad incidens för basalcellscancer i Sverige. (från "Cancer Incidence in Sweden 2009", Socialstyrelsen 2010)

Sammanfattning

All tillgänglig information talar för att samtliga typer av hudcancer kommer att öka i befolkningen. När det gäller malignt hudmelanom och skivepitelcancer finns registerdata som påvisar tydliga incidensökningar under de senaste decennierna. För den vanligaste tumörformen, basalcellscancer, finns endast statistik från de senaste åren men denna visar på en snabb ökning av incidensen. Situationen är särskilt oroande när det gäller hudmelanom som efter år 2000 visat en snabb incidensökning. Speciellt allvarligt är att denna incidensökning tycks resultera även i en ökad mortalitet. Ytterligare analyser av incidenstrender synes motiverade för att vägleda preventiva insatser i syfte att bryta den ogynnsamma utvecklingen inom hudcancerområdet. Mera detaljerade analyser av incidenstrender i Sverige med hänsyn till bland annat histopatologiska och prognostiska parametrar genomförs för närvarande med hjälp av det Nationella kvalitetsregistret för malignt hudmelanom.

Rekommendation från UV-rådet

Strålsäkerhetsmyndigheten bör följa utvecklingen av elakartade hudtumörer. Insatser behövs av både primär och sekundär prevention. Myndigheten bör uppmärksamma sjukvårdsansvariga på det ökande problemet.

Referenser

1. Cancer incidence in Sweden 2009. Cancerförekomst i Sverige 2009. Socialstyrelsen, Stockholm 2010.
2. Causes of death 2008. Dödsorsaker 2008. Socialstyrelsen 2010.
3. Thörn M, Sparén P, Bergström R, Adami H-O. Trends in mortality rates from malignant melanoma in Sweden 1953 – 1987 and forecast up to 2007. *Br J Cancer* 1992; 66:563-7.
4. Pukkala, Martinsen, Lynge et al. Occupation and cancer –follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncol* 2009; 48:646-790
5. Hussain, Sundquist and Hemminki. Incidence trends of squamous cell and rare skin cancers in the Swedish national cancer risk in Sweden. *J Invest Dermatol* 2010; 130:1323-13288
6. Basalcellscancer. Statistik för 2006. Epidemiologiskt Centrum, Socialstyrelsen 2008
7. Basalcellscancer. Statistik för 2004-2005. Epidemiologiskt Centrum, Socialstyrelsen 2006

Internationell studie: Svenskar solar mest

Yvonne Brandberg, Institutionen för onkologi-patologi, Karolinska Institutet

I ett internationellt konsortium GenoMEL, som bl.a. stöds av ett stort EU-anslag, studeras riskfaktorer för malignt melanom. Ett område som studeras är solvanor och hudcancerprevention i olika länder. Utgångspunkten är att antalet nya fall av malignt melanom ökar i många länder. UV-strålning är en av de viktigaste riskfaktorerna och den riskfaktor som borde vara lättast att påverka är solexponering. Det är också viktigt att undvika att bränna sig för att minska risken för malignt melanom.

I två artiklar rapporteras resultaten från en webbaserad undersökning där människor ombads gå in och svara på ett frågeformulär om solvanor och hudundersökning. Studien genomfördes i Europa, USA och Australien och totalt besvarade 8178 personer frågeformuläret, med 73 % av deltagarna från Europa, 12 % från Australien, 7 % från USA, 2 % från Israel och 6 % från andra länder. Sju procent av deltagarna hade fått diagnosen malignt melanom och 8 % hade minst en nära släkting med malignt melanom. Från Sverige svarade 804 deltagare.

Man använde lite olika metoder för att rekrytera deltagare i de olika länderna. Det kan därför vara lite vanskligt att jämföra mellan länderna, då det finns risk att man rekryterat ett speciellt urval. I Sverige gjordes ett populationsbaserat urval, vilket innebär att deltagarna randomiserades ur populationsdatabasen för att undvika att rekrytera vissa grupper. Det finns dock en risk att de som är speciellt intresserade av solfrågor och som solar mycket svarar i högre utsträckning än de som inte är det.

Melanoma risk factors, perceived threat and intentional tanning: an international online survey (1).

Studien syftade till att undersöka varför människor vill ha en solbränna och hur solandet är relaterat till olika riskfaktorer för malignt melanom. Resultatet visade att över 70 % av samtliga deltagare i studien rapporterade någon form av solning i syfte att bli brun under det senaste året. Förvånande nog svarade så många som 38 % av dem som tidigare haft malignt melanom att de hade solat. Att föredra en mörk solbränna var den starkaste faktorn som förklarade solning, även bland de med malignt melanom. Deltagarna lade mer vikt vid sin önskan att bli solbränd än vid risken att utveckla malignt melanom.

Deltagare i alla europeiska länder rapporterade högre nivåer av solning i syfte att bli brun än de som bodde i utomeuropeiska länder. Det visade sig också att deltagare från Sverige och Italien solade mer än i andra länder.

Kvinnor rapporterade att de kände sig mer sårbara för melanom än män, men trots det önskade kvinnor en djupare solbränna och solade mer än män. Yngre deltagare (under 25 år) var mindre benägna att känna sig sårbara och mer benägna att föredra en djupare solbränna. Yngre deltagare rapporterade mer solande än äldre deltagare.

I inget land kände man sig mindre sårbar för malignt melanom än i Sverige. Svenskarna föredrog också en djupare solbränna än deltagare från andra länder.

Det fanns ett visst samband mellan antalet riskfaktorer och känsla av sårbarhet för malignt melanom. Man fann dock dessvärre inget samband mellan riskuppfattning och solning, dvs man solade även om man kände sig sårbar. Slutsatsen i studien var att man måste hitta metoder att påverka viljan att bli brun om man vill minska melanomincidensen.

Predictors of Sun Protection Behaviours and Severe Sunburn in an International Online Study (2).

Studien syftade till att undersöka hur människor skyddar sig i solen, samt hur detta beteende var relaterat till olika riskfaktorer för malignt melanom.

Hälften av deltagarna rapporterade att de bränt sig ordentligt i solen minst en gång under det senaste året. Också de som haft malignt melanom brände sig i solen. Cirka en fjärdedel av dem hade bränt sig under det senaste året. Att använda skyddande kläder och skugga, liksom att undvika solexponering mitt på dagen var starkare relaterat till minskad risk för brännskador än användning av solskyddskräm. Som förväntat var de som hade en positiv attityd till solbränna och de som tyckte att det var svårt och opraktiskt att använda solskydd mindre benägna att använda solskydd. Svenskarna skyddade sig minst jämfört med deltagare från andra länder. Sextioåtta procent av de svenska deltagarna rapporterade att de sällan skyddade sig,

24 % att de regelbundet skyddade sig och 8 % att de alltid skyddade sig. Tillsammans med Lettland rapporterade man i Sverige den högsta frekvensen av brännskador.

