



SSI report

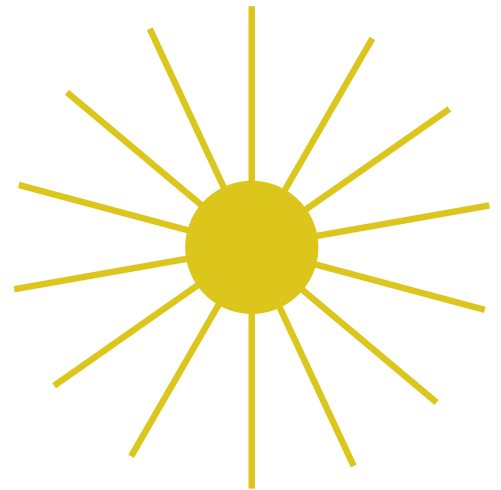
# SSI Rapport

## 2005:10

Rapport från Statens strålskyddsinstitut  
tillgänglig i sin helhet via [www.ssi.se](http://www.ssi.se)

### *Rapporter från SSI:s vetenskapliga råd om ultraviolett strålning*

*2002, 2003 och 2004*



*Statens strålskyddsinstitut*  
Swedish Radiation Protection Authority

# SSI:s verksamhetssymboler



## UV, sol och optisk strålning

Ultraviolet (UV) strålning från solen och solarier kan ge både lång- och kortsiktiga skador. Även annan optisk strålning, främst från lasrar, kan vara skadlig. Vi ger råd och information.



## Solarier

Risken med att sola i solarium är sannolikt densamma som att sola i naturlig sol. SSI har därför tagit fram föreskrifter som även innehåller råd för den som solar i solarium.



## Radon

i inomhusluft står för den största andelen av den totala stråldosen till befolkningen i Sverige. Vi arbetar med riskbedömning, mätteknik och rådgivning till andra myndigheter.



## Sjukvård

står för den näst största andelen av den totala stråldosen till befolkningen. Genom föreskrifter och tillsyn strävar SSI efter att minska stråldosema för personal och patienter.



## Strålning inom industri och forskning

Enligt strålskyddslagen krävs tillstånd för verksamhet med joniserande strålning. SSI ger ut föreskrifter och kontrollerar att de efterlevs, gör inspektioner, utredningar och kan stoppa farlig verksamhet.



## Kärnkraft

SSI ställer krav på kärnkraftverken att strålskyddet för allmänhet, personal och miljö ska vara bra och kontrollerar fortlöpande att kraven uppfylls.



## Avfall

SSI arbetar för att allt radioaktivt avfall tas omhand på ett från strålskyddssynpunkt säkert sätt.



## Mobiltelefoni

Mobiltelefoner och basstationer avger elektromagnetiska fält. SSI följer utveckling och forskning för mobiltelefoni och dess eventuella hälsorisker.



## Transporter

SSI verkar nationellt och internationellt för att radioaktiva preparat inom sjukvården, strålkällor inom industrin och utbränt kärnbränsle ska transporteras på ett säkert sätt.



## Miljö

Säker strålmiljö är ett av de 15 miljömål som riksdagen beslutat om för att uppnå en ekologiskt hållbar utveckling i samhället. SSI ansvarar för att detta mål uppnås.



## Biobränsle

från träd som innehåller cesium, till exempel från Tjernobylolyckan, är ett problem som SSI idag forskar kring.



## Kosmisk strålning

Flygpersonal kan i sitt arbete utsättas för höga nivåer av kosmisk strålning. SSI deltar i ett internationellt samarbete för att kartlägga stråldosema till denna yrkesgrupp.



## Elektriska och magnetiska fält

SSI arbetar med risker av elektromagnetiska fält och vidtar åtgärder om risker identifieras.



## Beredskap

SSI har dygnet-runt-beredskap för att skydda människor och miljö från konsekvenser av kärnenergiolyckor och andra strålningsolyckor.



## SSI Utbildning

ska bidra till att tillgodose det utbildningsbehov som finns på strålskyddsområdet. Verksamheten finansieras genom kursavgifter.

**FÖRFATTARE/ AUTHOR:** SSI:s vetenskapliga råd om ultraviolett strålning / SSI's Independent Expert Group on Ultraviolet Radiation.

**AVDELNING/ DEPARTMENT:** Avdelningen för beredskap och miljöövervakning / Department of Environmental & Emergency Assessment.

**TITEL/TITLE:** Rapporter från SSI:s vetenskapliga råd om ultraviolett strålning, 2002, 2003 och 2004 / Reports from SSI's Independent Expert Group on Ultraviolet Radiation, 2002, 2003 and 2004.

**SAMMANFATTNING:** Denna publikation består av tre årsrapporter från SSI:s vetenskapliga råd för frågor om ultraviolett strålning. Syftet med rapporterna är att kartlägga det aktuella kunskapsläget inom olika områden som är av betydelse för förebyggande av hudcancer.

**Del 1:** epidemiologi, mätningar av stratosfärsikt ozon och naturligt förekommande UV-strålning, cellulära och molekylära effekter, primär prevention, solarier, sekundär prevention, prevention mot ögonskador.

**Del 2:** epidemiologi, sjukvårdskostnader, primär prevention, yrkesexponering, betydelsen av tidig diagnos, biologiska effekter av olika våglängder, DNA-skador som markör för exponering, P53-genen som markör för exponering, katarakter.

**Del 3:** epidemiologi, skivepitelcancer och yrke, DNA-skador som markör för exponering, biologiska effekter av olika våglängder, hudcancerprevention och rådgivning, solskyddsmedel, sekundärprevention, sjukvårdskostnader, projektbeskrivning avseende kartläggning av nationella resurser för primär prevention.

**SUMMARY:** This publication consists of three annual reports from SSI's Expert Group on Ultraviolet Radiation. The purpose of the reports is to summarize the knowledge in different fields that are of importance for skin cancer prevention.

**Part 1:** epidemiology, measurements of stratospheric ozone and naturally occurring UV radiation, cellular and molecular effects, primary prevention, sun beds, secondary prevention, prevention of eye damage.

**Part 2:** epidemiology, health care costs, primary prevention, occupational exposure, the significance of an early diagnosis, biological effects of different wavelengths, DNA-damage as a marker for exposure, the P53 gene as a marker for exposure, cataracts.

**Part 3:** epidemiology, squamous cell carcinoma and occupation, DNA-damage as a marker for exposure, biological effects of different wavelengths, skin cancer prevention and advice, sunscreens, secondary prevention, health care costs, project description concerning resources designated for primary prevention.

**SSI rapport: 2005:10**

**juni 2005**

**ISSN 0282-4434**

*The conclusions and viewpoints presented in the report are those of the authors and do not necessarily coincide with those of the SSI.*

Författarna svarar själva för innehållet i rapporten.



Statens strålskyddsinstitut  
Swedish Radiation Protection Authority



# Innehållsförteckning

Del 1. Rapport avseende verksamhetsåret 2002 från Statens strålskyddsinstitutets (SSI) vetenskapliga råd för UV-frågor .....	7
Epidemiologiska basdata.....	8
Bakgrund.....	8
Incidens .....	8
Dödlighet.....	8
Överlevnad.....	9
Referenser .....	9
Mätning av stratosfäriskt ozon och naturlig UV-strålning.....	11
Kunskapsläget för ozonskiktet och UV-strålningen.....	11
Internationell och nationell forskning kring mätning av ozon och UV.....	12
Referenser .....	13
Fakta.....	14
Cellulära och Molekylära Effekter av UV-strålning.....	14
UV-strålning är cancerframkallande .....	14
UV-strålning framkallar mutationer.....	15
UV-strålning påverkar immunsystemet och cellulär genaktivitet.....	15
Experimentella djurmodeller och UV-strålningens aktionsspektra.....	16
Forskningsbehov .....	17
Sammanfattning .....	17
Referenser .....	17
Primärprevention: strategier & projekt, effektmål .....	18
Beteendevetenskapliga modeller.....	19
”Theory of reasoned action” and ”Theory of planned behaviour” .....	20
”The transtheoretical model of behaviour change” .....	20
”Optimism bias” .....	21
Prevalens av UV-relaterade beteenden .....	21
Solning .....	21
Utomhusaktiviteter som medför solexponering .....	23
”Solsemestrar” .....	23

Solarieanvändning.....	24
Skyddsbeetende relaterat till UV-strålning.....	25
Brännskador.....	25
Sammanfattning.....	26
Referenser.....	26
Solskyddsmedel.....	28
Bakgrund.....	28
Allmänt om solskyddsmedel.....	29
Solskyddsmedel och hudcancer.....	29
Eventuella orsaker till solskyddsmedlens tveksamma melanomskydd.....	30
Slutsats och rekommendationer.....	30
Referenser.....	30
Solarier.....	32
Bakgrund.....	32
Solarier.....	32
Exponering i solarier.....	33
Solarier och hudcancer.....	33
Medicinska solarier.....	33
Kosmetiska solarier.....	34
Sammanfattning.....	34
Referenser.....	34
Sekundär prevention av hudcancer.....	36
Inledning.....	36
Strategier för sekundär prevention.....	37
Internationella erfarenheter.....	37
Sekundärprevention riktad till allmänheten.....	37
Sekundärprevention riktad till högriskgrupper.....	37
Exempel på svenska aktiviteter.....	38
Effekter.....	39
Slutsatser.....	39
Referenser.....	40
Prevention mot ögonskador.....	41

Epidemiologi.....	41
Basal forskning av betydelse för primär och sekundär prevention .....	42
Primär och sekundär prevention, evidensbaserade program.....	42
Strategi för att få ut budskap .....	43
Referenser .....	43
Del 2. Rapport avseende verksamhetsåret 2003 från Statens strålskyddsinstitut (SSI) vetenskapliga råd för UV-frågor .....	45
Epidemiologiska basdata.....	46
Bakgrund.....	46
Incidens .....	46
Dödlighet.....	46
Överlevnad .....	47
Rekommendation från UV-rådet.....	47
Referenser .....	47
Sjukvårdskostnader orsakade av hudcancer.....	49
Rekommendation från UV-rådet.....	50
Hudcancerprevention och rådgivning för att förebygga hudcancer .....	50
Rekommendation från UV-rådet.....	51
Skivepitelcancer i huden i relation till yrke .....	51
Rekommendation från UV-rådet.....	52
Sekundär prevention av malignt hudmelanom.....	52
Inledning .....	52
Strategier för sekundär prevention .....	52
Internationella erfarenheter .....	53
Sekundärprevention riktad till allmänheten .....	53
Sekundärprevention riktad till högriskgrupper .....	53
Exempel på Svenska aktiviteter .....	54
Effekter.....	55
Slutsatser .....	55
Rekommendation från UV-rådet.....	55
Referenser .....	56
Cellulära och Molekylära Effekter av UV-strålning.....	57

UV-strålning är cancerframkallande.....	57
UV-strålning framkallar mutationer.....	58
UV-strålning påverkar immunsystemet och cellulär genaktivitet.....	58
Experimentella djurmodeller och UV-strålningens aktionsspektra.....	59
Forskningsbehov .....	59
Sammanfattning .....	60
Rekommendation från UV-rådet.....	60
Referenser .....	60
Användning av DNA-skador av UV-ljus som surrogatmarkör för exponering .....	62
Bakgrund.....	62
Metoder .....	62
Resultat.....	63
Slutsatser och framtida utveckling.....	64
Referenser .....	65
Uttryck och mutationer i p53 genen som markör för UV-exposition .....	68
Referenser .....	68
Betydelsen av ultraviolet strålning för kataraktsjuklighet i Sverige .....	69
Rekommendation från UV-rådet.....	71
Referenser .....	71
Övrigt .....	72
Del 3. Rapport avseende verksamhetsåret 2004 från Statens strålskyddsinstitut (SSI) vetenskapliga råd för UV-frågor .....	74
Epidemiologiska basdata 2004.....	75
Bakgrund.....	75
Incidens .....	75
Dödlighet.....	75
Överlevnad .....	76
Rekommendation från UV-rådet.....	76
Referenser .....	76
Skivepitelcancer och yrke .....	78
Rekommendation från UV-rådet.....	78
Litteratur.....	78



Användning av DNA-skador av UV-ljus som surrogatmarkör för exponering .....	79
Bakgrund .....	79
Metoder .....	79
Resultat.....	80
Slutsatser och framtida utveckling .....	82
Referenser .....	82
Cellulära och Molekylära Effekter av UV-strålning.....	85
UV-strålning är cancerframkallande .....	85
UV-strålning framkallar mutationer.....	86
UV-strålning påverkar immunsystemet och cellulär genaktivitet.....	86
Experimentella djurmodeller och UV-strålningens aktionsspektra.....	87
Forskningsbehov .....	88
Rekommendation från UV-rådet.....	88
Referenser .....	89
Hudcancerprevention och rådgivning för att förebygga hudcancer .....	90
Rekommendation från UV-rådet.....	92
Solskyddsmedel .....	92
Bakgrund .....	92
Allmänt om solskyddsmedel.....	92
Solskyddsmedel och hudcancer .....	93
Eventuella orsaker till solskyddsmedlens tveksamma melanomskydd.....	94
Nya trender.....	94
Slutsats och rekommendationer .....	94
Referenser .....	95
Sekundär prevention av malignt hudmelanom.....	96
Inledning .....	96
Strategier för sekundär prevention .....	97
Internationella erfarenheter .....	97
Sekundärprevention riktad till allmänheten .....	97
Sekundärprevention riktad till högriskgrupper .....	98
Exempel på svenska aktiviteter .....	99
Effekter.....	99

Slutsatser .....	100
Rekommendationer för UV-rådet .....	100
Referenser .....	100
Screening för malignt hudmelanom .....	102
Förekomst och dödlighet .....	102
Screeningmetoder och vetenskapligt underlag .....	102
Rekommendation från UV-rådet .....	102
Rapport rörande direkta sjukvårdskostnader i Sverige relaterade till basalcellscancer, aktiniska keratoser och skivepitelcancer .....	103
Genomförande: .....	103
Förslag till projektplan för kartläggning av resurser i Sverige som avsätts för primär hudcancerprevention. ....	104
Inledning .....	104
Syfte .....	104
Vem bedriver hudcancerprevention? .....	104
Metod .....	105
Sammanfattning av metod .....	107
Rekommendation från UV-rådet .....	107

## Del 1. Rapport avseende verksamhetsåret 2002 från Statens strålskyddsinstitutets (SSI) vetenskapliga råd för UV-frågor

SSI:s vetenskapliga UV-råd skall ge generaldirektören råd om det vetenskapliga underlaget beträffande sambandet UV-strålning och biologiska effekter. Det skall också ge vägledning inför ställningstagande i frågor av policykaraktär där en vetenskaplig prövning av olika uppfattningar eller ståndpunkter är nödvändig. Rådet har följande ledamöter: docent Harry Beitner, docent Yvonne Brandberg, meteorolog Weine Josefsson, professor Olle Larkö, professor Ulrik Ringborg (ordförande), professor Inger Rosdahl, professor Per Söderberg, professor Rune Toftgård, docent Henrik Ullén och docent Johan Westerdahl. Till rådet har adjungerats myndighetsspecialist Lars-Erik Paulsson.

De tre dominerande formerna av hudcancer är malignt melanom, skivepitelcancer och basalcellscancer. Både ur ett nationellt och internationellt perspektiv ökar dessa tumörformer. Gemensamt för alla tre formerna är att ökningen sammanhänger med exposition av solens UV-strålning, som bedöms vara den mest betydelsefulla yttre riskfaktorn. Av detta följer att modifiering av UV-exposition, exempelvis genom ändrade solvanor, bör kunna leda till en minskning av förekomsten av hudcancer. Förebyggande insatser som leder till minskad UV-exposition är en form av primär prevention, som bedöms vara ett betydelsefullt sätt att motverka uppkomsten av alla tre formerna av hudcancer.

Ett annat gemensamt drag hos dessa tre tumörformer är nyttan av tidig diagnostik. Ett tidigt avlägsnande av en hudcancer innebär mindre sjukvårdsinsatser och, för framför allt malignt melanom, minskad risk för tumörspridning. Tumörutvecklingen sker ofta via förstadier och ökad kunskap om dessa leder till möjligheter att avlägsna förstadier innan dessa har hunnit bli elakartade tumörer. Denna form av tidigdiagnostik gränsar till den primära preventionen.

Av de tre formerna hudcancer är det i första hand malignt melanom som kan förorsaka död i sjukdomen. Ett väsentligt mål med förebyggande insatser är därför att minska dödligheten. För alla tre formerna kan insjuknande förorsaka betydande besvär för patienten. På grund av den rikliga förekomsten av maligna hudtumörer är sjukvårdskostnader betydande. Därför är mål för förebyggande insatser också minskad morbiditet och sjukvårdskostnader. Förutom hudcancer orsakar solens UV-strålning betydande problem i form av ögonskador.

Senare årens forskning har starkt bidragit till kunskapsutvecklingen för förståelse av utveckling av maligna hudtumörer och riskfaktorer. Samtidigt utvecklas kunskaper inom det beteendevetenskapliga området. Sammantaget skapar detta nya möjligheter att bygga upp förebyggande strategier. Detta dokument syftar till att kartlägga aktuellt kunskapsläge inom några områden av betydelse för utveckling av förebyggande verksamhet: epidemiologi; mätning av stratosfäriskt ozon och naturlig UV-strålning; cellulära molekylära effekter av UV-strålning; primär prevention: strategier och projekt, effektmål; solskyddsmedel; solarier; sekundär prevention av hudcancer; och prevention mot ögonskador.

# Epidemiologiska basdata

Henrik Ullén

## Bakgrund

Samtliga tre hudcancerformer har ett samband med utsatthet för solens ultravioletta strålning. Riskfaktorsambandet har bedömts svara för ca 80 – 90 % av malignt hudmelanom, basalcellscancer respektive skivepitelcancer i huden (1). Icke-melanotisk hudcancer har starkast samband med kronisk solexposition medan risken för hudmelanom har visats öka med antalet intermittenta UV-exponeringar där framförallt akuta solbrännskador har varit lättast att epidemiologiskt mäta (2,3). I flera studier har påvisats att intermittenta solbrännskador som inträffat under uppväxtåren skulle innebära en större risk för utvecklandet av hudmelanom än sådana skador under vuxenlivet (4). En svensk studie har dock visat att solbrännskador efter 19 års ålder innebär en riskökning för hudmelanom (5).

## Incidens

Till det svenska cancerregistret anmäldes år 2000 totalt 45482 nya fall av cancersjukdom (6). Av dessa utgör hudmelanom (1616 fall) tillsammans med skivepitelcancer i huden (2934 fall) hela 10 %. I Sverige har en kraftig ökning av antalet nya fall av hudmelanom på mellan 5 och 6 % per år noterats under flera decennier. Denna ökningstakt har sedan mitten av 90-talet avtagit och ligger nu på ca 2,5 % per år för män och 2,2 % för kvinnor. Ingen större könsskillnad föreligger i antalet hudmelanom (797 män resp. 819 kvinnor år 2000) (6). Under 1990-talet har incidensen bland män i Stockholm-Gotland regionen planat av. Någon sådan säker trend sågs inte för kvinnor i samma region eller för män och kvinnor bosatta i övriga delar av Sverige enligt en nyligen publicerad studie (7).

Även skivepitelcancer i huden har ökat kraftigt under decennierna före millennieskiftet med en genomsnittlig årlig ökning bland män på 3,9 % respektive 4,0 % bland kvinnor (6). Fler män (1779 fall) diagnosticeras med skivepitelcancer i huden jämfört med kvinnor (1155 fall). Skivepitelcancer i huden ökar således nu snabbare än hudmelanom och sannolikt ökar också basalcellscancer, även om den sistnämnda sjukdomen ej registrerats i Cancerregistret förrän från och med 2002 (8,9). En skattad storlek av antalet årliga nya fall av basalcellscancer hamnar på över 20-25.000.

Icke-melanotisk hudcancer förekommer framför allt hos äldre individer, medan hudmelanom har en medianålder för insjuknande runt 55 år och således även förekommer hos unga vuxna. Hudmelanom är relativt ovanligt hos barn och ungdomar men ökar också i dessa åldersgrupper enligt en svensk studie (10).

Den ovan relaterade tidstrenden vad beträffar incidenstalen för hudmelanom har inte kunnat sättas i samband med ändrade diagnostiska kriterier, utan tolkas som en reell ökning (11). Den minskade ökningstakten av hudmelanom som ägt rum i Sverige under 90-talet har även visats i studier i Skottland, Kanada och Australien. Den största ökningen av nya hudmelanom föreligger bland tunna melanom med god prognos, men även en ökning av tjocka hudmelanom har rapporterats (12).

## Dödlighet

Dödligheten i hudmelanom i Sverige har ökat fram till mitten av åttiotalet och legat på en nivå något under incidensökningstakten. Under perioden 1953 – 1987 ökade den årliga

dödligheten i hudmelanom med 4,7 % bland män och med 3,7 % bland kvinnor (13). Motsvarande ökning av dödligheten bland både män och kvinnor under perioden 1970 - 1990 är rapporterad från länderna inom den Europeiska gemenskapen (14). Även dödligheten bland unga vuxna (20 - 44 år) i Europa ökade fram till 1980-talet (15). Liknande dödlighetstrender bland unga vuxna har rapporterats från USA och Australien (16). Nu förefaller den totala melanomrelaterade dödlighetstalen minska i såväl Australien som i USA (17,18).