Slutsatsen av studien var att trots all information om vikten av att skydda sig i solen så följer många människor inte dessa råd, inklusive personer med malignt melanom, vilket resulterar i svåra brännskador.

Sammanfattningsvis visar de två studierna att svenskar utsätter sig för ett riskabelt beteende i solen, vilket också tidigare visats i svenska studier.

Rekommendation från UV-rådet

Rådet rekommenderar SSM att försöka påverka riskbeteende på plats. Ett exempel är att kontakta resebyråbranschen för diskussioner om hur man skulle kunna informera svenska turister i soliga länder inför resa eller på plats.

Referenser

1. Bränström, Chang, Kasparian, et al. Melanoma risk factors, perceived threat and intentional tanning: an international online survey. *Eur J Cancer Prev* 2010; 19:216-26
2. Bränström, Kaspadian, Chang, et al. Predictors of Sun Protection Behaviours and Severe Sunburn in an International Online Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19:2199-2210

UV-strålning i världen

Weine Josefsson, Sveriges meteorologiska och hydrologiska institut, Norrköping

Svenskarna är ett resande folk och många resor går till platser med värme och sol. Under dessa semesterresor kan UV-strålningen många gånger vara avsevärt högre än sommartid i Sverige.

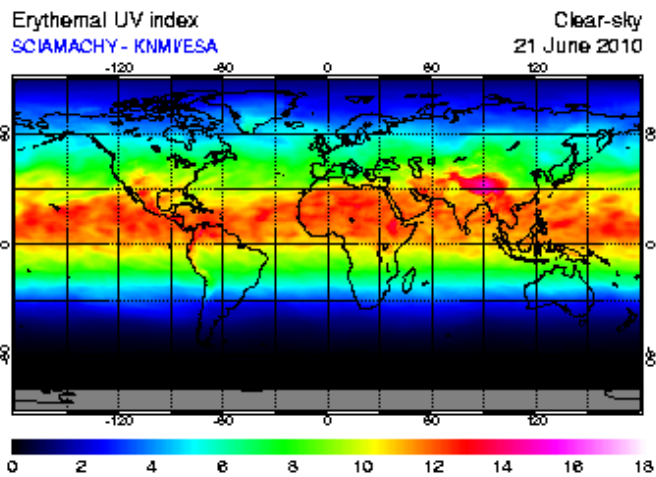
I mitten av 1990-talet togs det så kallade UV-indexet fram och en internationell standard fastställdes hur det ska beräknas och presenteras, WMO (1). UV-index är direkt kopplat till UV-strålningens förmåga att orsaka solsveda enligt en erytemverkanfunktion framtagen av CIE, McKinley and Diffey (2). Vanligen presenteras värdet mitt på dagen då UV-strålningen nästan alltid är som högst.

I praktiken är UV-indexskalan linjär vilket innebär att ett UV-index på 8 ger dubbelt så mycket UV som UV-index 4. Alternativt kan man säga att det går dubbelt så snabbt att bränna sig vid UV-index 8 som vid UV-index 4.

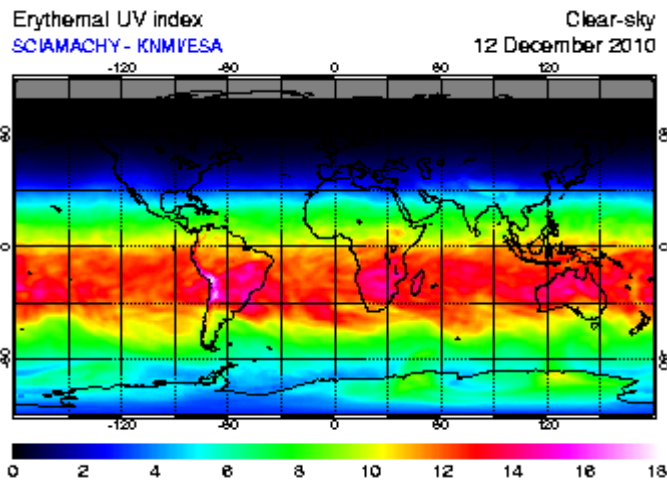
De faktorer som avgör vilket UV-index som råder är främst solhöjden, följt av molnighet, ozonskiktstjocklek, markens reflektionsförmåga, höjd över havet och partiklar i luften samt en liten årlig variation som beror på avståndet mellan solen och jorden. I ett globalt perspektiv, som denna text behandlar, är solhöjden den dominerande faktorn.

Detta framgår tydligt då UV-index presenteras på världskartor. För att illustrera detta ges två exempel från juni och december, källa: www.temis.nl. De olika nivåerna på UV-index är tydligt parallella med breddgraderna, vilket motsvarar den maximala solhöjden för respektive dag. Det syns en viss variation beroende på aktuell fördelning av ozon och höjd över havet. På juni-kartan framträder till exempel de höga UV-indexnivåerna i det höglänta Tibet.

På decemberkartan syns de ännu högre UV-indexvärdena i Anderna, som beror på att jorden är lite närmre solen under december till februari än under juni till augusti. På decemberkartan syns även resterna av årets ozonhål över Antarktis som ett grönt område med ett stänk av gult.



Figur 1. Den globala fördelningen av UV-index 21 juni 2010.

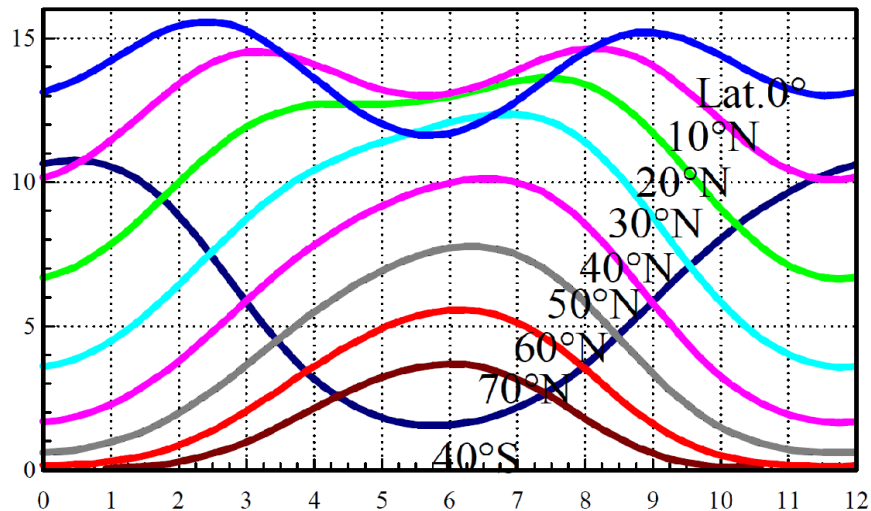


Figur 2. Den globala fördelningen av UV-index 12 december 2010.

Vintertid i Sverige är UV-indexnivåerna mycket låga. Det är först i slutet av mars som vi kommer över 3. Mitt i sommaren i Sverige är UV-index vanligen 5-8. Om vi ser på världskartorna över UV-index befinner sig Sverige från det svarta (0) till det gröna (8).

Om vi sommartid åker till Medelhavsområdet hamnar vi i det gula till orangefärgade området det vill säga UV-index kring 10. En vintersemester till Kanarieöarna, Egypten eller Thailand ger liknande nivåer. Om vinterfärden går till Sydamerika, Sydafrika eller Australien är nivåerna avsevärt högre (rött).

Dessa två exempel visar att solhöjden, breddgraden och årstiden är betydelsefull. Det finns generellt en årlig och latitudinell variation hos UV-index som även inkluderar att ozonskiktet normalt är tjockare på våren än hösten (fig. 3).



Figur 3. UV-index (y-axel) vid klart väder mitt på dagen beroende av tid på året (x-axel visar månad), latitud (olickfärgade linjer) och påverkan från ozonskiktets normala årstidsvariation (3). Till exempel ligger typiska UV-indexvärden för Sverige nära den röda linjen. Den ljusblå motsvarar typiska värden för Egypten, Florida och södra Kina. De översta två kurvorna är representativa för länder nära ekvatorn. Medan kurvan som har ett helt omvänt förlopp gäller för 40°S vilket motsvarar tex Nya Zeeland eller mellersta Chile.

Prognoser och arkivdata för platser i Sverige och norra Europa

I Sverige beräknar SMHI sedan 1993 på uppdrag av Strålsäkerhetsmyndigheten prognoser för morgondagens UV-index i sexton svenska regioner med hänsyn till förväntat ozonskikt och förutspådd molnighet (www.smhi.se). Prognoserna är avsedda både för media och allmänhet.

UV-strålningens erytemeffektiva styrka i solljuset samt andra solstrålningsparametrar kan också med god noggrannhet beräknas i efterhand i nära realtid när man vet hur väder och molnighet, ozonskikt mm faktiskt blev. Sådana beräkningar görs timme för timme för geografiska punkter i ett tätmaskigt rutnät som täcker Skandinavien och intilliggande delar av norra Europa - samt arkiveras (<http://strang.smhi.se/>). Databasen är främst avsedd för forskning men är även allmänt tillgänglig.

Ytterligare information

Några sajter med aktuell information om UV-index globalt.

www.temis.nl

<http://sv.ilmatieteenlaitos.fi/uv-index>

Rekommendation från UV-rådet

Sprida information till allmänheten om den ultravioletta solstrålningens styrka vid resmål och därmed öka allmänhetens kunskap om risken för brännskador. Detta kan t.ex. ske via resebyråbranschen.

Referenser

1. Report of the WMO Meeting of Experts on UV-B Measurements, Data Quality and Standardization of UV Indices, Les Diablerets, Switzerland, 25-28 July 1994 (WMO TD No. 625).
2. McKinlay, A.F. and B.L. Diffey, 1987: A reference action spectrum for ultraviolet induced erythema in human skin. CIE Research Note, CIE-Journal, Vol. 6, No.1(17-22).
3. Wester U. and W. Josefsson 1997, UV-index and Influence of Action Spectrum and Surface Inclination, In Report of the WMO-WHO Meeting of Experts on Standardization of UV-Indices and their Dissemination to the Public, WMO, Global Atmosphere Watch No. 127, Environmental pollution monitoring and research programme report series WMO/TD- No. 921, pp. 63-66.

Förstadier till invasiv skivepitelcancer i huden: Aktiniska keratoser och skivepitelcancer in situ, Mb Bowen

Berit Berne, Hudkliniken, Akademiska Sjukhuset, Uppsala.

Bernt Lindelöf, Hudkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Skivepitelcancer (SCC) i huden är en av de snabbast ökande cancerformerna i Sverige och övriga världen. SCC är vanligast hos personer över 60 år på kroniskt solexponerade områden (1). I Sverige är skivepitelcancer den näst vanligaste cancerformen hos både män (efter prostatacancer) och kvinnor (efter bröstcancer). År 2009 diagnosticerades 4830 nya fall av invasiv SCC. Incidensen för SCC är 68,3 per 100 000 personår för män och 37,1 per 100 000 personår för kvinnor, och den årliga incidensökningen de senaste 10 åren är 4,3 % för män och 6,6 % för kvinnor (2).

Det finns två typer av förstadier till SCC: 1) Aktiniska keratoser (AK) som kan uppfattas som en kronisk solskada och som ofta uppträder som rodnade fjällande fläckar. Ibland är större områden involverade, ”field cancerisation”, typexempel är skalpen på tunnhåriga män och ansiktet hos soldyrkare. AK kan uppfattas som tidiga förstadier till SCC. 2) Skivepitelcancer in situ (SCCIS), Mb Bowen, växer i hela överhuden, men visar inga tendenser att växa ned i djupare hudlager. Ofta presenterar den sig som en rodnad fläck med väldefinierad kant.

Syftet med denna artikel är att sammanfatta kunskapsläget beträffande dessa två förstadier till skivepitelcancer.

Definition och patogenes

Namnet aktinisk keratos kan härledas från grekiskans aktinos = stråle och keros = horn. AK är upphöjda rodnade fläckar med ytlig fjällning som uppstår på solexponerad hud. En del forskare anser att man skall klassificera dessa som SCC in situ (3), medan andra anser att graden av cellatypier (cellförändringar) i AK inte kvalificerar förändringen att klassas som SCC in situ (4). Cellatypierna omfattar inte hela epidermis tjocklek till skillnad mot Mb Bowen, som följdriktigt klassas som SCC in situ. AK utvecklas som en konsekvens av kronisk och långvarig solexposition och individuell känslighet. Faktorer av betydelse är ålder, kön, födelseort, etnicitet, yrke och socioekonomiskt status, d.v.s. faktorer som har betydelse för hur stor solexposition individen utsätts för, samt individens hudtyp, dvs. hur väl man tål solexponeringen. UV-strålningens betydelse har visats i experimentella djurstudier, där UVB är mest skadlig, men UVA kan förstärka UVB-strålningens skadliga effekter (5). Även joniserande strålning kan orsaka AK (4) och humant papilloma virus (HPV) spelar en roll som co-carcinogen (6).