I Sverige började dödligheten i hudmelanom plana av under andra hälften av 80-talet bland män och kvinnor (35 - 65 år) enligt en stor studie av dödlighetstrender i olika cancersjukdomar i Europa (19). I en studie av melanomrelaterad dödlighet i Sverige 1970 - 1996, visade Cohn-Cedermark och medarbetare att bland kvinnor sjönk dödligheten i hudmelanom med i genomsnitt 2,3 % per år under perioden 1987 - 1996, mest tydligt i Stockholm-Gotland regionen (20).

För skivepitelcancer i huden finns få data och sjukdomen drabbar äldre, ofta med flera sjukdomar. Högst 5 % av drabbade individer avlider i sjukdomen. Basalcellscancer leder sällan eller aldrig till en förtida död.

## Överlevnad

Sannolikt tack vare en ökad medvetenhet i befolkningen om betydelsen av förändringar i pigmenterade hudfläckar som tecken på hudcancer samt en motsvarande ökad diagnostisk aktivitet inom läkarkåren, har överlevnaden i hudcancer, särskilt hudmelanom undergått en mycket positiv utveckling under senare år. Allt fler hudmelanom kommer till diagnos medan de fortfarande är små och tunna och dessa har då en för cancer mycket hög andel som är botbara och där således en relativt säker prognos kan lämnas till patienten. Thörn och medarbetare har visat att den relativa 5-årsöverlevnaden vid hudmelanom har stigit från 50 % år 1960 till 80 % 1982 (21). I en svensk studie av överlevnaden bland 5077 melanompatienter under två olika tidsperioder, visade Månsson-Brahme och medarbetare att det förelåg en signifikant ökning av överlevnaden hos patienter med lokaliserad sjukdom. Under tidsperioden 1976 - 1979 var den procentuella andelen 5-årsöverlevande 84 % och under åren 1990 - 1994 hade den ökat till 92 %. Någon motsvarande förbättring av behandlingsresultaten med förlängd överlevnad vid metastatiskt spridd sjukdom till lymfkörtlar respektive inre organ kunde inte noteras (22).

## Referenser

1. English DR, Armstrong BK, Krickler A, Fleming C. Sunlight and cancer. *Cancer Causes Control* 1997;8(3):271-83.
2. Elwood JM, Gallagher RP, Davison J, Hill GB. Sunburn, suntan and the risk of cutaneous malignant melanoma - The Western Canada Melanoma Study. *Br J Cancer* 1985;51(4):543-9.
3. Elwood JM. Melanoma and sun exposure: contrasts between intermittent and chronic exposure. *World J Surg* 1992;16:157-65.
4. Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control* 2001;12(1):69-82.

5. Westerdahl J, Olsson H, Ingvar C. At what age do sunburn episodes play a crucial role for the development of malignant melanoma. *Eur J Cancer* 1994;11(54):1647-54.
6. Cancer incidence in Sweden 2000. Epidemiologiskt centrum, Socialstyrelsen 2002:5.
7. Månsson-Brahme E, Johansson H, Larsson O, Rutqvist LE, Ringborg U. Trends in incidence of cutaneous malignant melanoma in a Swedish Population 1976 – 1994. *Acta Oncol* 2002; 41(2):138-46.
8. Wassberg C, Thörn M, Johansson AM, Bergström R, Berne B, Ringborg U. Increasing incidence rates of squamous cell carcinoma of the skin in Sweden. *Acta Derm Venereol* 2001;81(4):268-72.
9. Dahl E, Åberg M, Rausing A, Rausing EL. Basal cell carcinoma. An epidemiologic study in a defined population. *Cancer* 1992;70(1):104-8.
10. Karlsson P, Boeryd B, Sander B, Westermark B, Rosdahl I. Increasing incidence of cutaneous malignant melanoma in children and adolescents 12 – 19 years of age in Sweden 1973-92. *Acta Derm Venereol* 1998;78(4):289-92.
11. van der Esch EP, Muir CS, Nectoux J, Macfarlane G, Maisonneuve P, Bharucha H et al. Temporal change in diagnostic criteria as a cause of the increase of malignant melanoma over time is unlikely. *Int J Cancer* 1991;47(4):483-9.
12. MacKie RM, Hole D, Hunter JA, Rankin R, Evans A, McLaren K et al. Cutaneous malignant melanoma in Scotland: incidence, survival and mortality, 1979-94. *BMJ* 1997;315(7116):1117-21.
13. Thörn M, Sparén P, Bergström R, Adami H-O. Trends in mortality rates from malignant melanoma in Sweden 1953-1987 and forecasts up to 2007. *Br J Cancer* 1992;66:563-7.
14. Balzi D, Carli P, Geddes M. Malignant melanoma in Europe: changes in mortality rates (1970-90) in European Community countries. *Cancer Causes Control* 1997;8(1):85-92.
15. Franceschi S, Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. Trends in cancer mortality in young adults in Europe, 1955-1989. *Eur J Cancer* 1994;14:2096-118.
16. La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Levi F. Recent declines in worldwide mortality from cutaneous melanoma in youth and middle age. *Int J Cancer* 1999;81(1):62-6.
17. Roush GC, McKay L, Holford TR. A reversal in the long-term increase in deaths attributable to malignant melanoma. *Cancer* 1992; 69:1714-20.
18. Giles GG, Armstrong BK, Burton RC, Staples M, Thursfield VJ. Has mortality from melanoma stopped rising in Australia? Analysis of trends between 1931 and 1994. *Br Med J* 1996;312:1121-5.
19. Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. Cancer mortality in Europe, 1990-1994, and overview of trends from 1955 to 1994. *Eur J Cancer* 1999;35(10):1477-516.

20. Cohn-Cedermark G, Månsson-Brahme E, Rutqvist LE, Larsson O, Johansson H, Ringborg U. Trends in mortality from malignant melanoma in Sweden, 1970-1996. *Cancer* 2000;89(2):348-55.
21. Thörn M, Adami HO, Bergström R, Ringborg U, Krusemo UB. Trends in survival from malignant melanoma: remarkable improvement in 23 years. *J Natl Cancer Inst* 1989;81(8):611-7.
22. Månsson-Brahme E, Johansson H, Singnomklao T, Larsson O, Rutqvist LE, Ringborg U. Time-trends in survival in cutaneous malignant melanoma; a population-based study in Sweden. Manuscript 2002.

## Mätning av stratosfäriskt ozon och naturlig UV-strålning

Weine Josefsson och Lars-Erik Paulsson

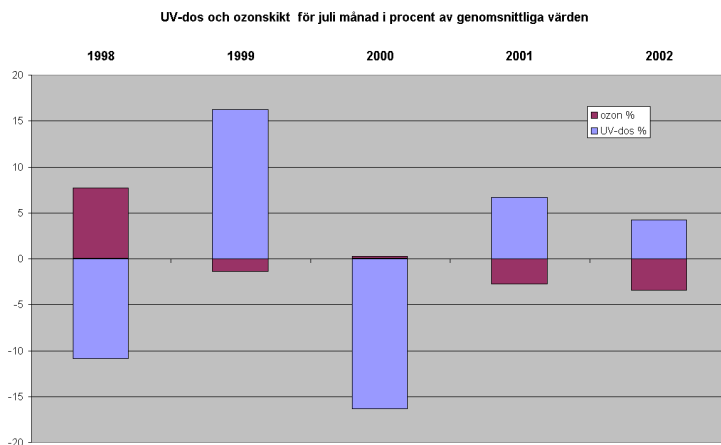
### Kunskapsläget för ozonskiktet och UV-strålningen

Minskningen av det stratosfäriska ozonet och den till detta kopplade ökningen av UV-strålningen är internationella problem. En stor del forskningen och uppföljningen av tillståndet sker via internationellt samarbete. Till exempel ligger mätning av ozonskiktet under WMO som är en underorganisation till UNEP. Frågor kring UV-strålning hanteras av WHO i samarbete med WMO och ICNIRP. Stora forskningsprogram kring ozon och UV drivs av både USA och EU.

Ozonskiktet uppvisar stora naturliga variationer. Omfattningen av de uttunnningar som skett under senare decennier är beroende av årstid och även lokalitet. Om vi utgår från läget några decennier före 1980 så kan följande konstateras. Ozonskiktet under 1990-talet är i genomsnitt oförändrat över tropikerna. På nordliga breddgrader 35-60°N har ozonskiktet minskat med knappt 5 % i genomsnitt över året. På motsvarande sydliga breddgrader är uttunnningen något större än 5 %. För båda hemisfärerna gäller att minskningen är större under vårmånaderna.

De största förändringarna har skett i polarområdena och framförallt över Antarktis. Varje år sedan 1980 har ett ozonhål bildats under våren. Mycket stora mängder av ozon har brutits ner. På vissa nivåer i atmosfären har ozonet utplånats totalt. Även i Arktis är ozonskiktet påverkat. Där uppgår den genomsnittliga reduktionen till ca 7 % för året och till 11 % för våren. Vissa vårmånader har haft en reduktion på drygt 35 % och enskilda dagar 40-45 %.

Det finns en fysikalisk koppling mellan ozonskiktets tjocklek och mängden UVstrålning som når jordytan. Ozonet är inte den enda faktorn som modulerar den inkommande strålningen. Molnighetens betydelse är i detta fallet stor, något som illustreras tydligt i nedanstående figur.



Figur. Procentuell avvikelse från genomsnittliga värden av UV-strålning och ozonskikt för juli månad under åren 1998 – 2002 i Stockholm.

Tyvärr finns det få tillförlitliga och långa mätserier av UV-strålning. Flertalet mätningar av UV startade efter 1990. Några få UV-mätningar finns sedan mitten av 1970-talet och början av 1980-talet. Tyvärr är dessa mätningar behäftade med en tämligen stor osäkerhet. Som påpekades ovan skedde den stora ozonminskningen under denna tidiga period. Man kan via fysikens lagar och modellberäkningar göra trovärdiga uppskattningar av den ökning av UV-strålningen som orsakats av ozonförtunningen.

### Internationell och nationell forskning kring mätning av ozon och UV

Internationella aktiviteter och forskning kring det stratosfäriska ozonet och den naturliga UV-strålningen omfattar en rad olika aktiviteter. De nordiska länderna har gemensamt informationsutbyte kring dessa frågor via den Nordiska Ozon Gruppen (NOG) vilken numera också behandlar frågor om UV. Följande är aktuellt:

- Systematiska och noggranna observationer (ozon, UV, klimat) vilket innebär
  - obrutna observationsserier från mark-, ballong- och satellitbaserade instrument.
  - en viss expansion av UV-mätningar och instrumentutveckling
  - att kvaliteten upprätthålls genom interkomparationer, instrumentkaraktärisering och införande av standardiserade procedurer.
  - att data skickas till och arkiveras vid datacentra.
- Processtudier för att bättre förstå
  - ozonets fotokemi och koppling till atmosfärens dynamik
  - UV-strålningens beroende av bl.a. albedo och aerosoler
  - ozon-klimat interaktioner
- Ökad aktivitet i Arktis för bättre förstå
  - variabilitet och långtidsförändringar av ozonskiktet i Arktis.
  - de faktorer som påverkar UV-strålningen i Arktis.



- variabilitet och långtidsförändringar av UV-strålningen i Arktis.

#### Specifika nationella aktiviteter

- Ta fram nationella data för uppföljning av miljö kvalitetsmålen ”Skyddande ozonskikt” och ”Säker strålmiljö” genom att
  - homogenisera den långa UV-mätserien från Norrköping (SMHI, SSI)
  - fortsätta UV-mätningar i Norrköping och Stockholm (SMHI, SSI)
  - fortsätta ozonmätningar i Norrköping och Vindeln (SMHI, NV)
  - ta fram yttäckande UV-data via STRÅNG-modellberäkningar (SMHI, SSI)
  - bearbeta mätningar från Abisko och Koster (ANS, Gbg. Univ.)
- Studier av fysikalisk exponering vid olika beteenden och aktiviteter, fn. Slutför en studie på förskolebarn.
- Planera för att utveckla metoder för att ta fram relevant beslutsunderlag
  - utvärdera användandet av dosimetrar för undersökningar av UV-exponering (SSI)
  - vidareutveckla modeller för att beräkna UV-doser mot ögon och kropp utifrån befintliga mätningar mot horisontella ytor (SMHI).
  - koppla dessa modeller till realistiska beteenden hos befolkningen för att simulera erhållna doser och ställa dessa i relation till förändringar i beteendet (SMHI).

Beslutsunderlagen skall kunna ge svar på frågor av typen: Hur förändras UV-dosen för en viss grupp i samhället om man ändrar beteendet enligt en viss rekommendation. Till exempel undviker solen timmarna mitt på dagen. Lönar det sig att driva en sådan kampanj?

#### Referenser

1. WHO (2002), Global solar UV index : A practical guide. A joint recommendation of the World Health Organization, World meteorological Organization, United nations Environment Programme, and the International Commission on Non-ionizing Radiation Protection, ISBN 92 4 159007 6.
2. WMO (2002) Executive Summary of the WMO/UNEP Assessment of Ozone Depletion: 2002 (PDF)  
Finns under: <http://www.wmo.ch/web/arep/ozone.html>
3. WMO (2002), Report of the Fifth Meeting of the Ozone Research Managers of the Parties to the Vienna Convention for the Protection of the Ozone Layer (Geneva, 25-27 March 2002) (Report No. 46, with annexes A, B and C), ISBN 92-807-2209-3.

Information om ozonskiktet och UV-strålning (UV-index) finns bl.a. under följande nätsajter.

<http://uvindex.ssi.se/>

[http://www.smhi.se/kund\\_t/ozon/main.htm](http://www.smhi.se/kund_t/ozon/main.htm)

<http://www.who.int/peh-uv/>

## **Fakta**

UV-strålning finns i våglängdsområdet 100-400 nm. Detta indelas i tre band:

UV-A 320-400 nm

UV-B 280-320 nm

UV-C 100-280 nm

I regel betyder en kortare våglängd en större potential för att orsaka skador. Solen sänder ut strålning i alla dessa band men UV-C strålningen absorberas högt upp i jordens atmosfär. Större delen av UV-B strålningen absorberas i ozonskiktet framförallt när solen står lågt. Vid högre solhöjder blir strålningens väg genom atmosfären kortare och därmed kan betydande mängder av strålning nå jordytan. Ett förtunnat ozonskikt innebär ett reducerat skydd. Trots att UV-A strålningen har betydligt mindre potential att orsaka skador så förekommer den i en större mängd än UV-B. Därmed bör dess effekt inte negligeras.

De olika våglängdernas förmåga att orsaka skador beskrivs av aktionsspektra. Det finns aktionsspektra för erytem (solbränna), photokeratitis (snöblindhet), m.m. Ett av dessa har antagits av flera internationella organisationer (CIE, WHO, WMO, ICNIRP) för att beskriva hur effektiv UV-strålningen är att orsaka erytem. När UV-strålning mäts eller beräknas anges dess styrka i tex.  $Wm^{-2}$ . Med utgångspunkt från det antagna erytemaktionsspektrumet kan UV-strålningens solbrännande effekt beräknas. För att slippa hantera decimaler och eventuellt olika enheter föreslogs det vid ett WHO-WMO-ICNIRP-möte 1994 att införa ett så kallat UV-index baserat på den erytemviktade UV-strålningen. Tanken är att underlätta relativa jämförelser av UV-strålningens styrka, genom att alla länder/organisationer använder samma UV-index och en likartad presentation.

UV-index skalan börjar på noll (ingen strålning) och når sina högsta värden (ca. 16) i på höga berg på låga breddgrader. UV-strålning och därmed UV-index är kraftigt solhöjdsberoende. De högsta värdena infaller mitt på dagen, vilket i Sverige ger ett UV-index mellan 6 och 8 på sommaren.

## **Cellulära och Molekylära Effekter av UV-strålning.**

Rune Toftgård och Johan Westerdahl

Solens ultravioletta strålning (UV-strålning) som träffar människor på jordens yta är i våglängdsområdet 290-400 nm där den mer energirika UVB-strålningen ligger i intervallet 290-320 nm och UVA-strålning i intervallet 320-400 nm. UVA-området delas i sin tur ibland upp i UVA2 320-340 nm och UVA1 340-400 nm. Solljuset vi utsätts för består till mer än 90 % av UVA. När UV-strålningen träffar huden överförs energin till olika acceptormolekyler (kromoforer), bl.a. DNA, och på detta sätt utlöses en cellulär påverkan/respons. UVB-strålningen absorberas huvudsakligen i hudens översta skikt (epidermis) medan UVA-strålning kan tränga längre ner.

### **UV-strålning är cancerframkallande**

Den cancerframkallande effekten av solens UV-strålning är väletablerad och det finns god vetenskaplig dokumentation för detta såväl på människa som i experimentella djurmodeller. De tre UV-relaterade hudcancerformerna är melanom som utgår från hudens pigmentproducerande celler samt skivepitelcancer (SCC) och basalcellscancer (BCC)

som båda utgår från hudens epitelceller i epidermis/hårsäckar. Olika människor har olika risk att utveckla hudcancer och det finns sällsynta ärftliga sjukdomar som medför extremt hög risk att få hudcancer. En klar koppling finns också till pigmentering och hudtyp. Nyligen har visats att vissa normalt förekommande varianter av ett protein kallat melancortinreceptorn 1(MCR1) involverat i kontroll av pigmentering är associerade till ökad risk för alla tre hudcancerformerna. Epidemiologiska studier pekar också på att kraftiga sol-exponeringar under barndomen utgör den viktigaste riskfaktorn för melanom och BCC medan ackumulerad solexposition är den viktigaste riskfaktorn för SCC.

Det är alltså klart att UV-strålning är en fullständig carcinogen men när det gäller mekanismerna för detta och betydelsen av olika våglängdsområden finns väsentliga kunskapsluckor.

### **UV-strålning framkallar mutationer**

Arvsmassan, DNA, har förmåga att absorbera energi från UV-strålning och detta kan leda till olika förändringar (addukter) i DNA som om de ej repareras efter celledelning kan orsaka permanenta förändringar i DNA-sekvensen (mutationer). Inte bara punktvisa mutationer utan också större förändringar t.ex deletioner kan uppkomma. Såväl UVB som UVA orsakar mutationer/deletioner men UVB är mycket mer potent och ger också ett annat mönster av mutationer än UVA. Det UVB orsakade mutationsmönstret, kallat UV-signatur, har påvisats bl.a. i tumörsuppressorgen p53 i SCC och BCC. UVA framkallar genetiska skador via generering av reaktiva syreintermediärer men kan även i viss grad ge upphov till samma typ av DNA-addukt som UVB, så kallade cyklobutanpyrimidindimerer (CPD), se nedan.

Nyligen har det påvisats att mutationer i genen B-RAF är mycket vanliga i melanom och förvånande nog även i olika former av nevi (födelsemärken). Typen av mutationer som identifierats är inte av så kallad UV-typ och det är idag okänt vilket agens som orsakar dessa mutationer. En annan slutsats är att enbart mutation i B-RAF inte räcker för att driva utvecklingen till melanom utan att ytterligare mutationer krävs. UV-strålningens roll skulle här kunna vara dels att åstadkomma dessa ytterligare mutationer och dels att ge celler med B-RAF mutation en tillväxtfördel (selektion). Vilken av dessa funktioner av UV-exponering som är viktigast är oklart men att framkallandet av mutationer kan vara centralt visas av att personer med den ovanliga sjukdomen Xeroderma Pigmentosum, som har en defekt förmåga att reparera DNA-skador och därmed får många mutationer, löper en mycket stor risk att få melanom, SCC och BCC om de utsätts för solljus.

### **UV-strålning påverkar immunsystemet och cellulär genaktivitet**

Det är också känt att UV-strålning påverkar immunsystemet och ger en transient immunosuppression. Denna effekt skulle kunna bidra till en ökad cancerrisk genom att immunologisk övervakning (immune surveillance) av potentiella tumörceller minskar. Studier i möss har visat förekomsten av en sådan övervakning medierad via T-celler avseende uppkomst av SCC och epidemiologiska studier av immunosupprimerade patienter visar också på en kraftigt ökad risk för främst SCC och till viss del BCC medan risk för uppkomst av melanom inte förefaller vara märkbart påverkad. Studier i möss har visat att både UVB och UVA har denna effekt och att UVB framförallt blockerar uppkomst av ett immunsvaret medan UVA blockerar aktivering av ett etablerat immunsvaret. Intressant nog visades att behandling med ett enzym som reverserar DNA skador av typen CPD

inhiberade den immunsuppressiva effekten av både UVB och UVA exponering vilket starkt tyder på att även UVA kan ge upphov till CPD samt att just denna typ av DNA-skada är viktig för uppkomst av en immunsuppressiv effekt. Nyligen har också transgena möss som uttrycker det CPD reverserande enzymet (photolyase) genererats och kommer att bli viktiga verktyg för mekanistiska studier. Sammantaget är det fortfarande oklart vilken roll en immunosuppressiv effekt av UV-strålning spelar för uppkomst av hudcancer.

UV-strålning orsakar även stora förändringar i exponerade cellers genaktivitet och detta fenomen kallas ofta UV-respons. Svaret innefattar både cellulära stressreaktioner och potentiellt skyddande respons. De signalkedjor som aktiveras tycks dels bero av UV-inducerade DNA-skador (initieras i cellkärnan) och dels bero på UV påverkan av cellmembranet och de olika receptorproteiner som är lokaliserade dit. I det senare fallet kan överföring av UV-strålningens energi leda till aktivering av tillväxtfaktorreceptorer (tex TNFR1 och EGFR) utan närvaro av ligand. Det är möjligt att denna typ av effekter främst spelar en roll för en promotiv verkan av UV-strålning. En intressant observation i flera djurexperimentella studier är att nivåer av TNF $\alpha$  och inflammatoriskt svar har en stor betydelse för tumörpromotion av SCC. Främst UVB har förmåga att inducera uttryck av TNF $\alpha$  och få studier när det gäller effekten av carcinogena doser av UVA in vivo är tillgängliga. Även i detta fall erbjuder nu tillgängliga genetiskt modifierade musmodeller (tex TNFR1 negativa möss) nya möjligheter att svara på frågan.

Det är också klart att viktiga skillnader föreligger mellan UVB och UVA avssende påverkan på genaktivitet där UVA till stor del tycks utöva sin effekt genom att generera reaktiva syreintermediärer. Återigen kan det konstateras att ingen klar slutsats i dagsläget kan dras om betydelsen av förändringar i genaktivitet för canceruppkomst eller om den relativa betydelsen av UVB respektive UVA i detta hänseende.

### **Experimentella djurmodeller och UV-strålningens aktionsspektra**

Som nämnts ovan finns det god evidens för att såväl UVB som UVA kan orsaka SCC på mushud och att UVB är mycket effektivare än UVA i detta avseende.

Situationen är mycket oklar när det gäller melanom och BCC. Detta beror till största delen på att det fram till helt nyligen inte funnits bra djurmodeller för dessa tumörformer.

För melanom har använts dels en fiskmodell (Xiphophorus) och dels opossum. I fiskmodellen har UVA visats ha en potent förmåga att inducera melanom medan i opossum UVA kan inducera förstadier till melanom men har en relativt svag förmåga att göra detta. Nu har ett flertal genetiskt modifierade musmodeller för melanom rapporterats och framförallt en modell som överuttrycker hepatocyte growth factor (HGF/SF) verkar intressant. I denna modell visades också att en enstaka UV-exponering av mycket unga möss accelererade uppkomst av melanom. Någon jämförelse mellan UVB och UVA har ännu inte gjorts och är en mycket angelägen studie som skulle kunna bidra till kunskapen om betydelsen av UVA för melanomuppkomst.

På samma sätt finns nu genetiskt känsliga musmodeller (Ptch1 $+/$ -, Sufu $+/$ -) för uppkomst av BCC och i en av dessa har kronisk UV-strålning visats kunna accelerera responsen. Dessa modeller erbjuder nu utmärkta möjligheter att studera huruvida UVA kan påverka uppkomst av BCC och om kronisk eller intermittent exponering är viktigast.

## Forskningsbehov

Det finns ett stort behov av att utöka kunskapen om mekanismerna för hur UV-strålning orsakar hudcancer och vilka våglängdsområden av solstrålningen som är av betydelse. Sådan information har direkta konsekvenser för det preventiva arbetet, t.ex. om huvudinriktningen bör vara att förhindra kraftig solexposition i ung ålder eller om även senare och mindre intensiv solexposition är av betydelse och hur stor roll spelar UVA-strålningen och hur bör därmed solskyddsmedel bedömas samt hur skall vi ställa oss till solariebruk.

Viktiga forskningsområden innefattar;

1. Undersökning av om UVA har förmåga att framkalla melanom och BCC. Studier kan nu göras i nyligen utvecklade experimentella modeller med genetiskt predisponerade möss. Vilken typ av mutationer finns i UVA inducerade tumörer? De nämnda modellerna kan även användas för att studera om solskyddsmedel kan förhindra canceruppkomst.
2. Undersökning av om UV-strålning kan ge upphov till mutationer i B-RAF genen och om UV-strålning kan ge celler med B-RAF mutation en tillväxtfördel. Såväl UVB som UVA bör testas.
3. Undersökning av hur UV-strålning påverkar initiering respektive promotion vid uppkomst av hudcancer. Är det inflammatoriska svaret kritiskt för tumöruppkomst?
4. Undersökning av hur immunosuppression bidrar till uppkomst av hudtumörer, speciellt SCC. Vilken roll spelar UV-strålning i detta avseende.
5. Undersökning av genetisk känslighet för uppkomst av hudcancer. Samband med vanligt förekommande variationer i bl.a. generna för MCR1 och cytokinen TNFalpha. Funktionella tester av påvisade högriskvarianter.

## Sammanfattning

Sammanfattningsvis finns god evidens i djurexperimentella system för att såväl UVB som UVA kan orsaka SCC. När det gäller melanom och BCC finns viss till god evidens i djurexperimentella modeller med genetisk predisposition för cancerframkallande effekt av UVB men data saknas för UVA. De cellulära och biologiska effekter av UV strålning som bidrar till canceruppkomst innefattar DNA-skada/mutationer, cellulär tillväxtstimulering, störning av immunsystemet och inflammation. Det är idag inte klarlagt hur stor den relativa betydelsen av dessa olika effekter är för den slutliga tumöruppkomsten även om det ofta antas att den DNA-skadande förmågan är viktigast. UVB och UVA har i dessa avseenden olika effekter både kvalitativt och kvantitativt.

## Referenser

1. FR de Guijl. Photocarcinogenesis; UVA vs. UVB radiation. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 15, 316-320, 2002.
2. FR de Gruijl, HJ van Kranen, LHF Mullenders. UV-induced DNA damage, repair, mutations and oncogenic pathways in skin cancer. *J Photochem Photobiol*, 63, 19-27, 2001.

3. GJ Walker, NK Hayward. Pathways to melanoma development; Lessons form the mouse. *J Invest Dermatol*, 119, 783-792, 2002.
4. RD Ley. Animal models of ultraviolet radiation-induced cutaneous melanoma. *Frontiers in Bioscience*, 7, 1531-1534, 2002.
5. Fp Noonan, JA Recio, H Takayama, P Duray, MR Anver, WL Rush, EC deFabo. Neonatal sunburn and melanoma in mice. *Nature*, 413, 271-272, 2001.
6. M Aszterbaum, J Epstein, A Oro, V Douglas, PE Le Boit, MP Scott, EH Epstein. Ultraviolet and ionizing radiation enhance the growth of BCCs and trichoblastomas in patched heterozygous knockout mice. *Nat Med*, 5, 1285-1291, 1999.
7. EA Drobetsky, J Turcotte, A Chateaufeuf. A role for ultraviolet A in solar mutagenesis. *Proc Natl Acad Sci*, 92, 2350-2354, 1995.
8. L Burren, C Scaletta, E Frenk, RG Panizzon, LA Appelgate. Sunlight and carcinogenesis; Expression of p53 and pyrimidine dimers in human skin following UVAI, UVAi+II and solar simulating radiations. *Int J Cancer*, 76, 201-206, 1998.
9. PM Pollock, UL Harper, KS Hansen et al., High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat Genet*, 33, 19-20, 2003.
10. CFM Menck. Shining a light on photolyases. *Nat Genet*, 32, 338-339, 2002.
11. SE Ullrich, ML Kripke, HN Ananthaswamy. Mechanisms underlying UV-induced immune suppression; mplications for sunscreen design. *Exp Dermatol*, 11, 13-16, 2002.
12. M Girardi, DE Oppenheim, CR Steele et al., Regulation of cutaneous malignancy by gamma/delta T cells. *Science*, 294, 605-609, 2001.
13. A Schwarz, S Ständer, M Berenbourg et al., Interleukin-12 suppresses ultraviolet radiation-Induce apoptosis by inducing DNA repair. *Nat Cell Biol*, 3, 1-6, 2001.
14. B Lindelöf, B Sigurgeirsson, H Gabel, RS Stern. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol*, 143, 513-519, 2000.
15. B Starcher. Role for tumour necrosis factor-alpha receptors in ultraviolet-Induce skin tumours. *Br J Dermatol*, 142, 1140-1147, 2000.
16. F Balkwill. Tumor necrosis factor or tumor promoting factor. *Cytokine Growth Factor Reviews*, 13, 135-141, 2002.
17. MT Bastiaens, JA ter Huurne, C Kielich et al., Melanocortin-1 receptor gene variants determine the risk of nonmelanoma skin cancer independently of fair skin and red hair. *Am J Hum Genet*, 68, 884—894, 2001.

## Primärprevention: strategier & projekt, effektmål

Yvonne Brandberg och Richard Bränström

Primär prevention är en möjlighet att minska cancermortalitet, vilket i sin tur beror på beteendeförändring. Primär prevention relaterat till UV-exponering innefattar främst fem beteenden: solning utomhus, andra utomhusaktiviteter med hög UV-exponering, ”solse-mestrände”, solarieanvändning och skydds-beteende i solen. Preventionsinsatser riktas

mot att förändra dessa beteenden i syfte att minska UV-exponering. Vissa av dessa beteenden innebär ett agerande i syfte att exponeras för UV (solning, solarieanvändande, ”solresor”), medan andra innebär en icke avsiktlig UV-exponering (utomhusaktiviteter). Sekundär prevention av hudcancer innehåller dessutom screeningdeltagande, självundersökning och tidig upptäckt. Ett antal social-psykologiska modeller har utvecklats för att beskriva och förklara hälsorelaterat beteende (Utreda, 1993). Förståelsen för komplexiteten i dessa beteenden samt kunskaper om interaktionen mellan individen och omgivningen ger en möjlighet att förändra hälsorelaterat beteende genom preventiva interventioner. De teoretiska modellerna visar också på hinder för att beteendeförändring (Bandura 1977; Nutbeam & Harris, 1999). I en rapport till Statens strålskyddsinstitut beskrivs modellerna mer utförligt i relation till hudcancerprevention (Brännström & Brandberg, 2002).

### **Beteendevetenskapliga modeller**

De modeller som mest använts rörande hudcancerprevention är the Health Belief Model, the Protection motivation theory, the Attribution theory och ”The transtheoretical model of behaviour change”. Begreppet ”unrealistic optimism” bör också beaktas.

*The Health Belief Model* (HBM) är den mest välkända teorin för att förklara hälsorelaterat beteende genom ”uppfattningar”(beliefs) om hälsa (Rosenstock, 1975; Becker et al., 1977). I korthet innebär modellen att en individ är som mest benägen att vidta preventiva åtgärder om a) han uppfattar sig vara mottaglig för sjukdomen (”perceived susceptibility”), b) han uppfattar konsekvenserna av sjukdomen som allvarliga för honom (”perceived severity”), c) han bedömer att rekommendationerna har fördelar gällande att förebygga sjukdomen – ”är verksamma” (”perceived benefits”), d) han uppfattar att hindren för att genomföra beteendet inte är för stora (”perceived barriers”), e) han är motiverad att ha god hälsa (”health motivation”), och f) han exponeras för signaler att vidta det preventiva beteendet ”cues to action”.

*The Protection motivation theory* är en utvidgning av HBM (Rodgers, 1975). De viktigaste faktorerna är a) sjukdomens allvarlighetsgrad (melanom är en allvarlig sjukdom), b) ”vulnerability” (”jag har risk att utveckla melanom”), c) ”response effectiveness” (”om jag slutar sola minskar jag risken för melanom radikalt”) d) ”self-efficacy” (”jag kommer att klara att låta bli att sola”, e) rädsla (”jag blir rädd när jag läser om melanom i tidningen”). Omgivningens inflytande t.ex. verbal övertalning och inläring personens tidigartagna erfarenheter påverkar faktorerna i modellen. Ju mer negativa personlig erfarenhet en individ har av en sjukdom, desto mer benägen är han sannolikt för att förebygga den. Problemet med malignt melanom t.ex. är att större delen av den svenska befolkningen inte har egen erfarenhet av malignt melanom. Många har därför svårt att avstå från att sola och bli brun för en hypotetisk risk att få en sjukdom som man inte vet särskilt mycket om.

I ”*Attribution theory*” skiljer man mellan två dimensioner: ”self-attribution”, d.v.s. hur man förklarar sitt eget beteende, och ”attribution of others”, hur man förklarar andras beteende. Studier tyder på att hälsa generellt anses bero på individen själv, medan sjukdom kommer utifrån (Herzlich, 1973). Ett exempel från hudcancerprevention är att individer tenderar att associera orsakerna till hudcancer till externa faktorer som inte kontrolleras av individerna själva, t.ex. ozonlagret, istället för till det egna solrelaterade beteendet. I en svensk studie av tonåringar (Brandberg et al., 1998) rapporterade 22 % att

de hade risk att skadas av solning, medan 47 % bedömde att de hade risk att skadas av ozonlagrets förtunning (opublicerade data).

### **”Theory of reasoned action” and ”Theory of planned behaviour”**

The ”Theory of reasoned action” innefattar också ”subjektiva normer”, dvs både attityder som omgivningen har gentemot ett beteende och individens motivation för att uppfylla omgivningens förväntningar (Ajzen & Fishbein, 1980). Enligt teorin predicerar en individs intention att utföra ett beteende själva beteendet. Intentionen i sin tur påverkas av hur individen väger attityden till beteendet mot sina egna normer, dvs individen överväger fördelar och nackdelar med att utföra beteendet. Applicerat på solning innebär det att en individ väger värdet av att sola och bli brun mot den förhöjda risken för hudcancer. Omgivningens normer spelar roll, professionens solråd vägs mot kamrattrycket att vara solbrun. Modellen är bäst på att predicera viljestyrt beteende. För att förklara beteenden som inte är helt styrda av individen infördes i ”Theory of planned behaviour” en tredje faktor, upplevd personlig kontroll. Omgivningens normer, individens motivation och upplevd personlig kontroll skapar tillsammans individens intention att utföra beteendet. Om tillräcklig kontroll finns, dvs individen har möjlighet att utföra beteendet ökar sannolikheten för att han ska göra det. ”Theory of planned behaviour” har fått stöd i en nyligen genomförd meta-analys av 185 studier (Armitage & Connor, 2001).

### **”The transtheoretical model of behaviour change”**

Modellen konstruerades för att göra det möjligt att identifiera var i förändringsprocessen en individ eller grupp befinner sig (Prochaska & DiClemente, 1983). Detta har betydelse för hur information bör utformas för att på bästa sätt anpassas till den nivån. Modellen har använts gällande en rad hälsorelaterade beteenden (Prochaska et al., 1994). ”The transtheoretical model of behaviour change” ger en beskrivning av beteendeförändring i sex olika stadier:

1. *”Precontemplation”* Individen har inte funderat på att ändra sitt beteende inom en specificerad tidsperiod. Nackdelarna med att ändra sig överväger fördelarna.
2. *”Contemplation”* Individen har funderat på att ändra sitt beteende. För- och nackdelar väger ungefär lika, man känner sig ambivalent.
3. *”Preparation”* Vissa förberedelser för förändring har gjorts, t.ex. man har skaffat solskyddskräm och en hatt med brätten.
4. *”Action”* Individen har förändrat sitt beteende någon gång under de senaste 6 månaderna. Risken för återfall i gamla beteenden är stor.
5. *”Maintenance”* Individen har vidmakthållit det nya beteendet i över 6 månader. Beteendet blir successivt en del av individens livsstil och risken för återfall minskar.
6. *”Termination”* Processen ”förändrat beteende” är avslutad och det nya beteendet är etablerat. Liten risk för återfall.



### **”Optimism bias”**

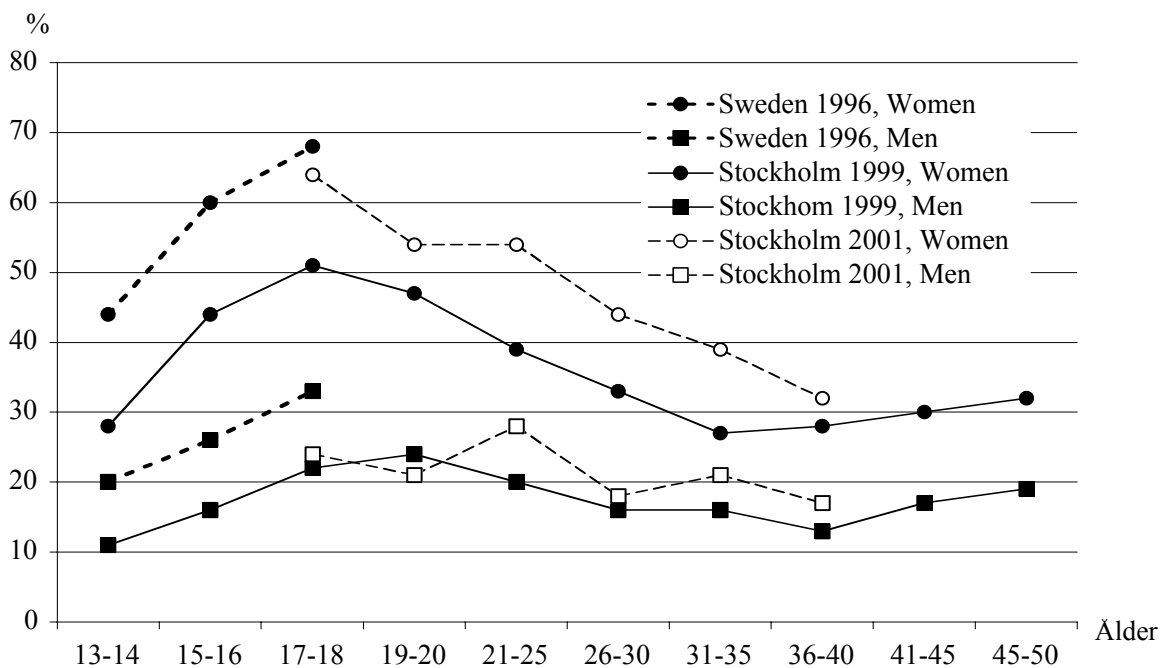
Begreppet orealistisk optimism innebär att människor har en tendens att bedöma sin egen risk för en sjukdom som lägre än risken för andra. Orealistisk optimism har visat sig vara störst för sjukdomar som är möjliga att förebygga, samt gällande sjukdomar där kunskapen var dålig, som var generande och ovanliga (Weinstein, et al 1987). Exempel på orealistisk optimism är också professor Lennart Sjöbergs forskning på Handelshögskolan som visar att individer uppfattar större risker av faktorer som de inte kan kontrollera, t.ex. ozonlagret och miljögifter, än av beteenden som de själva har kontroll över, t.ex. solning och tobak.

### **Prevalens av UV-relaterade beteenden**

Sverige och övriga nordiska länder kan inte jämföras med andra med avseende på solrelaterat beteende. Långa vintrar med få soltimmar och korta milda somrar med intermittent soliga dagar karakteriserar klimatet. I Sverige, i motsats till andra länder med mer sol, är ett av de främsta skälen till att sola ”värmens från solen” (Brandberg et al., 1998; Bergenmar & Brandberg, 2001). Utrikes resor till soliga ställen är också mycket vanliga i Sverige. Det ”opålitliga” klimatet och det faktum att värmens från solen är så väsentlig för befolkningen i Sverige ställer särskilda krav på primärprevention i syfte att minska UV-exponering.

### **Solning**

Prevalensen av ”solning” har mätts i en rad svenska befolkningsbaserade studier sedan 1996 (Brandberg et al., 1998; Boldeman et al., 2001; Bränström et al., pers komm. 2002), samt i subgrupper av befolkningen såsom patienter med dysplastiskt nexussyndrom (Brandberg et al., 1996; Bergenmar et al., 2001) och högskolestuderande (Jerkegren et al., 1999). En sammanställning av de befolkningsbaserade studierna redovisas i SSI-rapporten (Bränström & Brandberg, 2002).



Figur 1: Andelen (%) män och kvinnor som svarat att de solar "ofta" eller "mycket ofta" i tre befolkningsbaserade studier.

Kvinnorna solade mest i alla studier. Solningen var som mest frekvent i slutet av tonåren och planade sedan av. Jämförelser mellan de olika studierna avseende extensiv solning måste dock göras med försiktighet, då frågorna och svarsalternativen är olika formulerade, och en av studierna gäller hela landet (Brandberg et al., 1998), medan de två andra är Stockholmsbaserade (Boldeman et al., 2001; Bränström et al., pers komm 2002). Det är svårt att dra slutsatser om trender i solning utifrån ovanstående data. Prospektiva studier behövs där solning mäts regelbundet med samma frågor. Ungdomarna i studien från 1996 (Brandberg et al., 1998) har nu sex år senare besvarat frågeformuläret igen. Analys av dessa data pågår. Detta är den första prospektiva studien av solvanor i Sverige.

Studier av högriskgrupper för malignt melanom visar att dessa individer solar i hög utsträckning, trots individualiserad information om den förhöjda risken för malignt melanom och om hur de bör bete sig i solen (Bergenmar & Brandberg, 2001; Brandberg et al., 1996; 1997). Studierna visade också att solning framför allt ägde rum mitt på dagen (Brandberg et al. 1997). Befolkningsbaserade detaljerade data om hur solning går till saknas för individer utan identifierad förhöjd risk.

Följande faktorer har visat samband med extensivt solande:

- Kön: kvinnor solar mer än män.
- Ålder: solandet ökar från början av tonåren, kulminerar i slutet av tonåren, för att sedan plana av.
- Känslighet för UV-ljus: människor med känslig hud solar mindre. I vissa studier finns inget samband.
- Socioekonomiska studier: saknas i Sverige, men internationella studier tyder på att personer med högre socioekonomisk status, högre utbildningsnivå och högre skolbetyg solar mer.