Mb Bowen har fått sitt namn efter JT Bowen, som 1912 beskrev de två första fallen (7). Kliniskt ses en rodnad tillväxande förändring på kroniskt solexponerad hud, och denna utgörs histologiskt (i vävnadsprov) av en skivepitel-

cancer in situ. Bland etiologiska faktorer ingår olika typer av strålning, framför allt UV-strålning från solen, men även fotokemoterapi och radioterapi; cancerframkallande faktorer såsom arsenik; immunsuppression, både terapeutisk sådan hos organtransplanterade patienter och immunbristsjukdomar som t.ex. AIDS; och virus, framför allt onkogen humana papilloma virus, HPV (8).

DNA analyser av cellerna i AK har påvisat karakteristiska UV-inducerade mutationer i nyckelgener som P53, P16 och P19. Dessa kumulativa DNA skador leder till utvecklingen av SCC och med AK som ett första steg i carcinogenesis. Molekylärbiosciensen erbjuder tyvärr i dagsläget inga prognostiska markörer för vilka AK som kommer att utvecklas till SCC, eftersom många genetiska skador som ses i AK redan finns representerade i "field cancerisation" och kvarstår i fullt utvecklade SCC (4).

Epidemiologi och riskfaktorer

AK är extremt vanliga, fler hos män än kvinnor (9). I USA är AK den tredje vanligaste besöksorsaken på en hudläkarmottagning, och i Australien har man beräknat att AK förekommer hos 40-50 % av befolkningen äldre än 40 år (5). Patienter som är kroniskt immunsupprimerade har ökad risk att utveckla AK, t.ex. har organtransplanterade patienter en 250 gånger ökad risk jämfört med normalpopulationen (10).

Naturalförloppet för AK har varit svårt att uppskatta, och det finns få studier inom området. Det är känt att AK kan försvinna spontant, stå oförändrade under många år eller utvecklas till SCC. AK kan gå tillbaka när den kroniska solexpositionen upphör under en viss tid. Upp till 25 % försvann under en period på 12 månader i en Australiensisk studie (11). Risken för att AK utvecklas till SCC är relativt låg. Olika studier har visat på risker mellan 0,025 och 16 % och extrapolationsstudier har uppskattat risken till ca 10 % (12). Den största risken gäller tjocka AK som producerar hudhorn.

SCCIS är vanligast hos personer över 60 års ålder. Hos kaukasier förekommer de oftast på solbelysta områden, såsom huvud, hals och extremiteter. Hos kvinnor är de vanligast förekommande på kinder och underben, hos män i skalp och på öron (13). SCCIS är vanligen enstaka, men i 10-20 % föreligger multipla lesioner (8). År 2008 diagnosticerades i Sverige 6351 fall av skivepitelcancer in situ (14). Risken för SCCIS att utvecklas till invasiv SCC har beräknats till 3-8 %, och av dessa metastaserar 3-5 % (15).

Av organtransplanterade immunsupprimerade patienter utvecklar 40 % multipla AK och SCCIS inom de första 5 åren efter transplantation. I denna patientgrupp är det betydligt större risk för fortsatt utveckling till invasiv SCC, som oftare är multipla, växer mer aggressivt och är dödsorsak hos 10 % av dessa patienter (16).

Histologi

Vid AK ses förändringar i horncellerna i överhudens nedersta lager. Cellerna varierar i storlek och form samt innehåller cellkärnor som kan vara förstörade. Ibland ser man individuell förhornning hos dessa basalceller, en process som normalt sker högre upp i överhuden. Hornlagret är ofta förtjockat. Överhudens arkitektur är störd. Ett mononukleärt cellinfiltrat omsluter för-

ändringen. Cellatypierna är begränsade till basala delen av överhuden, och någon invasion ner i underhuden förekommer inte. Vid SCCI sträcker sig cellatypierna genom hela överhuden, men når inte heller vid denna form ner i underhuden.

Kliniska aspekter

Typiska AK är hudfärgade till röd-bruna fjällande fläckar på områden som utsätts för kronisk solstrålning; speciellt i ansikte, panna, skalp, ytteröron, uringning, armar, handryggar och underläpp. De kan variera i storlek från några mm till upp till 2 cm eller mer. AK utvecklas sällan som enstaka fläckar, utan multipla förändringar är vanliga, "field cancerisation". Ibland kan hela underläppen vara torr, fjällande med förtunnad hud, aktinisk cheilit. Personer som lätt bränner sig i solen, är rödhåriga eller blonda samt de med fräckar, dvs. hudtyp I och II, löper de största riskerna. Personer med svart hud, hudtyp VI, saknar i princip AK.

Diagnosen AK är ofta enbart klinisk och baseras på de typiska kliniska tecknen, men vävnadsprov och mikroskopisk bekräftelse är nödvändig när tveksamheter uppstår t.ex. vid hudhorn eller när en förändring återkommer eller är svårbehandlad. Kliniskt kan det vara svårt att skilja mellan en avancerad AK och en SCC. Innan AK utvecklas till SCC förekommer det att de blir smärtsamma och inflammerade (17). En systematisk litteratursökning för att erhålla kliniska parametrar som indikatorer för de AK som riskerar att avancera till SCC har utförts (18). De viktigaste parametrarna var inflammation, diameter >1cm, blödning, snabb tillväxt, rodnad och sårbildning. Andra parametrar var bland annat smärta, klåda och pigmentering.

Det finns många olika behandlingsprinciper. De destruktiva metoderna används i huvudsak vid enstaka AK; kryoterapi, kirurgi, laser, curettage. När det gäller multipla AK och "field cancerisation" kan photodynamisk behandling (PDT) användas liksom lokala cytostatika och immunmodulerande substanser som appliceras på huden i form av en kräm; 5-FU, diclofenac och imiquimod. Enligt rekommendationer från Svenska Sällskapet för Dermatologi och Venereologi, Sektionen för Dermatologisk Kirurgi och Onkologi, kan läkare inom primärvården som med hög säkerhet, antingen med hjälp av tillräcklig klinisk erfarenhet eller vävnadsprov, kan ställa diagnosen AK behandla dessa med imiquimod (19), medan övrig behandling oftast sker på hudklinik.

SCCIS består av ett långsamt växande, rodnat, fjällande, mer eller mindre upphöjt hudområde med oregelbunden men väldefinierad kant och fjällning eller sårskorpa på ytan. Förändringen kan ibland vara pigmenterad eller vårtliknande. Lokalisationen är kroniskt solbelyst hud såsom huvud, hals och underben. SCCIS är oftast enstaka men i 10-20 % av fallen är de multipla (8). Bland behandlingsalternativen finns excisionskirurgi, kryoterapi, curettage och elektrodesiccation, photodynamisk terapi, och som andrahandsval lokal 5-FU. Återfallsrisken efter 5 år för samtliga metoder ligger på minst 5-10 % (8). PDT anses vara en mindre effektiv behandling hos organtransplanterade än hos immunkompetenta patienter (16).