- e) Kunskaper: Personer med högre kunskaper om riskerna med solning solar mer. I några studier fanns inget samband.
- f) Attityder till solning och solbrunhet:
  - Utseendemässiga: de som värderar solbrunhet som skönhetsideal solar mer.
  - Avslappning och skönt med värmen i solen – solar mer.
  - Upplevelse av sårbarhet för malignt melanom – solar mindre.
  - Uppfattning att sjukdomen är allvarlig – solar mindre.
- g) Social omgivning: Vänner och anhöriga som solar – solar mer.
- h) Personlighetsfaktorer:
  - ”Självssäkra” pojkar och ”osäkra” flickor solar mer.
  - Risktagande i andra sammanhang – solar mer.

### **Utomhusaktiviteter som medför solexponering**

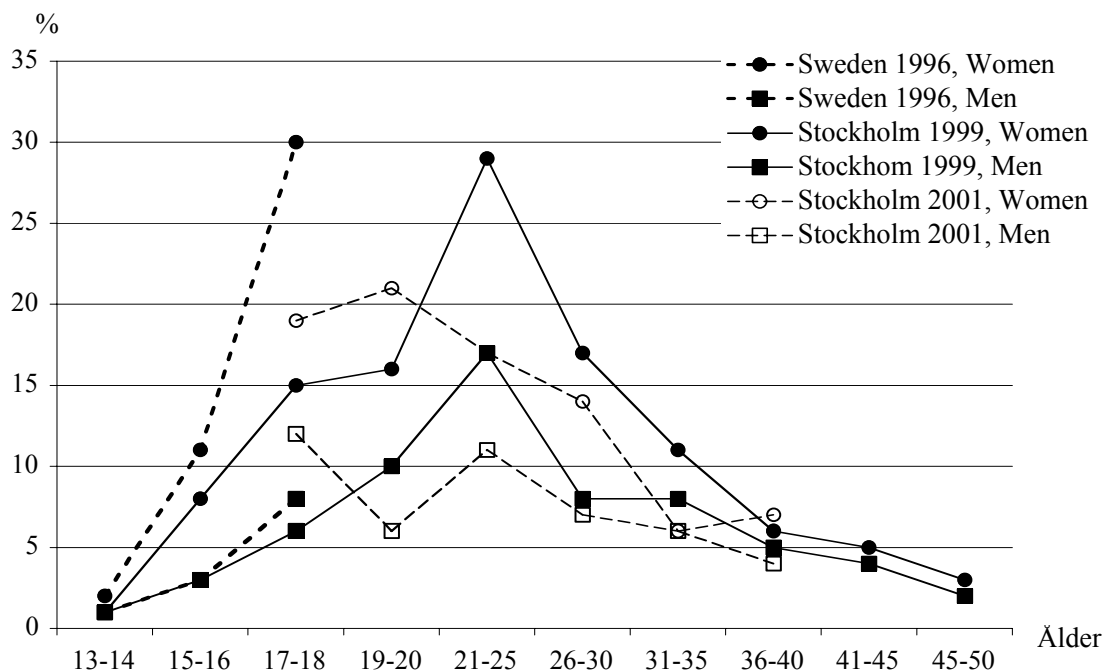
Segling, fiske, utomhussporter, trädgårdsarbete m.m. är aktiviteter som innebär UV-exponering och är populära fritidsaktiviteter i Sverige. Dessutom är många exponerade för UV i samband med utomhusarbete. Kartläggning av prevalens av dessa beteenden och de associerade UV-doserna saknas i Sverige. Här finns ett område där primärprevention har förutsättningar att vara framgångsrik eftersom det främsta målet med aktiviteten, till skillnad från solbadande, inte är UV-exponering och att få en solbränna. Intresset för att skydda sig torde vara större i samband med dessa beteenden. Hittills har få interventioner varit inriktade på utomhusaktiviteter. Sannolikt hänger detta samband med att utomhusarbetare inte visat högre melanomincidens än de som arbetar inomhus (Ringborg & Lagerlöf, 1998).

### **”Solsemestrar”**

Antalet svenskar som reser utomlands på solsemester har fördubblats under de senaste tio åren (Swedish Institute for Transport and Communication Analysis, 2000). Mer än en miljon svenskar åker utomlands med charterflyg varje år. Det finns få svenska populationsdata gällande UV-exponering i samband med dessa resor. I en populationsbaserad studie från Stockholm (Boldeman et al, 2001) rapporterade 45 % att de hade rest till ett ”soligt land” under det senaste året. Yngre människor reste något mer än äldre. Man fann inga skillnader gällande utbildningsnivå, men de med mindre känslig hud reste i högre utsträckning än de med känslig hud, särskilt gällde detta kvinnor. Fler studier behövs om varför folk reser söderut och hur de där beter sig i solen. Sannolikt är att de tar med sig de beteenden de har här hemma, d.v.s. solning mitt på dagen vilket resulterar i brännskador. Interventioner i syfte att lära ut ett vettigt solrelaterat beteende skulle sannolikt kunna vara framgångsrikt i dessa situationer om man kan visa att det går att bli brun ändå. Intresset från resebranschen, som ju lever på att folk vill sola, har dock hittills varit måttligt.

## Solarieanvändning

Sedan sjuttioalet har solarier använts bland allmänheten för UV-exponering. Prevalensen av solarieanvändning har mätts i flera studier under de senaste tio åren (Boldeman et al., 1997; 2001; Brandberg et al., 1998; Bränström et al., pers komm 2002).



Den första studien gällde enbart tonåringar och skillnaderna kan också spegla olika attityder i landet och i storstaden. Solariebruket i Stockholm ser ut att ha avtagit. Toppen för kvinnor i början av 20-årsåldern i Stockholm 1999 (Boldeman et al., 2001) kan bero på modet vid den tiden, även männen visade en topp i denna åldersgrupp, om dock i lägre grad. Även här behövs prospektiva studier, och uppföljningen av tonåringarna i studien från 1996 (Brandberg et al., 1998) kommer att visa om dessa individer ändrat sina solarievanor.

Följande faktorer har visat samband med solariebruk:

- Kön: kvinnor solar mer än män.
- Ålder: solandet ökar från början av tonåren, kulminerar i slutet av tonåren, för att sedan plana av.
- Hudtyp III dominerar bland solarieanvändare (Boldeman et al., 1996).
- Attityder såsom att solbrunhet är attraktivt och ger en känsla av att vara hälsosam är positivt associerat till solarieanvändning (Amir et al., 2000; Rhainds et al., 1999).
- Ungdomar som är nöjda med sig själva använde solarier mer (Brandberg et al., 1998; Boldeman et al., 1997).
- Hudcancer i familjen är negativt associerat med solarieanvändning (Amir et al., 2000).
- Svenskar använde solarier i högre utsträckning än människor i Italien, England, Frankrike, Holland och Belgien (Autier, pers komm. 2002).

- h) Flitigt solarieanvändande har visat samband med extensivt solande utomhus (Jerkegren et al., 1999; Boldeman et al., 1997; Amir et al., 2000).

### **Skydds beteende relaterat till UV-strålning**

Användning av solskyddsmedel var det i särklass vanligast skydds beteendet följt av ”att vara i skugga” och ”att använda kläder som skydd” i en populationsbaserad studie av stockholmare (Boldeman et al., 2001). Mindre än 20 % undvek ”peak hours”. Sol-skyddsmedel används både för att förlänga tiden i solen och för att skydda sig mot solen. I den ovan refererade studien använde 25 % solskyddsmedel för att få en ”snyggare sol-bränna” och 9 % för att snabbare blir solbränd. Åttio procent angav dessutom att de använde solskyddsmedel för att skydda sig mot solstrålning. Paradoxen i användandet av solskyddsmedel måste beaktas vid hudcancerprevention.

Följande faktorer har visat samband med användande av solskyddsmedel:

- Kvinnor skyddar sig i högre utsträckning än män (Bränström et al., 2001; Coogan et al., 2001), särskilt gäller detta användning av solskyddsmedel (Broadstock et al., 1996; Koh et al., 1997; Mawn & Fleischer, 1993; Wichstrøm, 1994).
- Mindre användning av solskyddsmedel med stigande ålder i vissa studier (McCarthy et al., 1999; Stender et al., 1996), men i en amerikansk studie använde personer i åldrarna 26-40 solskyddsmedel i högre utsträckning än de som var 16-25 år (Koh et al., 1997).
- Individer med känslig hud använder i högre grad solskyddsmedel (Broadstock et al., 1996; Harth et al., 1995; McCarthy et al., 1999; Wichstrøm, 1994).
- Ju högre utbildning, desto mer användning av solskyddsmedel (Koh et al., 1997).
- Att förneka riskerna med UV-strålning har visat ett negativt samband med solskydds-beteende (McCarthy et al., 1999; Wichstrøm, 1994).
- I en svensk studie fanns inget samband mellan användning av solskyddsmedel och kunskaperna om riskerna med solning, kunskaper om UV-strålning eller om riskfaktorer för malignt melanom (Jerkegren et al., 1999).
- Omgivningens användande av solskyddsmedel spelar roll, ju fler vänner som använder solskyddsmedel desto större är sannolikheten att man använder det (Wichstrøm et al., 1998).
- Användningen av solskyddsmedel ökar om föräldrarna insisterar på att tonåringar ska skydda sig (Hart et al., 1995).

### **Brännskador**

Brännskador av solen eller efter solarieanvändning är resultatet av UVB-exponering och betraktas som en bra proxy för överdosering. Definitionen av brännskador varierar i litteraturen. I en studie av Stockholmare angav 31 % rodnad utan smärta, 12 % stark rodnad utan smärta, 53 % rodnad och smärta och 4 % rodnad med blåsor och smärta vid solning under sommaren 2001 (Bränström, pers komm 2002). I en studie av stockholmare 1999 angav 38 % att de bränt sig under det senaste året (Boldeman et al., 2001), medan stockholmare i åldrarna 18-38 år visade att 80 % av kvinnorna och 73 % av männen hade bränt

sig (Bränström, pers komm 2002). Av dessa rapporterade 28 % av kvinnorna och 20 % av männen tre eller fler brännskador.

Följande faktorer har visat samband med solariebruk:

- a) Vissa studier visar att män bränner sig oftare än kvinnor (Robinson et al., 1997; Stott., 1999; Geller et al., 2002), medan kvinnor har bränt sig oftare än män i andra studier (Boldeman et al., 2002; Davis et al., 2002; McCarthy et al., 1999).
- b) Som förväntat visar hudtyp samband med brännskador. Individer med känslig hud bränner sig oftare, men i en svensk studien visade sig hudtyp III bränna sig oftast, vilket troligen kunde förklaras med att de med mindre känslig hud oftare reste utomlands på solsemester (opublicerade data, Boldeman et al., 2001).
- c) ”Stark önskan om solbrunhet” är associerat med brännskador i flera studier (Davis et al., 2002; Geller et al., 2002).
- d) Attityden ”Det är värt att bli bränd för att bli brun” är vanligare hos personer som bränner sig (McCarthy et al., 1999).
- e) Att ha vänner som solar är associerat med brännskador (McCarthy et al., 1999).

### **Sammanfattning**

En rad beteenden innebär UV-exponering, frivillig eller ofrivillig. Information om hur man bör bete sig i solen tycks ha haft begränsad effekt på UV-relaterat beteende. Det tycks inte finnas någon kontrollerad svensk eller nordisk studie som visat effekter på beteendet. I planering av framtida preventiva interventioner bör de teoretiska modellerna för hälso-relaterat beteende beaktas. Insatser bör inriktas på de element i modellerna där effekterna av en intervention är som mest sannolik, t.ex. gällande att minska hinder för ett preventivt beteende.

### **Referenser**

1. Ajzen I, Fishbein M. Understanding attitudes and predicting social behavior. Englewood Cliffs. New York, Prentice Hall, 1980.
2. Amir Z, Wright A, Kernohan EE, Hart G. Attitudes, beliefs and behaviour regarding the use of sunbeds amongst healthcare workers in Bradford. *European Journal of Cancer Care* 2000;9(2):76-9.
3. Armitage C, Conner M. Efficacy of the Theory of Planned Behaviour: A meta-analytic review. *Br J Soc Psych* 2001; 40: 471-499.
4. Bandura A. Social learning theory. Englewood Cliffs: Prentice-Hall; 1977.
5. Becker MH, Heafner DP, Kasi SV et al. Selected psychosocial models and correlates of individual health-related behaviors. *Med Care* 1977; 15: 27-46.
6. Bergenmar M, Brandberg Y. Sunbathing and sun-protection behaviors and attitudes of young Swedish adults with hereditary risk for malignant melanoma. *Cancer Nursing* 2001;24(5):341-50.

7. Boldeman C, Beitner H, Jansson B, Nilsson B, Ullén H. Sunbed use in relation to phenotype, erythema, sunscreen use and skin diseases. A questionnaire survey among Swedish adolescents. *British Journal of Dermatology* 1996;135:712-16.
8. Boldeman C, Bränström R, Dal H, Kristjansson S, Rodvall Y, Jansson B, et al. Tanning habits and sunburn in a Swedish population age 13-50 years. *European Journal of Cancer* 2001;37:2441-8.
9. Boldeman C, Jansson B, Nilsson B, Ullén H. Sunbed use in Swedish urban adolescents related to behavioral characteristics. *Prev Med* 1997;26(1):114-9.
10. Brandberg Y, Rosdahl R, Jonell R, Broberg M, Sjöden PO. Sun-related behaviours in individuals with dysplastic naevus syndrome. *Acta Derm Venereol* 1996; 76: 381-384.
11. Brandberg Y, Sjöden PO, Rosdahl I. Assessment of sun-related behaviour in individuals with dysplastic naevus syndrome: a comparison between diary recordings and questionnaire responses. *Melanoma Research* 1997;7(4):347-51.
12. Brandberg Y, Ullén H, Sjöberg L, Holm LE. Sunbathing and sunbed use related to self-image in a randomized sample of Swedish adolescents. *European Journal of Cancer Prevention* 1998;7(4):321-9.
13. Broadstock M, Borland R, Hill D. Knowledge, attitudes and reported behaviours relevant to sun protection and suntanning in adolescents. *Psychology and Health* 1996;11:527-539.
14. Bränström R, Brandberg Y, Holm L-E, Sjöberg L, Ullén H. Beliefs, knowledge and attitudes as predictors of sunbathing habits and use of sun protection among Swedish adolescents. *European Journal of Cancer Prevention* 2001;10:337-345.
15. Coogan PF, Geller A, Adams M, Benjes LS, Koh HK. Sun protection practices in preadolescents and adolescents: a school-based survey of almost 25,000 Connecticut schoolchildren. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(3):512-9.
16. Harth Y, Schemer A, Friedman-Birnbaum R. Awareness to photodamage versus the actual use of sun protection methods by young adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1995;4:260-266.
17. Herzlich C. *Health and illness: a social psychological analysis*. London. Academic press 1977.
18. Jerkegren E, Sandrieser L, Brandberg Y, Rosdahl I. Sun-related behaviour and melanoma awareness among Swedish university students. *European Journal of Cancer Prevention* 1999;8(1):27-34.
19. Koh HK, Bak SM, Geller AC, Mangione TW, Hingson RW, Levenson SM, et al. Sunbathing habits and sunscreen use among white adults: results of a national survey. *American Journal of Public Health* 1997;87(7):1214-7.
20. Mawn VB, Fleischer AB, Jr. A survey of attitudes, beliefs, and behavior regarding tanning bed use, sunbathing, and sunscreen use. *J Am Acad Dermatol* 1993;29(6):959-62.
21. McCarthy EM, Ethridge KP, Wagner RF. Beach holiday sunburn: the sunscreen paradox and gender differences. *Cutis* 1999;64:37-42.

22. Nutbeam D, Harris E. Theory in a nutshell: a guide to health promotion theory. Sydney: McGraw-Hill Australia; 1999.
23. Proshaska JO, DiClemente CC. Stages and processes of self-change of smoking: Toward an integrative model of change. *J Consult Clin Psychol*, 1983; 51: 390-395.
24. Proshaska JO, Velicher WF, Rossi JS et al. Stages of change and decisional balance for 12 problem behaviors. *Health Psychol* 1994; 13: 39-46.
25. Rhoads M, De Guire L, Claveau J. A population-based survey on the use of artificial tanning devices in the Province of Quebec, Canada. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1999;40(4):572-6.
26. Ringborg U, Lagerlöf B. Maligna hudtumörer. In: *Oncologi*. Stockholm: Liber; 1998.
27. Rodgers RW. A protection motivation theory of fear appeals and attitude change. *J Psychol* 1975; 91: 93-114.
28. Rosenstock IM. Patients' compliance with health regimens. *JAMA* 1975; 234: 402-403.
29. Swedish Institute for Transport and Communication Analysis. Transport and communications. Yearbook 200/2001. Stockholm: Swedish Institute for Transport and Communication Analysis, SIKa; 2000.
30. Utreda JR. Community intervention. Creating opportunities and support for cancer control behaviors. *Cancer* 1993; 72: 1125-1131.
31. Wichstrøm L. Predictors of Norwegian adolescents' sunbathing and use of sunscreen. *Health Psychol* 1994;13:412-420.
32. Weinstein ND. Unrealistic optimism about susceptibility to health problems: Conclusions from a community-wide sample. *J Behav Med* 1987; 10: 481-500.

## Solskyddsmedel

Harry Beitner, Olle Larkö och Monika Tammela

Solskyddsmedel har använts sedan decennier för att skydda mot solbränna i form av hudrodnad. Det har tidigare antagits att solskyddsmedel även skyddar mot utvecklingen av hudcancer. I vissa situationer kan skyddet vara tveksamt (1-4).

### Bakgrund

Ultraviolet strålning indelas i UVA1 (340-400 nm), UVA2 (320-340 nm), UVB (290-320 nm) och UVC (< 290 nm). Strålning inom UVA-området ger hudpigmentering medan UVB främst ger rodnad. Tidigare trodde man att malignt melanom enbart orsakades av UVB-strålning men på senare tid har även UVA-strålning diskuterats, då man sett en riskökning bland patienter som går på kommersiella solarier, som till övervägande delen innehåller UVA (5-8).

Skivepitelcancer orsakas sannolikt främst av UVB men även UVA kan bidra åtminstone i djurstudier (9). De våglängder som orsakar basalcellscancer är än så länge okända.



## Allmänt om solskyddsmedel

Solskyddsmedel uppdelas traditionellt i ”kemiska” och ”fysikaliska”. Kemiska solskyddsmedel absorberar strålenergin och fysikaliska reflekterar och sprider strålningen. Många preparat idag innehåller kombinationer av både kemiska och fysikaliska solskyddssubstanser. Bland fysikaliska solskyddsmedel finns titandioxid och zinkoxid. Världsmarknaden för solrelaterade hudprodukter uppskattades 1998 till ett värde av 3,5 miljarder US-dollar.

Den minsta dos ultraviolett strålning som ger hudrodnad vid avläsning efter 24 timmar kallas minsta erythemdos (MED – minimal erythema dose). Effekten av solskyddsmedel har traditionellt angivits som en solskyddsfaktor (SPF – sun protection factor). SPF definieras som kvoten av MED för skyddad respektive oskyddad hud. Solskyddsfaktorn är alltså i praktiken ett mått på skyddet mot UVB-orsakad hudrodnad. Någon gemensam standard för att mäta och ange UVA-skydd finns ännu inte.

Ett problem med solskyddsfaktorn är att detta mäts i laboratorier och sällan under verkliga förhållanden (10). Dessutom finns inte något enhetligt system för hur solskyddsfaktorn skall testas. På det sätt solskyddsmedlet testas idag används cirka fyra gånger så hög applikationsdos som gemene man normalt använder (11,12). Detta innebär att man förmodligen endast uppnår 20-50 % av förväntad solskyddsfaktor i praktiskt bruk. Ytterligare ett problem vid användning av solskyddsmedel är ojämn applikation och varierande skydd på olika delar av kroppen.

Multipla applikationer av solskyddsmedel har visat sig ge en bättre skyddseffekt (13). Överkänslighetsreaktioner förekommer men är i förhållande till användningen relativt sällsynta.

## Solskyddsmedel och hudcancer

En skyddseffekt har setts mot aktinisk keratos (förstadium till en skivepitelcancer) (14). Även när det gäller skivepitelcancer verkar solskyddsmedel ha en skyddande effekt (15). Detta tros hänga samman med att de våglängder som åstadkommer skivepitelcancer förmodligen huvudsakligen ligger inom UVB-området och att de flesta solskyddsmedel skyddar mot just UVB. När det gäller basalcelligcancer är det osäkert huruvida solskyddsmedel innebär något reellt skydd.

Solskyddsmedel kan möjligen även skydda mot UV-orsakad dämpning av det lokala immunförsvaret i huden (16). Detta skydd är så gott som alltid lägre vid en jämförelse med det skydd som anges av solskyddsfaktorn.

Huruvida solskyddsmedel skyddar mot malignt melanom är mer osäkert (1-4). Man har i bl.a. svenska studier kunnat visa på riskökning för malignt melanom när solskyddsmedel använts. Sannolikt är risken störst om solskyddsmedel används för att förlänga tiden man är ute i solen. Andra undersökningar pekar dock mot att solskyddsmedel kan ha en skyddseffekt mot malignt melanom. Det finns ungefär lika många stora epidemiologiska studier som talar för en ökad risk att utveckla melanom bland frekventa solskyddsbrukare, som studier som visar på en skyddseffekt. Därav det oklara saken.

Nyligen utförda studier tyder också på en betydande perkutan absorption (17,18).