Prevention

Eftersom utvecklingen av AK är direkt proportionell mot graden av solexponering kan de förhindras eller fördröjas genom att solexpositionen minskas och användandet av solskyddande åtgärder ökas. Patienterna bör minska sin solexposition både på fritiden och i arbetet. Om man har utomhusarbete bör man försöka anpassa arbetet så att solexponeringen blir minimal. För patienter som ändå måste vistas i solen gäller skyddande kläder och solskyddspreparat. Flera studier har visat att användning av solskyddsprodukter effektivt kan minska antalet nya AK och även minska antalet befintliga AK (20).

En högriskgrupp som måste följas noggrant är organtransplanterade patienter. Den livslånga immunsupprimeringen som dessa patienter måste stå på, innebär en ca 100 gånger ökad risk för SCC (21). Förstadier som AK och Mb Bowen måste identifieras och behandlas tidigt, och patienterna bör kontrolleras på specialmottagningar. För vissa patienter inom denna högriskgrupp kan det bli aktuellt med läkarbesök varje månad. Patienterna måste informeras och utbildas och bör regelbundet använda solskyddspreparat, som i denna patientgrupp visat sig minska riskerna signifikant för AK och SCC (22).

Rekommendation från UV-rådet

För dessa förstadier till hudcancer är rådets rekommendation att man ska fokusera på primär prevention då sekundär prevention är av mindre värde. Undantaget är organtransplanterade individer som redan idag tas om hand av sjukvården. Erfarenheter från denna högriskgrupp kan bidra till utveckling av preventiva strategier för andra riskgrupper.

Referenser

1. Madan V, Lear JT, Szeimeies R-M. Non-melanoma skin cancer. *Lancet* 2010; 375:673-85.
2. Socialstyrelsen. Cancer Incidence in Sweden 2009. 10 December 2010. www.socialstyrelsen.se.
3. Ackerman AB. Solar keratosis is squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1216- 1217.
4. Quatresooz P, Pierard-Franchimont C, Paquet P et al. Cross-roads between actinic keratosis and squamous cell carcinoma, and novel pharmacological issues. *Eur J Dermatol* 2008; 18 (1): 6-10.
5. Rossi R, Mori M, Lott T. Actinic keratosis. *Int J Dermatol* 2007; 46: 895-904.
6. Stockfleth E, Nindl I, Sterry W, Ulrich C, Schmook T, Meyer T. Human papillomaviruses in transplant-associated skin cancers. *Dermatol Surg* 2004; 30: 604-609.
7. Bowen JT. Precancerous dermatoses: a study of two cases of chronic atypical epithelial proliferation. *J Cutan Dis* 1912;30:241-55.
8. Cox NH, Eady DJ, Morton CM on behalf of the British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for management of Bowen's disease: 2006 update. *Br J Dermatol* 2007;156:11-21.
9. Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol* 1994; 131(4): 455-64.

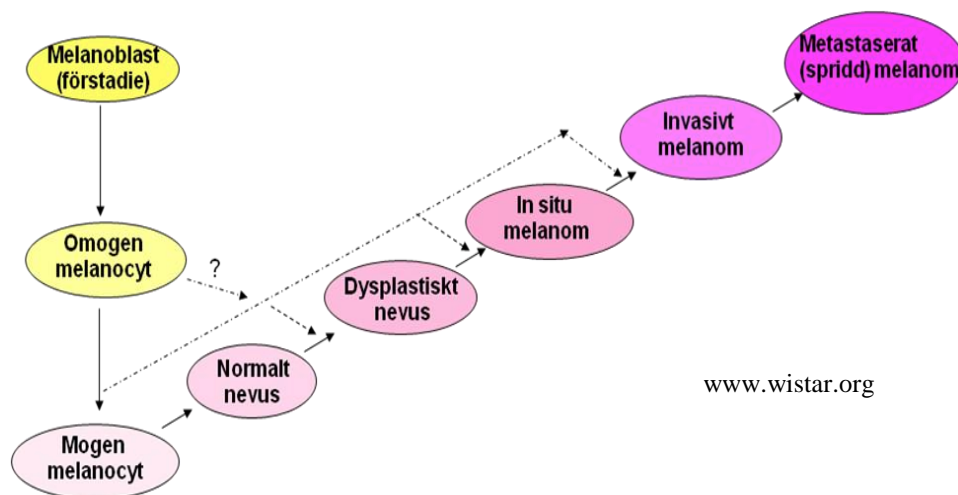
10. Stockfleth E, Ulrich C, Meyer T, Christophers E. Epithelial malignancies in organ transplant patients: clinical presentation and new methods of treatment. *Recent Results Cancer Res* 2002; 160: 251-8.
11. Marks R, Foley P, Goodman G et al. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol* 1986; 115: 649-55.
12. Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(1 Pt 2):23-4.
13. Neubert T, Lehmann P. Bowen's disease – a review of newer treatment options. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4(5):1085-95.
14. Socialstyrelsen. Cancer Incidence in Sweden 2008. 10 December 2009. www.socialstyrelsen.se
15. Hansen JP, Drake AL, Walling HW. Bowen's disease: A four-year retrospective review of epidemiology and treatment at a university center. *Dermatol Surg* 2008;34:878-83.
16. Borroni RG, Bottoni U. The role of topical photodynamic therapy of cutaneous squamous cell carcinoma in situ in solid organ transplant recipients. *Dermatology* 2010;15(1):1-5.
17. Berhane T, Halliday GM, Cooke B, Barnetson RSC. Inflammation is associated with progression of actinic keratoses to squamous cell carcinomas in humans. *Br J Dermatol* 2002; 146: 810-815.
18. Quaedvlieg PJ, Tirsi E, Thissen MR, Krekels GA. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? *Eur J Dermatol* 2006 Jul-Aug;16(4):335-9.
19. Paoli J, Bjellerup M, Persson B, Tarstedt M, Uddströmmer S, Wennberg AM. Riktlinjer för handläggning av skivepitelcancer och basalcellscancer. Svenska Sällskapet för Dermatologi och Venereologi, Sektionen för Dermatologisk Kirurgi och Onkologi. 1 September 2010. www.ssdv.se.
20. Darlington S, Williams G, Neale R et al. A randomized controlled trial to assess sunscreen application and beta carotene supplementation in the prevention of solar keratoses. *Arch Dermatol* 2003; 139:451-5.
21. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Gäbel H, Stern RS. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol* 2000; 143: 513-19.
22. Ulrich C, Jürgensen JS, Degen A, Hackethal M, Ulrich M, Patel MJ, Eberle J, Terhorst D, Sterry W, Stockfleth E. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol*. 2009;161 Suppl 3:78-84.

Förstadiet till malignt melanom

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

Tumörutveckling

Enligt en klassisk modell för uppkomst av den allvarligaste formen av hudcancer, *malignt melanom*, är att fullt utvecklade tumörer med förmåga att metastasera (sprida sig) är resultatet av en lång utveckling, benämnd tumörprogression. Denna utveckling sker stegvis med början i en normal melanocyt, en pigmentproducerande cell som återfinns i hudens yttersta lager, epidermis (Fig.1).



Figur 1. Uppkomst och utveckling av melanom enligt en modell av WH Clark, Elder & Guerry

Det initiala steget är uppkomst av ett normalt födelsemärke, *nevus*, i huden. Ett mindre antal av dessa nevi kan utvecklas vidare till så kallade dysplastiska eller atypiska nevi med förändrade kliniska och mikroskopiska (histopatologiska) karakteristika (sammanfattas i (1, 2)). En minoritet av dessa dysplastiska nevi utgör förstadiet ur vilka melanom kan uppstå. Den vanligaste typen av hudmelanom uppstår initialt ofta som icke-invasiva tumörer som saknar förmåga att metastasera, så kallade in situ melanom (MIS). Dessa kan i sin tur utvecklas till invasiva melanom, så kallade superficial spreading melanoma (SSM), med förmåga att metastasera. I varje steg av tumörprogressionen kan progressionen avbrytas och vidare utveckling utebli. Molekylära analyser har visat att mutationer i onkogenerna (gener som kan stimulera till tumörcellomvandling) BRAF och NRAS förekommer redan i godartade nevi och inte bara i melanomtumörer (3). Detta talar för att NRAS/BRAF mutationer är tidiga händelser under progressionen av melanocytära tumörer och föreligger redan i tidiga potentiella förstadiet till

melanom. Dessutom förekommer sällsynta mutationer i andra gener i speciella former av melanom.

Denna etablerade modell för tumörprogression har dock på senare tid ifrågasatts och kompletterats med en alternativ modell, där melanom utvecklas ur melanocytära stamceller. Stamceller är icke-specialiserade celler som har en förmåga att utvecklas vidare till flera olika cell typer. Dessa melanocytära stamceller kan sedan omvandlas till så kallade melanomstamceller eller melanom-initierande celler (4). Denna alternativa utvecklingsväg kan förklara det faktum att en andel hudmelanom uppstår i tidigare till synes normal hud, utan att de föregåtts av en pigmenterad hudförändring.

Nevi och nevusgener

Förekomst av, och antalet, nevi är en riskfaktor för melanom. Uppkomst av nevi stimuleras av UV-strålning, och under senare år har studier fokuserat på genetiska faktorer som bidrar till nevusutveckling. Vid så kallade genome-wide association-studier (GWAS) analyseras genetiska varianter spridda över hela arvsmassan för association till specifika egenskaper eller sjukdomar. I två oberoende GWAS visade genetiska varianter i generna MTAP på kromosom 9p21 och PLA2G6 på kromosom 22q13 association med antal nevi och melanomrisk. När associationen mellan melanomrisk och dessa gener kontrollerades för antal nevi försvann association till melanomrisk, vilket antyder att dessa gener främst är nevusgener (5, 6).

En GWAS på nevusantal hos unga australiensiska tvillingar visade en association mellan genvarianter i IRF4 genen och nevus-antal som varierade med ålder. Denna association kunde verifieras i en oberoende population från England (7). Genetiska varianter i MTAP, PLA2G6 och IRF4 visade också association till olika nevus-egenskaper (totalt antal nevus, antal stora nevus, atypiska nevus) i en stor fall-kontrollstudie från England (8).

Dysplastiska nevi

Dysplastiska nevi (DN) är godartade, pigmenterade hudförändringar med definierade kliniska, dermatoskopiska (undersökning av pigmentmönster och andra strukturer under hudytan) och mikroskopiska karakteristika. Dessa beskrevs (under olika benämningar) 1977-78 av både Lynch och medarbetare och Clark och medarbetare hos familjer med ökad melanomrisk (9, 10). Biologiskt och morfologiskt utgör de ett mellanting mellan normala nevi och melanom. DN förekommer hos cirka 10 % av individerna i normalbefolkningen. Kliniskt ter sig DN som stora, oregelbundna pigmentförändringar. Biologiskt har rapporterats att DN innehåller ökad mängd av det röd/gula pigmentet feomelanin, vilket är mindre skyddande mot UV-strålning jämfört med det mörkare brun/svarta pigmentet eumelanin. Detta kan leda till en ökad bildning av fria syre-radikaler i DN, vilket i sin tur kan resultera i DNA-skador som kan bidra till tumörprogression. Defekt reparationsförmåga av UV-inducerade DNA skador har dessutom rapporterats hos patienter med DN.

Kliniskt kan DN definierats med ABCDE kriterierna:

- A – asymmetri (Asymmetry)
- B – oregelbundenhet (Border irregularity)
- C – färgvariation (Color variegation)
- D – diameter >5mm (Diameter)
- E - utveckling (Evolution)

Det är viktigt att vara medveten om att ABCDE kriterier inte skiljer ut DN från tidiga melanom med en horisontell växtfas. Det är därför svårt eller omöjligt att särskilja DN från tidiga melanom baserat på kliniska karaktäristika. Hos tränade undersökare har användandet av dermatoskopi rapporterats att hjälpa till att särskilja melanom från andra hudförändringar, såsom DN, och öka den diagnostiska säkerheten (specificitet och sensitivitet) från 60 till över 90 % (11, 12). Det är viktigt att frikostigt ta bort suspekta DN för att särskilja dem från tidiga melanom. Histopatologiska kriterier för DN debatteras fortfarande men systematiska studier talar för att tillämpning av ett fåtal specifika kriterier kan ge en säker och reproducerbar diagnos av DN. Nya tekniker som t ex. konfokal mikroskopi och datoriserad analys av digitala bilder kan i framtiden ge en säkrare diagnostik av DN.

Ovanliga former av melanomförstadier

DN förekommer mest på intermittent solbestrålad hud (hud som ibland utsätts för solen), men är ytterst sällan förekommande på kroniskt solpåverkad hud, till exempel i ansiktet. Där förekommer däremot, huvudsakligen hos äldre personer med kroniskt sollskadad hud andra oregelbundna pigmentförändringar, benämnda *lentigo maligna*. Även dessa utgör förstadier som ibland kan vidareutvecklas till invasiva melanom, så kallade *lentigo maligna melanom*, vilka skiljer sig histopatologiskt och även biologiskt från vanliga SSM, bland annat innehåller en del av dessa mutationer i onkgenen CKIT.