### **Eventuella orsaker till solskyddsmedlens tveksamma melanomskydd**

1. Förlängd expositionstid p.g.a. utebliven rodnad. Detta kan ge större doser av UVA än annars vore fallet. Många solskyddsmedel skyddar betydligt sämre mot UVA än mot UVB särskilt i området 340-400 nm.
2. Fotoinstabilitet inom UVA-området. Flera undersökningar har visat att UVA-skyddet ibland är mer instabilt än UVB-skyddet. Detta leder till att rodnaden blockeras men ger möjlighet till relativt höga doser UVA (samma typ av strålning som i solarier) (19,20).
3. Ökat antal ”födelsemärken”. Olika studier pekar åt olika håll. Dels att solskyddsmedel innebär att man får fler s.k. nevi (födelsemärken), andra studier talar dock emot detta (21,22).
4. För tunt lager solskyddsmedel vid insmörjning (11,12).

### **Slutsats och rekommendationer**

Solskyddsmedel skyddar mot solbränna i form av hudrodnad. De minskar även risken för aktiniska keratoser och skivepitelcancer (god vetenskaplig dokumentation) När det gäller basalcellscancer och malignt melanom kan man ännu inte dra några säkra slutsatser.

Vid val av solskyddsmedel bör absorptionsspektrum beaktas. Det är viktigt med både bra UVA- och UVB-skydd.

Basen i solskyddet bör vara undvikande av sol och kläder. Solskyddsmedel skall bara ses som ett komplement till kläder. Solexposition mitt på dagen när strålningen är som starkast bör begränsas och barn under 1 års ålder bör överhuvudtaget inte utsättas för direkt solstrålning: Även solning i kommersiella solarier bör undvikas.

I framtiden behövs en bättre definition för UVA-skydd liksom en gemensam standard för testning. I synnerhet bör testning ske under mer realistiska förhållanden. Idag är solskyddsfaktor-begreppet missledande.

Nya typer av solskyddsmedel och substanser med förmåga att reparera solskador är under utveckling. Studier behövs även angående antioxidanterns eventuella preventiva effekt.

### **Referenser**

1. IARC. Sunscreens. IARC handbooks of cancer prevention. IARC Lyon, 2000, vol 5.
2. Westerdahl J, Olsson H, Måsbäck A, Ingvar C, Jonsson N. Is the use of sunscreens a risk factor for malignant melanoma? *Melanoma Res* 1995 Feb; 5(1): 59-65.
3. Autier P, Dore JF, Schiffers E, Cesarini JP, Bollaerts A, Koelmel KF et al. Melanoma and use of sunscreens: an EORTC case-control study in Germany, Belgium and France. The EORTC Melanoma Cooperative Group. *Int J Cancer* 1995 Jun 9; 61(6): 749-55.
4. Westerdahl J, Ingvar C, Måsbäck A, Olsson H. Sunscreen use and malignant melanoma. *Int J Cancer* 2000 Jul 1; 87(1): 145-50.

5. Runger TM. Role of UVA in the pathogenesis of melanoma and non-melanoma skin cancer. A short review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999 Dec; 15(6): 212-6.
6. Setlow RB, Grist E, Thompson K, Woodhead AD. Wavelengths effective in induction of malignant melanoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 Jul 15; 90(14): 6666-70.
7. Moan J, Dahlback A, Setlow RB. Epidemiological support for an hypothesis for melanoma induction indicating a role for UVA radiation. *Photochem Photobiol* 1999; 70: 243-247.
8. Westerdahl J, Olsson H, Måsbäck A, Ingvar C, Jonsson N, Brandt L et al. Use of sunbeds or sunlamps and malignant melanoma in southern Sweden. *Am J Epidemiol* 1994 Oct 15; 140(8): 691-9.
9. Armstrong BK, Kricger A, English DR. Sun exposure and skin cancer. *Australas J Dermatol* 1997; 38 Suppl 1: S1-S6.
10. Kivisäkk E, Wester U, Larkö O. Testing of the sunscreens on the Swedish market. Statens strålskyddsinstitut - rapport 94 - 20, 1994.
11. Stenberg C, Larkö O. Sunscreen application and its importance for the sun protection factor. *Arch Dermatol* 1985 Nov; 121(11): 1400-2.
12. Bech-Thomsen N, Wulf HC. Sunbathers' application of sunscreen is probably inadequate to obtain the sun protection factor assigned to the preparation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1992-93 Dec; 9(6): 242-4.
13. Pruijm B, Wright L, Green A. Do people who apply sunscreens, re-apply them? *Australas J Dermatol* 1999 May; 40(2): 79-82.
14. Naylor MF, Boyd A, Smith DW, Cameron GS, Hubbard D, Neldner KH. High sun protection factor sunscreens in the suppression of actinic neoplasia. *Arch Dermatol* 1995 Feb; 131(2): 170-5.
15. Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Leslie D, Parsons P et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999 Aug 28; 354(9180): 723-9.
16. Moyal DD, Fourtanier AM. Effects of UVA radiation on an established immune response in humans and sunscreen efficacy. *Exp Dermatol* 2002 Nov; 11 Suppl 1: 28-32
17. Hayden CG, Roberts MS, Benson HA. Systemic absorption of sunscreen after topical application. *Lancet* 1997 Sep 20; 350(9081): 863-4.
18. Gonzalez H, Farbroth A, Larkö O. Percutaneous absorption of benzophenone-3, a common component of topical sunscreens. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27; 691-694.
19. Tarras-Wahlberg N, Stenhagen G, Larkö O, Rosén A, Wennberg AM, Wennerström O. Changes in ultraviolet absorption of sunscreens after ultraviolet irradiation. *J Invest Dermatol* 1999 Oct; 113(4): 547-53.
20. Maier H, Schauburger G, Brunnhofer K, Honigsmann H. Change of ultraviolet absorbance of sunscreens by exposure to solar-simulated radiation. *J Invest Dermatol* 2001 Aug; 117(2): 256-62.

21. Autier P, Dore JF, Cattaruzza MS, Renard F, Luther H, Gentiloni-Silverj F et al. Sunscreen use, wearing clothes, and number of nevi in 6- to 7-year-old European children. European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group. J Natl Cancer Inst 1998 Dec 16; 90(24): 1873-80.
22. Gallagher RP, Rivers JK, Lee TK, Bajdik CD, McLean DI, Coldman AJ. Broad-spectrum sunscreen use and the development of new nevi in white children: a randomized controlled trial. JAMA 2000 Jun 14; 283(22): 2955-60.

## Solarier

Johan Westerdahl och Olle Larkö

### Bakgrund

Solbestrålning har visat sig vara den viktigaste kända faktorn i omgivningen för uppkomsten av skivepitelcancer, basaliom och malignt melanom.(1) För basaliom och framförallt melanom har sambandet med solexponering visat sig vara komplext. Generellt utgår man från att det är den ultravioletta (UV) strålningen i solljuset som är cancerframkallande. UV strålning är osynlig elektromagnetisk strålning som klassiskt indelas i UVA (320-400 nm), UVB (280-320 nm) och UVC (100-280 nm). I ozonlagret absorberas all UVC strålning varför man kan bortse från denna strålning på jordytan. Man trodde länge att det bara var UVB som var viktig för uppkomst av cancer, men det är nu fastslaget att både UVA och UVB är carcinogena för människa.(1) Skivepitelcancer orsakas dock sannolikt främst av UVB. Det är fortfarande oklart vilka våglängder som är viktiga för uppkomst av melanom respektive basaliom.

### Solarier

Förutom solen finns det en mängd andra UV strålningskällor såsom speciella industriella apparater och lampor. Ur klinisk synvinkel torde dock solarier vara viktigast. Det är elektriska anordningar innehållande UV strålkälla avsedd för bestrålning av människa. En äldre benämning på solarium är sollampa. På 1970-talet introducerades så kallade lysrörs-solarier. Grovt kan man indela solarier i kosmetiska och medicinska beroende på om syfte med deras användande är att göra huden brun eller att behandla sjukdom. I Sverige och i många andra länder finns det sedan många år noggranna föreskrifter som reglerar dessa produkters användande. I dessa görs en finare kategoriindelning av solarier där man tar hänsyn till strålningsegenskaperna som finns definierade i svensk och europeisk standard (SS EN 60 335-2-27 resp CENELEC EN 60335-2-27). Man talar om fyra UV-typer, typ 1 till 4. I Sverige är det UV-typ 3 som förekommer i kosmetiska solarier och UV-typ 4 i solarier för medicinskt bruk.

Under årens lopp har de kosmetiska solarielampornas egenskaper ändrats. Fram till slutet av 1970-talet användes lampor som gav ifrån sig signifikanta fraktioner av såväl UVB (22-40 %) som UVC (0,1-20 %) strålning.(2) Sedan början av 1980-talet används produkter som huvudsakligen producerar UVA strålning och bara en liten fraktion UVB.(2) Dock har det i Sverige visat sig att fraktionen UVB i solarier sakta ökat på senare år då det anses att det medför en solbrunhet som är djupare och varar längre (SSI, personligt meddelande).

Sedan 1982 har SSI utfärdat föreskrifter för solarier. Förutom regler rörande handhavande av produkterna och deras användande så föreskriver man att strålningen ska vara så lik solens som möjligt. UVA strålningen får inte vara mer än fyra gånger intensivare än solen i Sverige medan UVB bara får vara en halv gånger starkare. Dock kan den totala UV strålningen i solarier ibland vara hög och motsvara den som finns i tropikerna. I senare föreskrifter från SSI (1991 och 1998) har lokal kommunal tillsyn tillkommit, varningsaffischer med råd om försiktighet och rekommendation att ungdomar under 18 år inte bör använda solarier.

### **Exponering i solarier**

Solarieindustrin hade framför allt en stark expansion under 1980-talet. Man räknar med att det i Sverige idag finns cirka 8000 kommersiella helkroppssolarier tillgängliga för allmänheten och att det på olika företag finns ungefär lika många till. Runt om i våra hem finns ytterliggare cirka 50 000 solarieutrustningar. Sammantaget återfinns man tio procent av världsmarknaden för solarier i Norden.

Solarieisolning har sedan 1980-talet blivit en vanlig företeelse speciellt bland den unga befolkningen i norra Europa och Nordamerika.(3, 4) I en svensk studie från mitten av 90-talet fann man att över hälften av alla ungdomar i åldern 14 –19 år hade solat solarie och att en stor andel av dessa hade bränt sig.(5) Senare undersökningar har visat att denna grupp trots oftast god kunskap inte följer solarieföreskrifter.(6) I majoriteten av fall exponeras vid varje solarieisolningstillfälle hela kroppen under 30 minuter.(7)

### **Solarier och hudcancer**

Trots att övergången från att studera solen som riskfaktor för hudcancer till att studera artificiella UV källor, så som solarier, är logisk har detta gjorts i relativt liten omfattning på människa.

Teoretiskt kan man tänka sig åtminstone tre olika förklaringar till att det skulle kunna finnas en association mellan solariebruk och hudcancer. Först, själva solariebruket med den UV exponering som man utsätts för i sig påverkar risken att drabbas av hudcancer. Solariebruket skulle också kunna vara ett surrogat för intermittent exponering för solbestralning. Slutligen skulle man kunna tänka sig att UV strålningen i solariet adderas till och därmed bidrar till den totala UV dosen. I detta sammanhang är det viktigt att veta att solariebruk starkt korrelerar med solande i vanligt solljus.(3, 7, 8)

Redan under 1980-talet började det komma rapporter om hudförändringar utgående från melanocyterna efter solande i UVA solarier.(9) Man spekulerade i att dessa hade malign potential. Även förändringar utan pigment som t ex aktinisk keratos finns beskrivet efter solariebruk.(10)

### **Medicinska solarier**

Så tidigt som i slutet av 1980-talet ansågs det finnas tillräcklig dokumentation för att dra slutsatsen att kombinationen psoralen och UVA strålning, s.k. PUVA behandling, är carcinogen.(11) Sedan dess har man nu även i ett långsiktigt perspektiv kunnat påvisa en ökad risk för såväl malignt melanom som skivepitelcancer hos patienter med psoriasis som behandlats med PUVA.(12, 13) Åtminstone när det gäller melanom har dessa resul-

tat kritiserats för att man inte rapporterade den totala fototoxiska dosen som gavs eller om patienterna som drabbades av melanom i sig hade andra riskfaktorer för melanom.(14) Någon riskökning för att utveckla basaliom tycks inte finnas vid PUVA behandling.(13)

### **Kosmetiska solarier**

Trots att man på teoretiska grunder skulle förvänta sig ett risk samband mellan kosmetiska solarier och skivepitelcancer respektive basaliom finns det sparsamt med epidemiologiska studier på området. I en nyligen publicerad amerikansk studie påvisar man en signifikant riskökning för såväl skivepitelcancer som basaliom även efter att i analysen ha justerat för solexponering.(15) Å andra sidan har finns andra studier som inte kunnat redovisa ett samband.(16)

I den epidemiologiska litteraturen finner man ett tiotal studier som berör ett samband mellan solarier och melanom. Fem av dessa påvisar, efter att i analyserna ha justerat för solexponering, en riskökning för melanomuppkomst efter solariebruk.(7, 17-20) Gemensamt för alla dessa studier är att de kommer från regioner med relativt låg bakgrunds UV strålning där ett flitigt nyttjande av solarier kan bidra med en signifikant andel av totala UV-dosen. Ytterligare fem studier har rapporterat begränsat eller avsaknad av samband mellan solariebruk och melanom.(21-24) I de flesta av dessa negativa studier baseras resultaten på relativt få individer som exponerats för solarier.

Generellt så lider studierna i den epidemiologiska litteraturen av en avsaknad av specificerad exponeringsdata för såväl solariebruk som för eventuella confounders.

### **Sammanfattning**

Studier som tittar på risker vid exponering för artificiella UV källor, såsom solarier, kan hjälpa till att se vilka effekter olika våglängder har för uppkomst av olika former av hudcancer.

Fastän det redan nu finns ett flertal studier som påvisar ett starkt positivt samband mellan solariebruk och melanom respektive annan hudcancer går det på grund av metodologiska tillkortakommanden i flertalet studier inte att dra några helt säkra slutsatser. Den vetenskapliga dokumentationen är sålunda bortsett från PUVA behandling i många stycken begränsad (enligt SBU:s gradering). Det krävs därför nya studier, gärna prospektiva kohort studier, med bättre exponerings data (ex UV spektrum, intensitet, exponerings tid etc) för såväl solariebruket som för vanligt solljus.

Även om det sammantaget saknas ett starkt vetenskapligt underlag finns det dock mycket som talar för att solarier, även utan psoralen, medför en ökad hudcancer risk. Barn och ungdomar liksom personer med andra kända riskfaktorer för olika former av hudcancer bör därför inte använda sig av solarier. Vid solariebruk bör detta anpassas efter individuell soltålighet så att till exempel solbrännskador undviks.

### **Referenser**

1. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Solar and ultraviolet radiation. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1992;55:1-316.

2. Diffey BL, Farr PM. Tanning with UVB or UVA: an appraisal of risks. *J Photochem Photobiol B* 1991;8(2):219-23.
3. Autier P, Joarlette M, Lejeune F, Lienard D, Andre J, Achten G. Cutaneous malignant melanoma and exposure to sunlamps and sunbeds: a descriptive study in Belgium. *Melanoma Res* 1991;1(1):69-74.
4. Lillquist PP, Baptiste MS, Witzigman MA, Nasca PC. A population-based survey of sun lamp and tanning parlor use in New York State, 1990. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:510-2.
5. Boldeman C, Beitner H, Jansson B, Nilsson B, Ullén H. Sunbed use in relation to phenotype, erythema, sunscreen use and skin diseases. A questionnaire survey among Swedish adolescents. *Br J Dermatol* 1996;135(5):712-6.
6. Boldeman C, Bränström R, Dal H, Kristjansson S, Rodvall Y, Jansson B, et al. Tanning habits and sunburn in a Swedish population age 13-50 years. *Eur J Cancer* 2001;37(18):2441-8.
7. Westerdahl J, Ingvar C, Måsbäck A, Jonsson N, Olsson H. Risk of cutaneous malignant melanoma in relation to use of sunbeds: further evidence for UV-A carcinogenicity. *Br J Cancer* 2000;82(9):1593-9.
8. Boldeman C, Jansson B, Nilsson B, Ullén H. Sunbed use in Swedish urban adolescents related to behavioral characteristics. *Prev Med* 1997;26(1):114-9.
9. Williams HC, Salisbury J, Brett J, du Vivier A. Sunbed lentiginos. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296(6629):1097.
10. Speight EL, Dahl MG, Farr PM. Actinic keratosis induced by use of sunbed [letter; comment]. *Bmj* 1994;308(6925):415.
11. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1 to 42. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum Suppl* 1987;7:261.
12. Stern RS, Nichols KT, Vakeva LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-Up Study. *N Engl J Med* 1997;336(15):1041-5.
13. Stern RS, Liebman EJ, Vakeva L. Oral psoralen and ultraviolet-A light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of nonmelanoma skin cancer. PUVA Follow-up Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(17):1278-84.
14. Wolff K. Should PUVA be abandoned? *N Engl J Med* 1997;336(15):1090-1.
15. Karagas MR, Stannard VA, Mott LA, Slattery MJ, Spencer SK, Weinstock MA. Use of tanning devices and risk of basal cell and squamous cell skin cancers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(3):224-6.
16. Bajdik CD, Gallagher RP, Astrakianakis G, Hill GB, Fincham S, McLean DI. Non-solar ultraviolet radiation and the risk of basal and squamous cell skin cancer. *Br J Cancer* 1996;73(12):1612-4.
17. Swerdlow AJ, English JS, MacKie RM, O'Doherty CJ, Hunter JA, Clark J, et al. Fluorescent lights, ultraviolet lamps, and risk of cutaneous melanoma [published erratum appears in *BMJ* 1988 Nov 5;297(6657):1172]. *Br J Med* 1988;297(6649):647-50.

18. Walter SD, Marrett LD, From L, Hertzman C, Shannon HS, Roy P. The association of cutaneous malignant melanoma with the use of sunbeds and sunlamps. *Am J Epidemiol* 1990;131(2):232-43.
19. Westerdahl J, Olsson H, Måsbäck A, Ingvar C, Jonsson N, Brandt L, et al. Use of sunbeds or sunlamps and malignant melanoma in southern Sweden. *Am J Epidemiol* 1994;140(8):691-9.
20. Autier P, Dore JF, Lejeune F, Koelmel KF, Geffeler O, Hille P, et al. Cutaneous malignant melanoma and exposure to sunlamps or sunbeds: an EORTC multicenter case-control study in Belgium, France and Germany. EORTC Melanoma Cooperative Group. *Int J Cancer* 1994;58(6):809-13.
21. Gallagher RP, Elwood JM, Hill GB. Risk factors for cutaneous malignant melanoma: the Western Canada Melanoma Study. *Recent Results Cancer Res* 1986;102:38-55.
22. Holman CD, Armstrong BK, Heenan PJ, Blackwell JB, Cumming FJ, English DR, et al. The causes of malignant melanoma: results from the West Australian Lions Melanoma Research Project. *Recent Results Cancer Res* 1986;102:18-37.
23. Østerlind A, Tucker MA, Stone BJ, Jensen OM. The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. II. Importance of UV-light exposure. *Int J Cancer* 1988;42(3):319-24.
24. MacKie RM, Freudenberger T, Aitchison TC. Personal risk-factor chart for cutaneous melanoma. *Lancet* 1989;2(8661):487-90.

## Sekundär prevention av hudcancer

Johan Hansson

### Inledning

Cancerpreventiva insatser kan indelas i primär och sekundär prevention. Primär prevention innebär åtgärder som syftar till att förhindra att maligna tumörer uppstår och därigenom reducera incidensen av tumörer. Sekundär prevention syftar på åtgärder som leder till att maligna tumörer diagnosticeras och behandlas i ett skede när de är möjliga att bota. Målsättningen med sekundär prevention är således att minska dödligheten i den aktuella tumörsjukdomen. Många preventiva åtgärder har både primär- och sekundärpreventiva effekter.

Bland hudcancertyperna är melanom den som orsakar den huvudsakliga mortaliteten - i Sverige omkring 350 personer årligen - och är därmed den hudcancertyp där sekundärpreventiva åtgärder är mest angelägna. De flesta sekundärpreventiva program rörande hudcancer har därför fokuserat på hudmelanom. Hudmelanom är en tumörsjukdom som lämpar sig väl för sekundär prevention eftersom tumörerna är väl synliga för blotta ögat i huden och eftersom tidig diagnos och adekvat kirurgisk behandling leder till en hög sannolikhet för bot.

Under senare decennier har incidensen av hudmelanom ökat snabbast av alla maligna tumörer i Sverige, och under perioden 1953 till 1987 ökade mortaliteten i hudmelanom med 3 % per år. Detta har lett till att preventiva åtgärder kommit att aktualiseras i syfte att bryta denna ogynnsamma utveckling.



## **Strategier för sekundär prevention**

I många fall har sekundär prevention bedrivits i form av kampanjer som syftat till att bland allmänhet och hälso- och sjukvårdspersonal öka kunskaperna om hudcancer, i första hand melanom. Härigenom har man sökt underlätta tidig diagnostik och behandling, genom att minska fördröjningen innan patienter söker vård - ”patient’s delay” - och även minska tiden från att patienter söker sjukvård tills diagnosen ställts - ”doctor’s delay”. Förutom dylika kampanjer har även försök gjorts med screening av allmänheten på öppna mottagningar i syfte att upptäcka melanom i ett tidigt skede.

En alternativ strategi innebär att man söker identifiera högriskgrupper och erbjuder dessa att delta i preventiva program. Det finns ännu inga randomiserade studier av sekundär prevention av melanom. Detta gör att effekterna av olika program är svåra att utvärdera. I många fall har man i stället för effekter på melanommortalitet sökt utvärdera andra surrogatvariabler, som till exempel andelen tidigt upptäckta melanomtumörer med låg tumörtjocklek.

## **Internationella erfarenheter**

### **Sekundärprevention riktad till allmänheten**

Redan 1963 startades i staten Queensland i Australien ett melanomprogram, vilket även ledde till att ett program för tidig melanomdiagnostik utvecklades. Detta riktade sig initialt till läkare och syftade till att öka kunskapen om melanomdiagnostik. Denna kampanj utvidgades därefter till andra grupper av hälso- och sjukvårdspersonal och sedan även till allmänheten. Sedan detta program etablerats minskade andelen tunna melanom och medan incidensen av melanom fortsatt e att öka kraftigt ökade mortaliteten mindre snabbt, medan mortaliteten i andra stater i Australien ökade mera, vilket togs som intäkt för en sekundärpreventiv effekt av programmet i Queensland (1). Dessa erfarenheter har lett till att preventiva program etablerats i andra stater Australien, vilka syftat både till primär och sekundär prevention. Liknande program som riktar sig till allmänheten har därefter etablerats både i USA och i västereuropeiska länder som Storbritannien Nederländerna och Tyskland.

I USA har American Academy of Dermatology understött ett program med såväl information om hudcancer till allmänheten som omfattande kostnadsfria hudundersökningar. Under åren 1985 –94 genomfördes sålunda närmare 750 000 hudundersökningar. I en utvärdering av programmet under 1992-94, omfattande 282 555 deltagande individer, fann man att 371 melanom upptäcktes, motsvarande 129 tumörer per 100 000 undersökta individer (2). Majoriteten av dessa var tidigt upptäckta med en mediantjocklek på 0,30 mm. Detta utgör den hittills största utvärderingen av denna typ av program. I en senare studie anges att kostnadseffektiviteten hos denna typ av program är jämförbar med den vid andra typer av cancerscreening och ligger på omkring \$50 000 per räddat levnadsår (3).

### **Sekundärprevention riktad till högriskgrupper**

Exempel på högriskgrupper som lämpar sig för preventiva program är medlemmar i familjer med hereditär predisposition för melanom. Resultat av dylika program har publicerats bland annat från Leiden i Holland och från USA. I den holländska studien av 9 melanomfamiljer diagnosticerades 50 hudmelanom hos medlemmar som deltagit i ett

preventivt program (4). Man kunde påvisa att den genomsnittliga tumörtjockleken minskade signifikant från 1,75 mm hos 19 melanom som diagnosticerats före start av det preventiva programmet, jämfört med 0,80 mm hos de 11 tumörer som diagnosticerades vid första hudundersökningen och 0,54 mm hos de 20 melanom som identifierades under uppföljande undersökningar av familjemedlemmar ( $p=0.001$ ). Liknande erfarenheter har publicerats från Pennsylvania Pigmented Lesion Group i Philadelphia där 555 medlemmar av melanomfamiljer deltagit i ett preventivt program, varvid medeltjockleken var 1,44 mm hos 48 tumörer som identifierats före hudundersökning inom ramen för det preventiva programmet, jämfört med 0,52 mm för 28 melanom som identifierats under uppföljningsprogrammet ( $p<0,001$ ) (5).

1994 påvisades att en andel av familjer med hereditärt melanom karakteriseras av nedärvda mutationer i tumörsuppressorgen CDKN2A och senare har även ett litet antal familjer associerade med nedärvda mutationer i en annan gen, CDK4 - vilken samverkar med CDKN2A - beskrivits (6). Bland svenska familjer med hereditärt melanom är nedärvda CDKN2A mutationer ovanliga och förekommer hos mindre än 10 % av familjerna, medan nedärvda CDK4 mutationer ej iakttagits. En speciell så kallad founder mutation i CDKN2A är den vanligaste genetiska förändringen i svenska melanomfamiljer (7). Dessa kunskaper inom molekylär genetik leder till möjligheter att med genetiska test identifiera högriskindivider för melanomutveckling. I en nyligen rapporterad studie från National Cancer Institute i USA av uppföljningsprogram riktade till familjer med dessa typer av mutationer har det bekräftats att med denna typ av program kan melanom även hos dessa högriskfamiljer med nedärvda mutationer identifieras på ett tidigt stadium (8). Dessa preventiva aktiviteter är av stor betydelse för de berörda familjerna, men har sannolikt en mindre betydelse på populationsnivå då endast 5-10 % av alla melanomfall rekryteras från denna typ av släkter.

Ytterligare högriskgrupper som är lämpade för sekundärpreventiva åtgärder är patienter som behandlats för mer än ett primärt hudmelanom, och som löper stor risk att utveckla nya hudmelanom. Individer med riklig nevusförekomst och/eller förekomst av avvikande nevi, så kallade dysplastiska eller atypiska nevi, har en ökad melanomrisk, även i avsaknad av hereditet för melanom. I uppföljningsprogram inkluderande regelbundna hudundersökningar av dylika individer med dysplastiska nevi har man demonstrerat att majoriteten av de melanom som identifierats är tunna och därmed har en gynnsam prognos (9-13)

### **Exempel på svenska aktiviteter**

Sedan mitten av 1980-talet har i Sverige, med början i Stockholm-Gotlands sjukvårdsregion primär- och sekundärpreventiva aktiviteter genomförts (14). Dessa har syftat till att öka kunskapen och medvetenheten om hudmelanom hos allmänheten och medicinsk personal, liksom till exempel skolpersonal. Ytterligare ett exempel på preventiva aktiviteter är öppet hus med möjligheter till fria hudundersökningar som genomfördes första gången 1990 med stöd av Cancerfonden på hudkliniker och onkologiska kliniker (15). Detta har följts av återkommande aktiviteter i samband med "sola sakta" kampanjer organiserade av Cancerfonden. Ytterligare ett senare exempel på aktiviteter riktade till allmänheten är "Melanoma Monday" som på senare år genomförts på svenska hudkliniker inom ramen för ett program i Europeiska Unionen efter förebild från Australien.

Förutom sekundärpreventiva insatser riktade till allmänheten har även preventiva program för högriskgrupper införts i Sverige. 1987 påbörjade sålunda den Svenska Mela-

nomstudiegruppen ett program som syftar till att identifiera familjer med hereditärt melanom och att genomföra ett preventivt program för medlemmar av dessa släkter. Familjemedlemmarna erhåller såväl information om solskydd som regelbundna hudundersökningar i genomsnitt var sjätte månad på specialiserade mottagningar. I en första utvärdering av uppföljning av 280 familjer med sammanlagt 2080 medlemmar har man funnit att 45 melanom diagnosticerats under uppföljningen samt att 42 % av dessa var in situ-melanom och de övriga var huvudsakligen tunna invasiva melanom med en median-tjocklek om 0,45 mm (J Hansson et al, Manuskript 2003). Sammantaget saknade 75 % av tumörerna vertikal växtfas och var därmed utan biologisk förmåga att metastasera.

## **Effekter**

Under senare år har andelen tunna tumörer och in-situ melanom ökat och parallellt med detta har prognosen för hudmelanom förbättrats. Således var 5-årsöverlevnaden 1960 50 % medan den 1982 var 80 % (16). Även på senare år har prognosen förbättrats och 5-årsöverlevnaden för patienter utan kliniska tecken till metastaser förbättrades från 84 % till 92 % under åren 1976-1994 (Månsson-Brahme E, Manuskript 2003) Detta talar för att de ovan beskrivna genomförda åtgärderna haft sekundärpreventiva effekter.

Denna preventiva effekt återspeglar sig även i ett sannolikt trendbrott avseende mortalitetsutvecklingen. Den tidigare ökningen i melanommortalitet om ca 3 % årligen har brutits under senare delen av 1980-talet. Således har en signifikant minskad melanommortalitet hos kvinnor under perioden 1987-1996 kunnat dokumenteras (17). Denna minskning var mera framträdande i Stockholm-Gotlandsregionen än i Sverige som helhet. Under samma tidsperiod sågs en avplaning av den tidigare mortalitetsökningen hos män. Denna förändring utgör således ett trendbrott bland kvinnor och avplaningen av mortalitetsminskningen hos män talar för att en liknande förändring kan vara på väg även i den manliga befolkningen.

## **Slutsatser**

Sekundärpreventiva program inom hudcancerområdet har huvudsakligen inriktat sig på tumörsjukdomen hudmelanom, då detta är den tumörtyp som är associerad med den huvudsakliga mortaliteten. Preventionsaktiviteter riktade till allmänhet och medicinsk personal har omfattat såväl utbildnings och informationskampanjer som direkta screeningprogram med omfattande hudundersökningar. Riktade preventionsprogram till högriskgrupper som t ex familjer med hereditärt melanom har även genomförts. Effekterna av dessa aktiviteter är svårvärderade i avsaknad av randomiserade studier. Vid uppföljningsstudier av dylika program har dock tecken på gynnsamma effekter på tumörtjocklek och prognos vid hudmelanom kunnat iaktas. I Sverige har en minskad mortalitet i hudmelanom hos kvinnor sedan 1987 kunnat dokumenteras, medan hos män en avplaning av en tidigare mortalitetsökning skett under denna tidsperiod.

Då inga betydelsefulla förbättringar avseende behandling av avancerade melanomtumörer uppnåtts är ytterligare förbättrade preventiva åtgärder nödvändiga för att i framtiden minska mortaliteten i denna sjukdom. För att förbättra framtida preventionsprogram krävs ökade kunskaper avseende hur lämpliga informationskampanjer till de medicinska professionerna och till allmänheten bedrivs. Fortsatt forskning för att identifiera ytterligare högriskgrupper lämpade för primär- och sekundärpreventiva åtgärder, samt förbättrade metoder att genomföra dylika preventiva program är likaså av stor betydelse. Statens

Strålskyddsinstitut torde kunna spela en viktig roll genom att understödja och koordinera dylik verksamhet.

## Referenser

1. Mcleod GR. Control of melanoma in a high-risk population. *Pigment Cell* 9: 131-140, 1988.
2. Koh HK, Norton LA, Geller AC, Sun T, Rigel DS, Miller DR, Sikes RG, Vigeland K, Bachenberg EU, Menon PA, Billon SF, Goldberg G, Scarborough DA, Ramsdell WM, Muscarella VA, Lew RA. Evaluation of the American Academy of Dermatology's National Skin Cancer Early Detection and Screening Program. *Am Acad Dermatol* 34:971-978, 1996
3. Freedberg KA, Geller AC, Miller DR, Lew RA, Koh HK. Screening for malignant melanoma: A cost-effectiveness analysis. *J Am Acad Dermatol*, 41: 738-745, 1999.
4. Vasen HF, Bergman W, van Haeringen A, Scheffer E, van Slooten EA. The familial dysplastic nevus syndrome. Natural history and the impact of screening on prognosis. A study of nine families in the Netherlands. *Eur J Cancer Clin Oncol* 25:337-341, 1989
5. Masri GD, Clark WH Jr, Guerry D 4th, Halpern A, Thompson CJ, Elder DE. Screening and surveillance of patients at high risk for malignant melanoma result in detection of earlier disease. *J Am Acad Dermatol* 22:1042-1048, 1990
6. Platz, A., Ringborg, U., and Hansson, J. Hereditary cutaneous melanoma, *Semin Cancer Biol* 2000; 10: 319-326
7. Hashemi J, Bendahl P-O, Sandberg T, Platz A, Linder S, Stierner U, Olsson H, Ingvar C, Hansson J, Borg Å. Haplotype analysis and age estimation of the 113 insR CDKN2A founder mutation in Swedish melanoma families. *Gene Chrom Cancer* 31: 107-116, 2001
8. Tucker MA, Fraser MC, Goldstein AM, Struewing JP, King MA, Crawford JT, Chiazze EA, Zemetkin DP, Fontaine LS, Clark WH Jr. A natural history of melanomas and dysplastic nevi: an atlas of lesions in melanoma-prone families. *Cancer*. 94:3192-3209, 2002
9. Rigel DS, Rivers JK, Kopf AW, Friedman RJ, Vinokur AF, Heilman ER, Levenstein M. Dysplastic nevi. Markers for increased risk for melanoma. *Cancer*, 63:386-389, 1989
10. MacKie RM, McHenry P, Hole D. Accelerated detection with prospective surveillance for cutaneous malignant melanoma in high-risk groups. *Lancet*, 341:1618-1620, 1993.
11. Marghoob AA, Kopf AW, Rigel DS, Bart RS, Friedman RJ, Yadav S, Abadir M, Sanfilippo L, Silverman MK, Vossaert KA. Risk of cutaneous malignant melanoma in patients with 'classic' atypical-mole syndrome. A case-control study. *Arch Dermatol*, 130: 993-998, 1994

12. Schneider JS, Moore DH 2nd, Sagebiel RW. Risk factors for melanoma incidence in prospective follow-up. The importance of atypical (dysplastic) nevi. Arch Dermatol, 130: 1002-1007, 1994
13. Kang S, Barnhill RL, Mihm MC Jr, Fitzpatrick TB, Sober AJ. Melanoma risk in individuals with clinically atypical nevi. Arch Dermatol, 130: 999-1001, 1994.
14. Ringborg U, Lagerlof B, Broberg M, Mansson-Brahme E, Platz A, Thorn M. Early detection and prevention of cutaneous malignant melanoma: emphasis on Swedish activities. Med Oncol Tumor Pharmacother, 8:183-187, 1991.
15. Ringborg U, Lagerlöf B, Beitner H, Molin L, Rorsman H, Swanbeck G. Öppet hus för hudundersökning gav värdefulla erfarenheter. Läkartidningen, 89:1484-1485, 1992.
16. Thörn M, Adami HO, Bergstrom R, Ringborg U, Krusemo UB. Trends in survival from malignant melanoma: remarkable improvement in 23 years. J Natl Cancer Inst. 81: 611-617, 1989
17. Cohn-Cedermark G, Månsson-Brahme E, Rutqvist LE, Larsson O, Johansson H, Ringborg U. Trends in mortality from malignant melanoma in Sweden, 1970-1996. Cancer, 89: 348-355, 2000.

## Prevention mot ögonskador

Per Söderberg

### Epidemiologi

I ögonlockshuden förekommer basaliom, malignt melanom och skivepitelcancer. För dessa tillstånd torde samma association till exponering för ultraviolett strålning (UVS) föreligga som på övriga delen av huden. Dessa tillstånd berörs därför ej närmare här.

I bindehinnan förekommer ibland pingueculum. Detta är en degenerativ förändring i form av en liten upphöjning som innehåller en blandning av bindväv och fett. Förändringen sitter vanligen nasalt i ögonspringan. Förändringen har rapporterats ha en hög prevalens i Saudiarabien (1). I en amerikansk studie av fiskare som jämfördes med människor med verksamhet på land har en svag association mellan pingueculum och exponering för UVA och UVB påvisats (1).

Pterygium är ett tillstånd där kärlförande bindväv växer in i den transparenta hornhinnan från bindehinnan och kan bli synhotande om hornhinnans centrala del störs. Incidensen pterygium har visats samvariera med tid spenderad utomhus (2). Vidare har en association påvisats mellan exponering av ögat för UVS och blått ljus och förekomst av pterygium (3,4). Associationen mellan pterygium och kortvågigt blått ljus har senare konfirmerats (4).

Det är väl känt att överexponering för UVS leder till celledöd i hornhinnans yttersta celler. Detta tillstånd kallas fotokeratokonjunktivit eller vanligen snöblindhet eller svetsblänk. Inom loppet av några timmar från överexponering för UVS uppkommer gruskänsla som övergår i i kraftig värk och ljusskygghet. Tillståndet läker utan men genom att skadade celler ersätts.

Klimatbetingad droppkeratit innebär en inlagring av gultonade droppformationer under hornhinnans yttersta cellager, epitelet, i den del av hornhinnan som motsvarar ögonlockspringan. Förändringen har påvisats vara vanligare i områden med intensiv exponering för solljus (4). Vidare har en association mellan hög dos UVS från solen och risken för droppkeratit kunnat påvisas (3, 4).

Klimatbetingad stromal proteoglykankeratopati är en grumlig i hornhinnans mellersta lager som drabbar båda ögonen. Tillståndet har förknippats med torrt klimat och solstrålning (4).

Ett stort antal studier har visat ett samband mellan exponering för solljus och grå starr. I en studie har en association påvisats mellan individuell dos och relativ risk (4). I en nyligen publicerad sammanfattningsartikel konstaterades att majoriteten av 22 epidemiologiska studier uppfyllde de flesta av epidemiologiska krav för kausalitet och talade för en association mellan UVS-B och utveckling av kortikal katarakt (grumling i linsens ytterområde) och möjligen bakre subkapsulär katarakt (grumling i den ytliga bakre delen av linsen) (5). Författarna framhärdade att befintliga epidemiologiska data skall tas som intäkt för generella kampanjer för att förebygga katarakt och att medvetandegöra allmänheten om ökad risk för katarakt vid exponering för UVS från solen.

Studier har visat en association mellan sena stadier av åldersförändring i gula fläcken i näthinnan och utomhusaktivitet. I en studie visades att individer med en befintlig åldersförändring i gula fläcken hade exponerats för signifikant större dos synligt ljus under 20 år än individer som inte hade åldersförändring i gula fläcken (6, 7).

### **Basal forskning av betydelse för primär och sekundär prevention**

Såväl fotokeratit som katarakt uppkommer i direkt anslutning till experimentell exponering för UVS strålning. Båda tillstånden är mest känsliga för kortvågig UVS. Den spektrala känsligheten är väl kartlagd för fotokonjunktivit på människa (8), fotokeratit på djur (9-11) och människa (12), och för katarakt i djurexperiment (13, 14). Djurexperiment har visat att för uppkomst av katarakt efter exponering för UVS följer en kontinuerlig dosresponsfunktion (15). I djurexperiment finns vidare visat att vid ekvivalenta doser uppkommer maximal linsgrumling vid exponeringstider omkring 15 min (16). Vid upprepad korttidsexponering uttrycks maximal linsgrumling om dosen ges med c:a 72 tim. intervall (17). I djurexperiment föreligger ett starkt åldersberoende så att tröskeldosen för framkallande av katarakt är betydligt lägre för unga individer än för äldre (18).

Djurexperiment har visat att exponering av näthinnan ger upphov till fotoretinit, en fotokemisk skada som torde vara identisk med solblindhet. Solblindhet uppkommer vid långvarigt betraktande av solen t.ex. vid solförmörkelse. Den spektrala känsligheten för denna skada är väl känd (19).

### **Primär och sekundär prevention, evidensbaserade program**

Preventionsprogram förekommer i Australien. Det är osäkert om metodiken i dessa program är evidensbaserad.

## Strategi för att få ut budskap

Med hänsyn till experimentell och epidemiologisk kunskap bör ett preventivt program fokusera på förebyggande effekt för fotokeratokonjunktivit, pterygium, katarakt och makuladegeneration då dessa är de kvantitativt dominerande problemen. Klimatbetingad droppkeratit kan nämnas men är mycket ovanligt i Sverige.

Ett preventivt program bör inriktas på prevention i UVS rika miljöer, havsnära miljöer respektive snömiljöer.

Preventionsmetoden skall vara i första hand att undvika solexponering mellan kl. 10 och kl 14. Vidare bör bra tätsittande solglasögon med sidoskydd och bra spektral transmittans rekommenderas i högdos UVS miljö.

Effekterna av ett preventionsprogram kommer för pterygium, katarakt och makuladegeneration att ta mycket lång tid att uppmäta då solexponering kan antas ge en mätbar effekt med 10-20 års uppföljningstid. Man bör dock inventera möjligheterna att prospektivt utvärdera effekten av prevention i ett väl avgränsat urval. Det viktigaste torde vara att studera effektiviteten i ett preventionsprogram prospektivt genom att mäta efterlevnad av preventionsprogrammet råd.

## Referenser

1. Norn MS. Spheroid degeneration, pinguecula and pterygium among Arabs in the Red Sea Territory, Jordan. *Acta Ophthalmol Scand* 1982;60:949-54.
2. Hollands F, Moran D. Cataract – The ultraviolet risk factor. *Lancet*. 1981;2:1249-50.
3. Taylor HR, Rosenthal FS, Munoz B, Newland HS, Emmet EA. Corneal changes associated with chronic UV irradiation. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1481-9.
4. Taylor HR, West SK, Rosenthal FS, Munoz B, Newland HS, Abbey H et al. Effect of ultraviolet radiation on cataract formation. *N Engl J Med* 1988;319:1429-33.
5. McCarty CA, Taylor HR. A review of the epidemiologic evidence linking ultraviolet radiation and cataracts. *Dev Ophthalmol* 2002;35:21-31.
6. Taylor HR, Munoz B, West SK, Bressler NM, Bressler SB, Rosenthal FS. Visible light and risk of age-related macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1990;88:163-77.
7. Taylor HR, West SK, Munoz B, Rosenthal FS, Bressler B, Bressler NM. The long-term effects of visible light on the eye. *Arch Ophthalmol* 1992;110:99-104.
8. Cullen AP, Perera S. Human conjunctival response to ultraviolet irradiation. *Optom Vis Sci*. 1990;Suppl:67.
9. Cogan DG, Kinsey VE. Action spectrum of keratitis produced by ultraviolet radiation. *Arch ophthalmol* 1946;35:670-7.
10. Pitts DG. The effects of ultraviolet radiation on the eye Brooks Air Force Base, Texas, USAF School of Aerospace Medicine 1969.
11. Pitts AD. A comparative study of the effects of ultraviolet radiation on the eye. *Am J Optom Physiol Opt* 1970;47:535-46.