Andra mera ovanliga och speciella former av förstadier inkluderar stora kongenitala nevi, ibland kallade baddräktsnevi, Spitz nevi som kan utvecklas till så kallade Spitzoida melanom samt blå nevi ur vilka maligna blå nevi kan uppstå. Samtliga dessa mera sällsynta typer av melanom skiljer sig kliniskt och molekylärt från SSM. I ungefär 15 % av alla Spitz nevi finns aktiverande mutationer i genen HRAS. Vissa studier visar också HRAS mutationer i atypiska spitzoida nevus (14 % i en studie) och hos "Spitz tumor of unknown malignant potential" men intressant nog inga mutationer hos spitzoida melanom. När det gäller blå nevi är det istället vanligt med mutationer i generna GNAQ/ GNA11, som orsakar en konstant aktivering av dessa gener. En studie visade att 83 % av alla blå nevus har mutationer i GNAQ. GNAQ/GNA11 mutationer är även vanliga i ögonmelanom (46 %) (13).

Familjärt melanom – dysplastiskt nevussyndrom

De familjer med stort antal DN och ökad risk för hudmelanom som beskrevs parallellt av Clark och Lynch fick benämningarna "Dysplastic Nevus Syndrome" respektive "Familial Atypical Mole Melanoma Syndrome". Initialt uppfattade man att DN hos dessa familjer utgjorde förstadier till melanom, men man har senare funnit att förekomst av DN varierar betydligt mellan medlemmar i olika familjer med ärftligt melanom. Förekomst av DN

nedärvs inte heller tillsammans med melanomförekomst, och det har på senare tid visats att uppkomst av nevi och DN påverkas av separata genetiska faktorer (se ovan). Man undviker därför idag den oklara termen ”dysplastiskt nevuussyndrom” och talar istället endast om familjer med hereditärt eller familjärt melanom. Dessa definieras numera av släkter där melanom förekommer hos minst tre biologiska släktingar, eller hos minst två förstagsläktingar. Dessa familjer med hereditärt melanom studeras intensivt inom melanomgenetik-konsortiet GenoMEL (www.genomel.org) Globalt har man funnit att 20-40 % av familjer med hereditärt melanom bär på nedärvda förändringar i tumörsuppressorgenen *CDKN2A*, dessutom har man i ett litet antal familjer internationellt funnit nedärvda *CDK4* mutationer. I Sverige finns bland gentestade melanomfamiljer, varav de flesta har 2 verifierade fall av melanom, en liten andel mutationspositiva familjer (< 8 %), varav majoriteten bär på samma svenska s.k. founder-mutation (p.112Argdup,) som är associerad med både melanom och pancreascancer. Denna founder-mutation har bedömts vara av gammalt ursprung men har aldrig identifierats utanför Sverige (14). DN status varierar hos de svenska familjer och DN fenotyp saknas hos många familjer. Detta innebär att familjer som uppvisar de ovanstående kriterierna bör analyseras, släkträd upprättas och medlemmar erbjudas råd om primär prevention, huduppföljning på specialiserad mottagning samt genetisk testning av *CDKN2A*-genen. Familjemedlemmar bör oavsett DN-status erbjudas uppföljning och genetisk rådgivning, inklusive gentestning.

Rekommendation från UV-rådet

När det gäller sekundär prevention av förstadiet till pigmenterade tumörer är det viktigt att sjukvården är lätt tillgänglig för att ta hand om dessa då det ofta krävs specialister för att diagnostisera dem. Därför skulle tillgängligheten behöva öka för denna typ av vård. För att etablera en kontakt med sjukvården föreslår rådet att frågan tas upp i Svenska Melanomstudiegruppen med önskemål om en dialog om hur frågan bäst ska drivas vidare.

Referenser

1. Elder, D.E. Dysplastic naevi: an update. *Histopathology*, **56**, 112-20.
2. Friedman, R.J., Farber, M.J., Warycha, M.A., Papathasis, N., Miller, M.K. and Heilman, E.R. (2009) The "dysplastic" nevus. *Clin Dermatol*, **27**, 103-15.
3. Omholt, K., Platz, A., Kanter, L., Ringborg, U. and Hansson, J. (2003) NRAS and BRAF mutations arise early during melanoma pathogenesis and are preserved throughout tumor progression. *Clin Cancer Res*, **9**, 6483-8.
4. Zabierowski, S.E. and Herlyn, M. (2008) Melanoma stem cells: the dark seed of melanoma. *J Clin Oncol*, **26**, 2890-4.
5. Bishop, D.T., Demenais, F., Iles, M.M., Harland, M., Taylor, J.C., Corda, E., Randerson-Moor, J., Aitken, J.F., Avril, M.F., Azizi, E. *et al.* (2009) Genome-wide association study identifies three loci associated with melanoma risk. *Nat Genet*, **41**, 920-5.
6. Falchi, M., Bataille, V., Hayward, N.K., Duffy, D.L., Bishop, J.A., Pastinen, T., Cervino, A., Zhao, Z.Z., Deloukas, P., Soranzo, N. *et al.* (2009) Genome-wide association study identifies variants at 9p21

and 22q13 associated with development of cutaneous nevi. *Nat Genet*, **41**, 915-9.

7. Duffy, D.L., Iles, M.M., Glass, D., Zhu, G., Barrett, J.H., Hoiom, V., Zhao, Z.Z., Sturm, R.A., Soranzo, N., Hammond, C. *et al.* IRF4 variants have age-specific effects on nevus count and predispose to melanoma. *Am J Hum Genet*, **87**, 6-16.
8. Newton-Bishop, J.A., Chang, Y.M., Iles, M.M., Taylor, J.C., Bakker, B., Chan, M., Leake, S., Karpavicius, B., Haynes, S., Fitzgibbon, E. *et al.* Melanocytic nevi, nevus genes, and melanoma risk in a large case-control study in the United Kingdom. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, **19**, 2043-54.
9. Clark, W.H., Jr., Reimer, R.R., Greene, M., Ainsworth, A.M. and Mastrangelo, M.J. (1978) Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. 'The B-K mole syndrome'. *Arch Dermatol*, **114**, 732-8.
10. Lynch, H.T., Frichot, B.C., 3rd and Lynch, J.F. (1978) Familial atypical multiple mole-melanoma syndrome. *J Med Genet*, **15**, 352-6.
11. Kittler, H., Pehamberger, H., Wolff, K. and Binder, M. (2002) Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol*, **3**, 159-65.
12. Soyer, H.P., Smolle, J., Leitinger, G., Rieger, E. and Kerl, H. (1995) Diagnostic reliability of dermoscopic criteria for detecting malignant melanoma. *Dermatology*, **190**, 25-30.
13. Van Raamsdonk, C.D., Bezrookove, V., Green, G., Bauer, J., Gaugler, L., O'Brien, J.M., Simpson, E.M., Barsh, G.S. and Bastian, B.C. (2009) Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature*, **457**, 599-602.
14. Hashemi, J., Bendahl, P.O., Sandberg, T., Platz, A., Linder, S., Stierner, U., Olsson, H., Ingvar, C., Hansson, J. and Borg, A. (2001) Haplotype analysis and age estimation of the 113insR CDKN2A founder mutation in Swedish melanoma families. *Genes Chromosomes Cancer*, **31**, 107-16.