12. Pitts DG. The ocular ultraviolet action spectrum and protection criteria. *Health Phys* 1973;25:559-66.
13. Pitts DG, Cullen AP, Hacker PD. Ocular effects of ultraviolet radiation from 295 to 365 nm. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1977;16:932-9.
14. Merriam J, Löfgren S, Michael R, Söderberg PG, Dillon J, Zheng L et al. An action spectrum for UV-B radiation in the rat lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:2642-7.
15. Michael R. Söderberg PG, Chen E. Dose-response function for lens forward light scattering after in vivo exposure to ultraviolet radiation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1998;236:625-9.
16. Ayala MN, Michael R. Söderberg PG. Influence of exposure time for UV-radiation-induced cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:3539-43.
17. Ayala MN, Michael R, Söderberg PG. In vivo cataract after repeated exposure to ultraviolet radiation. *Exp Eye Res*. 2000;70:451-6.
18. Dong X, Ayala MN, Löfgren S, Söderberg PG. Ultraviolet radiation induced cataract, age and maximum acceptable dose. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;In press.
19. Ham WT, Mueller HA, Sliney D. Retinal sensitivity to damage from short wavelength light. *Nature* 1976;160:153-5.



## Del 2. Rapport avseende verksamhetsåret 2003 från Statens strålskyddsinstitut (SSI) vetenskapliga råd för UV-frågor

SSI:s vetenskapliga UV-råd skall ge generaldirektören råd om det vetenskapliga underlaget beträffande sambandet UV-strålning och biologiska effekter. Det skall också ge vägledning inför ställningstagande i frågor av policykaraktär där en vetenskaplig prövning av olika uppfattningar eller ståndpunkter är nödvändig. Rådet har under året haft följande ledamöter: docent Harry Beitner, docent Yvonne Brandberg, meteorolog Weine Josefsson, professor Olle Larkö, professor Ulrik Ringborg (ordförande), professor Inger Rosdahl, professor Per Söderberg, professor Rune Toftgård, docent Henrik Ullén och docent Johan Westerdahl. Till rådet har adjungerats myndighetsspecialist Lars-Erik Paulsson och docent Johan Hansson.

De tre dominerande formerna av hudcancer är malignt melanom, skivepitelcancer och basalcellscancer. Både ur ett nationellt och internationellt perspektiv ökar dessa tumörformer. Gemensamt för alla tre formerna är att ökningen sammanhänger med exposition av solens UV-strålning, som bedöms vara den mest betydelsefulla yttre riskfaktorn. Av detta följer att modifiering av UV-exposition, exempelvis genom ändrade solvanor, bör kunna leda till en minskning av förekomsten av hudcancer. Förebyggande insatser som leder till minskad UV-exposition är en form av primär prevention, som bedöms vara ett betydelsefullt sätt att motverka uppkomsten av alla tre formerna av hudcancer.

Ett annat gemensamt drag hos dessa tre tumörformer är nyttan av tidig diagnostik. Ett tidigt avlägsnande av en hudcancer innebär mindre sjukvårdsinsatser och, för framför allt malignt melanom, minskad risk för tumörspridning. Tumörutvecklingen sker ofta via förstadier och ökad kunskap om dessa leder till möjligheter att avlägsna förstadier innan dessa har hunnit bli elakartade tumörer. Denna form av tidigdiagnostik gränsar till den primära preventionen.

Av de tre formerna hudcancer är det i första hand malignt melanom som kan förorsaka död i sjukdomen. Ett väsentligt mål med förebyggande insatser är därför att minska dödligheten. För alla tre formerna kan insjuknande förorsaka betydande besvär för patienten. På grund av den rikliga förekomsten av maligna hudtumörer är sjukvårdskostnader betydande. Därför är mål för förebyggande insatser också minskad morbiditet och sjukvårdskostnader. Förutom hudcancer orsakar solens UV-strålning betydande problem i form av ögonskador.

I årets rapport redovisas (1) epidemiologiska basdata, (2) sjukvårdskostnader för malignt hudmelanom och en hälsoekonomisk analys av direkta och indirekta kostnader för UV-associerad morbiditet och mortalitet samt förslag att bättre identifiera sjukvårdskostnader för skivepitelcancer och basalcellscancer; (3) kunskapsläget vad gäller evidensbaserad primär prevention som riktas mot barn i grundskola och individer som besöker turist- och fritidsanläggningar; (4) yrkesexponering och UV-skador. (5) betydelsen av tidig diagnostik vid malignt hudmelanom; (6) biologiska effekter av UV-strålningens olika våglängder samt (7)

UV-orsakade DNA-skador som markör för exponering (8), P53 genens roll som markör för exponering, (9) UV-strålningens roll för induktion av katarkt. För varje område redovisas förslag till åtgärder.

# Epidemiologiska basdata

Henrik Ullén

## Bakgrund

Samtliga tre hudcancerformer har ett samband med utsatthet för solens ultraviolettera strålning. Riskfaktorsambandet har bedömts svara för ca 80 – 90 % av malignt hudmelanom, basalcellscancer respektive skivepitelcancer i huden (1). Icke-melanotisk hudcancer har starkast samband med kronisk solexposition medan risken för hudmelanom har visats öka med antalet intermittenta UV-exponeringar där framförallt akuta solbrännskador har varit lättast att epidemiologiskt mäta (2,3). I flera studier har påvisats att intermittenta solbrännskador som inträffat under uppväxtåren skulle innebära en större risk för utvecklandet av hudmelanom än sådana skador under vuxenlivet (4). En svensk studie har dock visat att solbrännskador efter 19 års ålder innebär en riskökning för hudmelanom (5).

## Incidens

Till det svenska cancerregistret anmäldes år 2000 totalt 45482 nya fall av cancersjukdom (6). Av dessa utgör hudmelanom (1616 fall) tillsammans med skivepitelcancer i huden (2934 fall) hela 10 %. I Sverige har en kraftig ökning av antalet nya fall av hudmelanom på mellan 5 och 6 % per år noterats under flera decennier. Denna ökningstakt har sedan mitten av 90-talet avtagit och ligger nu på ca 2,5 % per år för män och 2,2 % för kvinnor. Ingen större könsskillnad föreligger i antalet hudmelanom (797 män resp. 819 kvinnor år 2000) (6). Under 1990-talet har incidensen bland män i Stockholm-Gotland regionen planat av. Någon sådan säker trend sågs inte för kvinnor i samma region eller för män och kvinnor bosatta i övriga delar av Sverige enligt en nyligen publicerad studie (7). Även skivepitelcancer i huden har ökat kraftigt under decennierna före millennieskiftet med en genomsnittlig årlig ökning bland män på 3,9 % respektive 4,0 % bland kvinnor (6). Fler män (1779 fall) diagnosticeras med skivepitelcancer i huden jämfört med kvinnor (1155 fall). Skivepitelcancer i huden ökar således nu snabbare än hudmelanom och sannolikt ökar också basalcellscancer, även om den sistnämnda sjukdomen ej registrerats i Cancerregistret förrän från och med 2002 (8,9). En skattad storlek av antalet årliga nya fall av basalcellscancer hamnar på över 20000. Icke-melanotisk hudcancer förekommer framför allt hos äldre individer, medan hudmelanom har en medianålder för insjuknande runt 55 år och således även förekommer hos unga vuxna. Hudmelanom är relativt ovanligt hos barn och ungdomar men ökar också i dessa åldersgrupper enligt en svensk studie (10).

Den ovan relaterade tidstrenden vad beträffar incidenstalen för hudmelanom har inte kunnat sättas i samband med ändrade diagnostiska kriterier, utan tolkas som en reell ökning (11). Den minskade ökningstakten av hudmelanom som ägt rum i Sverige under 90-talet har även visats i studier i Skottland, Kanada och Australien. Den största ökningen av nya hudmelanom föreligger bland tunna melanom med god prognos, men även en ökning av tjocka hudmelanom har rapporterats (12).

## Dödlighet

Dödligheten i hudmelanom i Sverige har ökat fram till mitten av åttiotalet och legat på en nivå något under incidensökningstakten. Under perioden 1953 – 1987 ökade den årliga dödligheten i hudmelanom med 4,7 % bland män och med 3,7 % bland kvinnor (13).

Motsvarande ökning av dödligheten bland både män och kvinnor under perioden 1970 - 1990 är rapporterad från länderna inom den Europeiska gemenskapen (14). Även dödligheten bland unga vuxna (20 - 44 år) i Europa ökade fram till 1980-talet (15). Liknande dödlighetstrender bland unga vuxna har rapporterats från USA och Australien (16). Nu förefaller den totala melanomrelaterade dödlighetstalen minska i såväl Australien som i USA (17,18).

I Sverige började dödligheten i hudmelanom plana av under andra hälften av 80-talet bland män och kvinnor (35 - 65 år) enligt en stor studie av dödlighetstrender i olika cancersjukdomar i Europa (19). I en studie av melanomrelaterad dödlighet i Sverige 1970 - 1996, visade Cohn-Cedermark och medarbetare att bland kvinnor sjönk dödligheten i hudmelanom med i genomsnitt 2,3 % per år under perioden 1987 - 1996, mest tydligt i Stockholm-Gotland regionen (20).

För skivepitelcancer i huden finns få data och sjukdomen drabbar äldre, ofta med flera sjukdomar, så hudcancersjukdomen har ej alltid varit dödsorsak. Basalcellscancer leder sällan eller aldrig till en förtida död.

## **Överlevnad**

Sannolikt tack vare en ökad medvetenhet i befolkningen om betydelsen av förändringar i pigmenterade hudfläckar som tecken på hudcancer samt en motsvarande ökad diagnostisk aktivitet inom läkarkåren, har överlevnaden i hudcancer, särskilt hudmelanom undergått en mycket positiv utveckling under senare

år. Alltfler hudmelanom kommer till diagnos medan de fortfarande är små och tunna och dessa har då en för cancer mycket hög andel som är botbara och där således en relativt säker prognos kan lämnas till patienten. Thörn och medarbetare har visat att den relativa 5-årsöverlevnaden vid hudmelanom har stigit från 50 % år 1960 till 80 % 1982 (21). I en svensk studie av överlevnaden bland 5077 melanompatienter under två olika tidsperioder, visade Månsson-Brahme och medarbetare att det förelåg en signifikant ökning av överlevnaden hos patienter med lokaliserad sjukdom. Under tidsperioden 1976 - 1979 var den procentuella andelen 5-årsöverlevande 84 % och under åren 1990 - 1994 hade den ökat till 92 %. Någon motsvarande förbättring av behandlingsresultaten med förlängd överlevnad vid metastatiskt spridd sjukdom till lymfkörtlar respektive inre organ kunde inte noteras (22).

## **Rekommendation från UV-rådet**

Via årliga uppdateringar följa epidemiologiska parametrar för hudcancer.

## **Referenser**

1. English DR, Armstrong BK, Kricke A, Fleming C. Sunlight and cancer. *Cancer Causes Control* 1997;8(3):271-83.
2. Elwood JM, Gallagher RP, Davison J, Hill GB. Sunburn, suntan and the risk of cutaneous malignant melanoma - The Western Canada Melanoma Study. *Br J Cancer* 1985;51(4):543-9.

3. Elwood JM. Melanoma and sun exposure: contrasts between intermittent and chronic exposure. *World J Surg* 1992;16:157-65.
4. Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control* 2001;12(1):69-82.
5. Westerdahl J, Olsson H, Ingvar C. At what age do sunburn episodes play a crucial role for the development of malignant melanoma. *Eur J Cancer* 1994;11(54):1647-54.
6. Cancer incidence in Sweden 2000. Epidemiologiskt centrum, Socialstyrelsen 2002:5.
7. Månsson-Brahme E, Johansson H, Larsson O, Rutqvist LE, Ringborg U. Trends in incidence of cutaneous malignant melanoma in a Swedish Population 1976 – 1994. *Acta Oncol* 2002; 41(2):138-46.
8. Wassberg C, Thörn M, Johansson AM, Bergström R, Berne B, Ringborg U. Increasing incidence rates of squamous cell carcinoma of the skin in Sweden. *Acta Derm Venereol* 2001;81(4):268-72.
9. Dahl E, Åberg M, Rausing A, Rausing EL. Basal cell carcinoma. An epidemiologic study in a defined population. *Cancer* 1992;70(1):104-8.
10. Karlsson P, Boeryd B, Sander B, Westermark B, Rosdahl I. Increasing incidence of cutaneous malignant melanoma in children and adolescents 12 – 19 years of age in Sweden 1973-92. *Acta Derm Venereol* 1998;78(4):289-92.
11. van der Esch EP, Muir CS, Nectoux J, Macfarlane G, Maisonneuve P, Bharucha H et al. Temporal change in diagnostic criteria as a cause of the increase of malignant melanoma over time is unlikely. *Int J Cancer* 1991;47(4):483-9.
12. MacKie RM, Hole D, Hunter JA, Rankin R, Evans A, McLaren K et al. Cutaneous malignant melanoma in Scotland: incidence, survival and mortality, 1979-94. *BMJ* 1997;315(7116):1117-21.
13. Thörn M, Sparén P, Bergström R, Adami H-O. Trends in mortality rates from malignant melanoma in Sweden 1953-1987 and forecasts up to 2007. *Br J Cancer* 1992;66:563-7.
14. Balzi D, Carli P, Geddes M. Malignant melanoma in Europe: changes in mortality rates (1970-90) in European Community countries. *Cancer Causes Control* 1997;8(1):85-92.
15. Franceschi S, Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. Trends in cancer mortality in young adults in Europe, 1955-1989. *Eur J Cancer* 1994;14:2096-118.
16. La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Levi F. Recent declines in worldwide mortality from cutaneous melanoma in youth and middle age. *Int J Cancer* 1999;81(1):62-6.
17. Roush GC, McKay L, Holford TR. A reversal in the long-term increase in deaths attributable to malignant melanoma. *Cancer* 1992; 69:1714-20.
18. Giles GG, Armstrong BK, Burton RC, Staples M, Thursfield VJ. Has mortality from melanoma stopped rising in Australia? Analysis of trends between 1931 and 1994. *Br Med J* 1996;312:1121-5.

19. Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. Cancer mortality in Europe, 1990-1994, and overview of trends from 1955 to 1994. *Eur J Cancer* 1999;35(10):1477-516.
20. Cohn-Cedermark G, Månsson-Brahme E, Rutqvist LE, Larsson O, Johansson H, Ringborg U. Trends in mortality from malignant melanoma in Sweden, 1970-1996. *Cancer* 2000;89(2):348-55.
21. Thörn M, Adami HO, Bergström R, Ringborg U, Krusemo UB. Trends in survival from malignant melanoma: remarkable improvement in 23 years. *J Natl Cancer Inst* 1989;81(8):611-7.
22. Månsson-Brahme E, Johansson H, Singnomklao T, Larsson O, Rutqvist LE, Ringborg U. Time-trends in survival in cutaneous malignant melanoma; a population-based study in Sweden. Manuscript 2002.

## Sjukvårdskostnader orsakade av hudcancer

Ulrik Ringborg och Johan Hansson

Sammanlagt utgör de tre formerna av hudcancer, malignt melanom, skivepitelcancer och basalcellscancer, en mycket stor grupp av tumörer. Till detta kommer olika former av förstadier som diagnostiseras och avlägsnas. Med det registreringssystem som i dagsläget finns är det svårt att skatta storleken av de direkta sjukvårdskostnader den totala hudcancerproblematiken ger upphov till. Förutom bristfälliga registreringssystem försvåras helhetsbilden av det stora antal sjukvårdsaktörer som är involverade i diagnostik och behandling av hudtumörerna. Inom Stockholms läns landsting pågår det s.k. medicinska programarbetet, varav en del är inriktad mot cancersjukdomarna. Inom ramen för detta arbete pågår analyser av de direkta sjukvårdskostnaderna för olika tumörformer, ett arbete som med dr Ann-Marie Billgren ansvarar för. Via databaser registreras landstingets slutenvårds- och öppenvårdskostnader för olika diagnoser. Analys har gjorts av malignt hudmelanom. Analysen begränsar sig till Stockholms läns landstings akutsjukvård och är därmed specifik för en storstadsregion. Under 2000 registrerades inom Stockholms läns landsting 1.300 vårddagar för patienter med malignt melanom. Dessa vårddagar fördelade sig på 245 vårdtillfällen. Landstingets kostnad uppgick till 7,8 miljoner för slutenvården. Inom öppenvården registrerades 9.900 öppenvårdsbesök och landstingets kostnad till sjukvården uppgick till 20,9 miljoner kronor.

Inom Karolinska sjukhuset finns ett registreringssystem som benämnes KPP (kostnad per patient). Varje patient kan följas genom sjukhusets olika avdelningar och samtliga insatser och kostnader registreras. För Stockholms läns landsting gäller att majoriteten av melanompatienter har handlagts på Karolinska sjukhuset. Genom att mäta KPP visas att 42 % av behandlingarkostnader ligger inom den primära behandlingen och 43 % för återfallsbehandling. Sammanlagda diagnostiska kostnader uppgår till 15 %. Dessa har inte specificerats på primär- respektive återfallsbehandling. Kostnaden för den primära behandlingen ligger inom de kirurgiska verksamheterna. 69 % av kostnader för återfallsbehandling ligger inom de onkologiska verksamheterna. Cirka 45 % av diagnostiska kostnader utgöres av kostnader för patologi, och dessa ligger huvudsakligen inom den primära behandlingen. Resterande diagnostiska kostnader ligger huvudsakligen i samband med återfallsbehandlingen.

Den samlade kostnaden för malignt melanom inom Stockholms läns landstings akutsjukvård uppgick således år 2000 till drygt 28 miljoner kronor. Med antagandet att kostnaderna är proportionella till befolkningsunderlaget skulle den totala kostnaden för melanomsjukvård inom akutsjukvården i landet uppgå till c:a 130 miljoner kronor. Analysen hittills visar att kostnaden för en patient som baserar hela vårdkedjan blir väsentligen större i samband med återfall av sjukdomen, eftersom återfallsrisken är c:a 20 %.

I Stockholms läns landsting har Cancerpreventiva enheten i samarbete med Centrum för hälso- och sjukvårdsutveckling genomfört en hälsoekonomisk studie av direkta och indirekta kostnader kopplade till UV-associerade sjukdomar. Studien baserades på sjukvårdsdata från 1999 och avgränsades till befolkningen i länet. (ref Carlsson L, Eklund L-O, Dal H, Ullén H: Solvanor och hudcancer 2001, 97 – 115). Vårdkostnader (slutenvård, öppenvård, primärvård samt läkemedel) för de tre hudcancerformerna inklusive in situ-diagnoser samt pigmentnevi och aktinisk keratos beräknades. Landstingets direkta kostnader för år 1999 för samtliga studerade diagnoser belöpte sig till 60 Mkr, varav malignt hudmelanom svarade för 22 Mkr. De indirekta samhällskostnaderna till följd av sjuklighet och förtida död i hudcancer var i samma material 178 Mkr.

Professorerna Olle Larkö och Inger Rosdahl har tillsammans med en hälsoekonom i Linköping diskuterat möjligheter att få information om kostnader för diagnostik och behandling av basalcellscancer. Detta är förenat med betydande svårigheter på grund av många aktörer för diagnostik och behandling av denna sjukdom men också bristfälliga registreringssystem. Förslag finns att man utgår från incidensen som registrerats i Örebro-regionen. Denna är sannolikt representativ för landet. En analys av sjukvårdskostnader skulle kunna göras enligt bifogad tablå. För en kostnad av c:a 100.000 kronor skulle ett analysarbete kunna genomföras som ger en ungefärlig uppfattning om direkta sjukvårdskostnader för basalcellscancer.

### **Rekommendation från UV-rådet**

Att följa och integrera analyser som genomförs inom ramen för det medicinska programarbetet inom Stockholms läns landsting. Härigenom kan direkta sjukvårdskostnader för malignt hudmelanom ytterligare preciseras. Vidare föreslås att göra en satsning för att inventera direkta sjukvårdskostnader för basalcellscancer enligt ovan förslag. I ett nästa steg skulle en likartad modell kunna nyttjas för skattning av direkta sjukvårdskostnader för skivepitelcancer i huden.

## **Hudcancerprevention och rådgivning för att förebygga hudcancer**

Yvonne Brandberg

För att identifiera effektiva vägar för att minska UV-exponering och öka UV-skydds beteende företogs en omfattande systematisk översikt över interventioner riktade till allmänheten, (CDC. Preventing skin cancer: Findings of the Task Force on Community Preventive Services on Reducing Exposure to Ultraviolet Light, U.S. Preventive Task Force. MMWR 2003; 52). Slutsatsen av översikten var att det fanns tillräcklig evidens för att rekommendera två interventionstyper som visat öka UV-skydds beteende: insatser gällande utbildning och policy i två situationer. Skydds beteendet gällde kläder i båda fallen.

Den första interventionstypen gällde tidig grundskola. Interventionerna var utformade för att öka kunskapen om hur man bör skydda sig, samt för att påverka attityder, intentioner och beteende bland barn från sex-årsåldern upp till åttonde klass. Interventionerna innehöll olika delar, från ett schema som innefattade interaktiva klassrums- och hemaktiviteter till utbildning av personalen, broschyrer till föräldrarna, samt utvecklandet av en ”skin protection plan” för skolan. Samtliga interventioner fokuserade på en kombination av flera komponenter: att öka applikationen av solskyddsmedel, att schemalägga aktiviteter för att undvika solen mitt på dagen, att öka tillgängligheten på skugga, att uppmuntra barnen att använda solskyddande kläder, samt att leka på skuggiga platser.