Diskussionen om D-vitamin och cancerrisk bör inte sammanblandas med strategier för hudcancerprevention

*Veronica Höiom, Institutionen för onkologi-patologi, Karolinska Institutet
Ulrik Ringborg, Cancercentrum Karolinska, Stockholm*

Under de senaste tio åren har det funnits ett ökat intresse för D-vitaminets roll för människors hälsa. Vitamin D har en rad viktiga biologiska funktioner, det kan t.ex. inhibera celledelning och öka programmerad celledöd in vitro och den aktiva formen av vitamin D kan ha cancerförebyggande effekter. Enligt slutsatser från ett antal studier kan eventuellt ett ökat intag av vitamin D leda till en minskad risk för olika sjukdomar såsom cancer, hjärt-kärlsjukdomar, diabetes och autoimmuna sjukdomar. Dock finns ett flertal vetenskapliga rapporter som presenterar motsägelsefulla resultat och D-vitaminets roll för uppkomst och utveckling av olika sjukdomstillstånd är fortsatt oklar.

I 2009 års rapport gjordes en sammanställning av kunskapsläget baserat på en omfattande analys (1) gjord av en arbetsgrupp bestående av internationella experter koordinerad av WHO:s organisation International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon. Anledning till att D-vitaminfrågan fortfarande är aktuell beror på den fortsatta debatten i svenska media om att låga D-vitaminnivåer relateras med UV-strålningens roll i D-vitaminsyntesen. Av en del forskare och intresseorganisationer har det dessutom föreslagits att D-vitaminnivåerna bör ökas genom ökad UV-strålning trots att UV-strålning bevisligen kan kopplas till utveckling av hudcancer, som i nuläget är den tumörform som ökar snabbast i vårt land.

Nyligen publicerades även en rapport från Institute of Medicine (IOM) som fått i uppdrag av de amerikanska och kanadensiska regeringarna att bedöma aktuella data på sambandet mellan olika hälsotillstånd och kalcium/ vitamin D-nivåer (2). I rapporten från IOM fann man starka bevis för att D-vitaminstatus är avgörande för god benhälsa men inte för andra sjukdomstillstånd. Studier som visade på hälsofördelar utöver god benhälsa tillhandahöll ofta blandade och föga övertygande resultat och ansågs av kommittén ej vara tillförlitliga. Det har också publicerats motsägelsefulla uppgifter om hur mycket vitamin D som behövs för att uppnå hälsofördelar. I rapporten från IOM ansågs att en serumkoncentrationsnivå av 25-hydroxy vitamin D på 40-50 nmol/L var tillräcklig för att uppnå de hälsofördelar som finns, vilket är betydligt lägre än vad många tidigare studier antytt. Med den nivån hade de flesta av den studerade befolkningen i USA och Kanada en tillräcklig mängd 25-hydroxivitamin D. Data som framkommit tyder dessutom på att alltför höga doser av D-vitamin kan vara skadligt och långtidseffekter från en generell ökning av D-vitamintag är idag inte kända. Det har också publicerats en stor mängd vetenskapliga artiklar och metaanalyser i området. En metaanalys av 35 oberoende studier publicerade fram till 2009 påvisade en association mellan låga serumnivåer av 25-hydroxivitamin D och kolorektalcancer och kolorektala adenom men ej för bröst- eller prostatacancer (3).

Då den aktiva formen av vitamin D har ett stort antal biologiska effekter bör supplementering ske kontrollerat med korrekt dosstorlek, dosschema etc. Detta är inte möjligt genom ökad UV-strålning då det bland annat är oklart vilka doser som effektivt ökar D vitaminproduktion utan att ge en ökad risk för hudcancer och variationen mellan individer är stor beroende på individens hudtyp, ålder, BMI etc. UV-ljus bryter dessutom ner D-vitamin. I nylig tillkommen litteratur finns inget som ändrar de slutsatser som redovisades i föregående rapport och frågan huruvida låga D-vitaminnivåer är en riskfaktor för vissa cancerformer kvarstår. För att klargöra detta krävs mer forskning avseende incidens och mortalitet avseende specifika cancerrelaterade sjukdomstillstånd. Vissa studier talar för att vitamin D skulle kunna ha mer effekt på progression av cancersjukdom än incidens.

Genomgång av aktuell forskning ger i nuläget inget stöd för att låga D-vitaminnivåer utgör en ökad risk för utveckling av cancer (4). Att UV-strålning är den mest betydelsefulla riskfaktorn för utveckling av hudcancer, som fortsatt ökar mer än någon annan cancerform i Sverige, kan däremot anses vara klarlagt. Baserat på nuvarande kunskapsläge avseende D-vitaminnivåer är slutsatsen fortfarande att D-vitaminfrågan inte bör påverka aktuella preventiva strategier avseende hudcancer.

Rekommendation från UV-rådet

Rådet anser att D-vitaminfrågan inte bör påverka aktuella strategier gällande preventivt arbete inom hudcancer.

Referenser

1. Vitamin D and Cancer, IARC Working Group Reports, 2008
2. Dietary reference intakes for Calcium and Vitamin D, Institute of Medicine, 2010
3. 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*. 2010; 128 (6): 1414-24.
4. Manson JE, Mayne ST, Clinton SK. Vitamin D and prevention of cancer - ready for prime time? *N Engl J Med*. 2011 Mar 23 [Epub ahead of print]

Uppföljande konferens om biologiska effekter av UVA och UVB-strålning

Strålsäkerhetsmyndigheten kommer att stödja en uppföljande konferens till den som hölls på Karolinska Institutet 2007 och som framförallt belyste biologiska effekter av UVA- och UVB-strålning. Konferensen som bör hållas under våren 2012 skall behandla UV-våglängdens betydelse för cellulära skador och därmed ge en biologisk grund för utveckling av preventiva strategier inom hudcancer-området. UV-strålning är den dominerande riskfaktor för utveckling av hudcancer, som fortsätter att visa ökande incidenssiffror. Syftet är att presentera och diskutera aktuell forskning inom området samt identifiera områden med kunskapsluckor och som kräver speciellt intresse. Genom att belysa det rådande kunskapsläget har man möjlighet att ge en biologisk bas för rekommendationer gällande satsningar på framtida forskningsområden och för allmänna hälsorekommendationer.

2011:14

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 250 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