Den andra interventionstypen gällde turist- och fritidsanläggningar med syfte att ändra vuxnas skydds-beteende. Interventioner i dessa miljöer syftade till att öka kunskapen, påverka attityder, uppfattningar och intentioner, samt att ändra beteende hos barn och vuxna. Interventionerna innehöll en eller flera av följande komponenter: faktabroschyrer med för kulturen relevant material och foton på hudcancer, ”solsäkerhetsträning” för livvakter, simtränare och annan personal. Syftet var också att dessa skulle agera roll-modeller. Andra aktiviteter var ”solsäkerhetslektioner” och belöning för barn och föräldrar för ett solsäkert beteende, samt utökade områden i skuggan.

De rekommenderade interventionerna hade en liten till moderat effekt, 25 % ökning av solskydds-beteende genom interventionerna i skolan (sex studier), medan motsvarande siffra vid fritidsanläggningarna var 11 % (fem studier).

För övrigt fanns inte tillräcklig evidens för att bedöma en rad andra insatser riktade mot allmänheten, t.ex. utbildning i förskolesammanhang, för högstadieelever, gymnasieskolor eller arbetsplatser. Inte heller mediakampanjer i sig eller stora samhällsinterventioner med flera inslag hade effekt. Bristen på evidens för dessa kampanjer kan förklaras av att resultaten var baserade på ett begränsat antal studier som mätte beteende eller hälsa, samt av inkonsistenta resultat bland de studier som mätte förändringar i solskydds-beteende. Slutligen fanns begränsningar i studiernas design.

Slutsatsen var att ovanstående två typer av interventioner rekommenderas. Dock påpekas att andra interventioner eventuellt kan visa sig vara effektiva men att de i dagsläget inte är tillräckligt studerade. Slutligen betonas att flera av interventionerna innehåller en rad komponenter som bör prövas var för sig för att man ska kunna uttala sig om effekten av de enskilda elementen.

### **Rekommendation från UV-rådet**

SSI bör samverka med flera organisationer riktade mot hälso- och sjukvård för barn. I och med att evidensbaserade program finns för barn i tidig grundskola måste antagandet göras att likartade program också bör riktas mot yngre barn. Samarbete bör genomföras tillsammans med mödravårds- och barnavårdscentraler samt hälso- och sjukvårdsorganisation i skolor. Andra samarbetspartner utgör Cancerfonden och Svenska Melanomstudiegruppen.

### **Skivepitelcancer i huden i relation till yrke**

Incidensen av skivepitelcancer i huden (SCC) visar en klar ökande trend och det antas att exposition för UV-strålning är en huvudorsak. En intressant observation är att män är drabbade i avsevärt högre grad än kvinnor och en följdfråga är vad detta kan bero på. En

nära till hands liggande förklaring skulle kunna vara skillnader i UV-exposition eller annat agens beroende av yrkestillhörighet. Det är sedan tidigare känt att tex asfaltsarbetare och vissa andra yrkeskategorier har en ökad risk att utveckla SCC. Emellertid är data som rör denna fråga mycket ofullständiga och ingen systematisk studie av frågan för Sverige är genomförd.

Genom upprättandet av Familje-Cancer databasen i Sverige finns nu utmärkta möjligheter att undersöka denna frågeställning.

### **Rekommendation från UV-rådet**

En riktad satsning (storleksordning 300 000 kr) till Kari Hemminkis forskargrupp vid Karolinska Institutet föreslås för att undersöka sambandet mellan yrkestillhörighet och risk för SCC med utnyttjande av Familje-Cancer databasen.

## **Sekundär prevention av malignt hudmelanom**

Johan Hansson

### **Inledning**

Cancerpreventiva insatser kan indelas i primär och sekundär prevention. Primär prevention innebär åtgärder som syftar till att förhindra att maligna tumörer uppstår och därigenom reducera incidensen av tumörer. Sekundär prevention syftar på åtgärder som leder till att maligna tumörer diagnosticeras och behandlas i ett skede när de är möjliga att bota. Målsättningen med sekundär prevention är således att minska dödligheten i den aktuella tumörsjukdomen. Många preventiva åtgärder har både primär- och sekundärpreventiva effekter.

Bland hudcancertyperna är melanom den som orsakar den huvudsakliga mortaliteten - i Sverige omkring 350 personer årligen - och är därmed den hudcancertyp där sekundärpreventiva åtgärder är mest angelägna. De flesta sekundärpreventiva program rörande hudcancer har därför fokuserat på hudmelanom. Hudmelanom är en tumörsjukdom som lämpar sig väl för sekundär prevention eftersom tumörerna är väl synliga för blotta ögat i huden och eftersom tidig diagnos och adekvat kirurgisk behandling leder till en hög sannolikhet för bot.

Under senare decennier har incidensen av hudmelanom ökat snabbast av alla maligna tumörer i Sverige, och under perioden 1953 till 1987 ökade mortaliteten i hudmelanom med 3 % per år. Detta har lett till att preventiva åtgärder kommit att aktualiseras i syfte att bryta denna ogynnsamma utveckling.

### **Strategier för sekundär prevention**

I många fall har sekundär prevention bedrivits i form av kampanjer som syftar till att bland allmänhet och hälso- och sjukvårdspersonal öka kunskaperna om hudcancer, i första hand melanom. Härigenom har man sökt underlätta tidig diagnostik och behandling, genom att minska fördröjningen innan patienter söker vård - "patient's delay" - och även minska tiden från att patienter söker sjukvård tills diagnosen ställts - "doctor's delay". Förutom dylika kampanjer har även försök gjorts med screening av allmänheten på öppna mottagningar i syfte att upptäcka melanom i ett tidigt skede.



En alternativ strategi innebär att man söker identifiera högriskgrupper och erbjuder dessa att delta i preventiva program. Det finns ännu inga randomiserade studier av sekundär prevention av melanom. Detta gör att effekterna av olika program är svåra att utvärdera. I många fall har man i stället för effekter på melanommortalitet sökt utvärdera andra surrogatvariabler, som till exempel andelen tidigt upptäckta melanomtumörer med låg tumörtjocklek.

## **Internationella erfarenheter**

### **Sekundärprevention riktad till allmänheten**

Redan 1963 startades i staten Queensland i Australien ett melanomprogram, vilket även ledde till att ett program för tidig melanomdiagnostik utvecklades. Detta riktade sig initialt till läkare och syftade till att öka kunskapen om melanomdiagnostik. Denna kampanj utvidgades därefter till andra grupper av hälso- och sjukvårdspersonal och sedan även till allmänheten. Sedan detta program etablerats minskade andelen tunna melanom och medan incidensen av melanom fortsatte att öka kraftigt ökade mortaliteten mindre snabbt, medan mortaliteten i andra stater i Australien ökade mera, vilket togs som intäkt för en sekundärpreventiv effekt av programmet i Queensland (1). Dessa erfarenheter har lett till att preventiva program etablerats i andra stater i Australien, vilka syftar både till primär och sekundär prevention. Liknande program som riktar sig till allmänheten har därefter etablerats både i USA och i västeuropeiska länder som Storbritannien, Nederländerna och Tyskland.

I USA har American Academy of Dermatology understött ett program med såväl information om hudcancer till allmänheten som omfattande kostnadsfria hudundersökningar. Under åren 1985–94 genomfördes sålunda närmare 750 000 hudundersökningar. I en utvärdering av programmet under 1992–94, omfattande 282 555 deltagande individer, fann man att 371 melanom upptäcktes, motsvarande 129 tumörer per 100 000 undersökta individer (2). Majoriteten av dessa var tidigt upptäckta med en mediantjocklek på 0,30 mm. Detta utgör den hittills största utvärderingen av denna typ av program. I en senare studie anges att kostnadseffektiviteten hos denna typ av program är jämförbar med den vid andra typer av cancerscreening och ligger på omkring \$50 000 per räddat levnadsår (3).

### **Sekundärprevention riktad till högriskgrupper**

Exempel på högriskgrupper som lämpar sig för preventiva program är medlemmar i familjer med hereditär predisposition för melanom. Resultat av dylika program har publicerats bland annat från Leiden i Holland och från USA. I den holländska studien av 9 melanomfamiljer diagnosticerades 50 hudmelanom hos medlemmar som deltagit i ett preventivt program (4). Man kunde påvisa att den genomsnittliga tumörtjockleken minskade signifikant från 1,75 mm hos 19 melanom som diagnosticerats före start av det preventiva programmet, jämfört med 0,80 mm hos de 11 tumörer som diagnosticerades vid första hudundersökningen och 0,54 mm hos de 20 melanom som identifierades under uppföljande undersökningar av familjemedlemmar ( $p=0.001$ ). Liknande erfarenheter har publicerats från Pennsylvania Pigmented Lesion Group i Philadelphia där 555 medlemmar av melanomfamiljer deltagit i ett preventivt program, varvid medeltjockleken var 1,44 mm hos 48 tumörer som identifierats före hudundersökning inom ramen för det pre-

ventiva programmet, jämfört med 0,52 mm för 28 melanom som identifierats under uppföljningsprogrammet ( $p < 0,001$ ) (5).

1994 påvisades att en andel av familjer med hereditärt melanom karakteriseras av nedärvda mutationer i tumörsuppressorgen CDKN2A och senare har även ett litet antal familjer associerade med nedärvda mutationer i en annan gen, CDK4 - vilken samverkar med CDKN2A - beskrivits (6). Bland svenska familjer med hereditärt melanom är nedärvda CDKN2A mutationer ovanliga och förekommer hos mindre än 10 % av familjerna, medan nedärvda CDK4 mutationer ej iakttagits. En speciell så kallad founder mutation i CDKN2A är den vanligaste genetiska förändringen i svenska melanomfamiljer (7). Dessa kunskaper inom molekylär genetik leder till möjligheter att med genetiska test identifiera högriskindivider för melanomutveckling. I en nyligen rapporterad studie från National Cancer Institute i USA av uppföljningsprogram riktade till familjer med dessa typer av mutationer har det bekräftats att med denna typ av program kan melanom även hos dessa högriskfamiljer med nedärvda mutationer identifieras på ett tidigt stadium (8). Dessa preventiva aktiviteter är av stor betydelse för de berörda familjerna, men har sannolikt en mindre betydelse på populationsnivå då endast 5-10 % av alla melanomfall rekryteras från denna typ av släkter.

Ytterligare högriskgrupper som är lämpade för sekundärpreventiva åtgärder är patienter som behandlats för mer än ett primärt hudmelanom, och som löper stor risk att utveckla nya hudmelanom. Individer med riklig nevusförekomst och/eller förekomst av avvikande nevi, så kallade dysplastiska eller atypiska nevi, har en ökad melanomrisk, även i avsaknad av hereditet för melanom. I uppföljningsprogram inkluderande regelbundna hudundersökningar av dylika individer med dysplastiska nevi har man demonstrerat att majoriteten av de melanom som identifierats är tunna och därmed har en gynnsam prognos (9-13)

### **Exempel på Svenska aktiviteter**

Sedan mitten av 1980-talet har i Sverige, med början i Stockholm-Gotlands sjukvårdsregion primär- och sekundärpreventiva aktiviteter genomförts (14). Dessa har syftat till att öka kunskapen och medvetenheten om hudmelanom hos allmänheten och medicinsk personal, liksom till exempel skolpersonal. Ytterligare ett exempel på preventiva aktiviteter är öppet hus med möjligheter till fria hudundersökningar som genomfördes första gången 1990 med stöd av Cancerfonden på hudkliniker och onkologiska kliniker (15). Detta har följts av återkommande aktiviteter i samband med ”sola sakta” kampanjer organiserade av Cancerfonden. Ytterligare ett senare exempel på aktiviteter riktade till allmänheten är ”Melanoma Monday” som på senare år genomförts på svenska hudkliniker inom ramen för ett program i Europeiska Unionen efter förebild från Australien.

Förutom sekundärpreventiva insatser riktade till allmänheten har även preventiva program för högriskgrupper införts i Sverige. 1987 påbörjade sålunda den Svenska Melanomstudiegruppen ett program som syftar till att identifiera familjer med hereditärt melanom och att genomföra ett preventivt program för medlemmar av dessa släkter. Familjemedlemmarna erhåller såväl information om solskydd som regelbundna hudundersökningar i genomsnitt var sjätte månad på specialiserade mottagningar. I en första utvärdering av uppföljning av 280 familjer med sammanlagt 2080 medlemmar har man funnit att 45 melanom diagnosticerats under uppföljningen samt att 42 % av dessa var in situ-melanom och de övriga var huvudsakligen tunna invasiva melanom med en median-

tjocklek om 0,45 mm (J Hansson et al, Manuskript 2003). Sammantaget saknade 75 % av tumörerna vertikal växtfas och var därmed utan biologisk förmåga att metastasera.

### **Effekter**

Under senare år har andelen tunna tumörer och in-situ melanom ökat och parallellt med detta har prognosen för hudmelanom förbättrats. Således var 5-årsöverlevnaden 1960 50 % medan den 1982 var 80 % (16). Även på senare år har prognosen förbättrats och 5-årsöverlevnaden för patienter utan kliniska tecken till metastaser förbättrades från 84 % till 92 % under åren 1976-1994 (Månsson-Brahme E, Manuskript 2003) Detta talar för att de ovan beskrivna genomförda åtgärderna haft sekundärpreventiva effekter.

Denna preventiva effekt återspeglar sig även i ett sannolikt trendbrott avseende mortalitetsutvecklingen. Den tidigare ökningen i melanommortalitet om ca 3 % årligen har brutits under senare delen av 1980-talet. Således har en signifikant minskad melanommortalitet hos kvinnor under perioden 1987-1996 kunnat dokumenteras (17). Denna minskning var mera framträdande i Stockholm-Gotlandregionen än i Sverige som helhet. Under samma tidsperiod sågs en avplaning av den tidigare mortalitetsökningen hos män. Denna förändring utgör således ett trendbrott bland kvinnor och avplaningen av mortalitetsminskningen hos män talar för att en liknande förändring kan vara på väg även i den manliga befolkningen.

### **Slutsatser**

Sekundärpreventiva program inom hudcancerområdet har huvudsakligen inriktat sig på tumörsjukdomen hudmelanom, då detta är den tumörtyp som är associerad med den huvudsakliga mortaliteten. Preventionsaktiviteter riktade till allmänhet och medicinsk personal har omfattat såväl utbildnings och informationskampanjer som direkta screeningprogram med omfattande hudundersökningar. Riktade preventionsprogram till högriskgrupper som t ex familjer med hereditärt melanom har även genomförts. Effekterna av dessa aktiviteter är svårvärderade i avsaknad av randomiserade studier. Vid uppföljningsstudier av dylika program har dock tecken på gynnsamma effekter på tumörtjocklek och prognos vid hudmelanom kunnat iakttas. I Sverige har en minskad mortalitet i hudmelanom hos kvinnor sedan 1987 kunnat dokumenteras, medan hos män en avplaning av en tidigare mortalitetsökning skett under denna tidsperiod.

Då inga betydelsefulla förbättringar avseende behandling av avancerade melanomtumörer uppnåtts är ytterligare förbättrade preventiva åtgärder nödvändiga för att i framtiden minska mortaliteten i denna sjukdom. För att förbättra framtida preventionsprogram krävs ökade kunskaper avseende hur lämpliga informationskampanjer till de medicinska professionerna och till allmänheten bedrivs. Fortsatt forskning för att identifiera ytterligare högriskgrupper lämpade för primär- och sekundärpreventiva åtgärder, samt förbättrade metoder att genomföra dylika preventiva program är likaså av stor betydelse. Statens Strålskyddsinstitut torde kunna spela en viktig roll genom att understödja och koordinera dylik verksamhet.

### **Rekommendation från UV-rådet**

Att med malignt hudmelanom som modell stödja vetenskaplig aktiviteter som syftar till att identifiera ytterligare högriskgrupper och implementera preventiva program för dessa.

Sådana program kan tjäna som modell för sekundär prevention också för andra hudcancerformer.

## Referenser

1. Mcleod GR. Control of melanoma in a high-risk population. *Pigment Cell* 9: 131-140, 1988.
2. Koh HK, Norton LA, Geller AC, Sun T, Rigel DS, Miller DR, Sikes RG, Vigeland K, Bachenberg EU, Menon PA, Billon SF, Goldberg G, Scarborough DA, Ramsdell WM, Muscarella VA, Lew RA. Evaluation of the American Academy of Dermatology's National Skin Cancer Early Detection and Screening Program. *Am Acad Dermatol* 34:971-978, 1996
3. Freedberg KA, Geller AC, Miller DR, Lew RA, Koh HK. Screening for malignant melanoma: A cost-effectiveness analysis. *J Am Acad Dermatol*, 41: 738-745, 1999.
4. Vasen HF, Bergman W, van Haeringen A, Scheffer E, van Slooten EA. The familial dysplastic nevus syndrome. Natural history and the impact of screening on prognosis. A study of nine families in the Netherlands. *Eur J Cancer Clin Oncol* 25:337-341, 1989
5. Masri GD, Clark WH Jr, Guerry D 4th, Halpern A, Thompson CJ, Elder DE. Screening and surveillance of patients at high risk for malignant melanoma result in detection of earlier disease. *J Am Acad Dermatol* 22:1042-1048, 1990
6. Platz, A., Ringborg, U., and Hansson, J. Hereditary cutaneous melanoma, *Semin Cancer Biol* 2000; 10: 319-326
7. Hashemi J, Bendahl P-O, Sandberg T, Platz A, Linder S, Stiernér U, Olsson H, Ingvar C, Hansson J, Borg Å. Haplotype analysis and age estimation of the 113 insR CDKN2A founder mutation in Swedish melanoma families. *Gene Chrom Cancer* 31: 107-116, 2001
8. Tucker MA, Fraser MC, Goldstein AM, Struwing JP, King MA, Crawford JT, Chiazze EA, Zemetkin DP, Fontaine LS, Clark WH Jr. A natural history of melanomas and dysplastic nevi: an atlas of lesions in melanoma-prone families. *Cancer*. 94:3192-3209, 2002
9. Rigel DS, Rivers JK, Kopf AW, Friedman RJ, Vinokur AF, Heilman ER, Levenstein M. Dysplastic nevi. Markers for increased risk for melanoma. *Cancer*, 63:386-389, 1989
10. MacKie RM, McHenry P, Hole D. Accelerated detection with prospective surveillance for cutaneous malignant melanoma in high-risk groups. *Lancet*, 341:1618-1620, 1993.
11. Marghoob AA, Kopf AW, Rigel DS, Bart RS, Friedman RJ, Yadav S, Abadir M, Sanfilippo L, Silverman MK, Vossaert KA. Risk of cutaneous malignant melanoma in patients with 'classic' atypical-mole syndrome. A case-control study. *Arch Dermatol*, 130: 993-998, 1994

12. Schneider JS, Moore DH 2nd, Sagebiel RW. Risk factors for melanoma incidence in prospective follow-up. The importance of atypical (dysplastic) nevi. Arch Dermatol, 130: 1002-1007, 1994
13. Kang S, Barnhill RL, Mihm MC Jr, Fitzpatrick TB, Sober AJ. Melanoma risk in individuals with clinically atypical nevi. Arch Dermatol, 130: 999-1001, 1994.
14. Ringborg U, Lagerlof B, Broberg M, Mansson-Brahme E, Platz A, Thorn M. Early detection and prevention of cutaneous malignant melanoma: emphasis on Swedish activities. Med Oncol Tumor Pharmacother, 8:183-187, 1991.
15. Ringborg U, Lagerlöf B, Beitner H, Molin L, Rorsman H, Swanbeck G. Öppet hus för hudundersökning gav värdefulla erfarenheter. Läkartidningen, 89:1484-1485, 1992.
16. Thörn M, Adami HO, Bergstrom R, Ringborg U, Krusemo UB. Trends in survival from malignant melanoma: remarkable improvement in 23 years. J Natl Cancer Inst. 81: 611-617, 1989.
17. Cohn-Cedermark G, Månsson-Brahme E, Rutqvist LE, Larsson O, Johansson H, Ringborg U. Trends in mortality from malignant melanoma in Sweden, 1970-1996. Cancer, 89: 348-355, 2000.

## Cellulära och Molekylära Effekter av UV-strålning.

Rune Toftgård och Johan Westerdahl

Solens ultraviolettera strålning (UV-strålning) som träffar människor på jordens yta är i våglängdsområdet 290-400 nm där den mer energirika UVB-strålningen ligger i intervallet 290-320 nm och UVA-strålning i intervallet 320-400 nm. UVA-området delas i sin tur ibland upp i UVA2 320-340 nm och UVA1 340-400 nm. Solljuset vi utsätts för består till mer än 90 % av UVA. När UV-strålningen träffar huden överförs energin till olika acceptormolekyler (kromoforer), bl.a. DNA, och på detta sätt utlöses en cellulär påverkan/respons. UVB-strålningen absorberas huvudsakligen i hudens översta skikt (epidermis) medan UVA-strålning kan tränga längre ner.

### UV-strålning är cancerframkallande.

Den cancerframkallande effekten av solens UV-strålning är väletablerad och det finns god vetenskaplig dokumentation för detta såväl på människa som i experimentella djurmodeller. De tre UV-relaterade hudcancerformerna är melanom som utgår från hudens pigmentproducerande celler samt skivepitelcancer (SCC) och basalcellscancer (BCC) som båda utgår från hudens epitelceller i epidermis/hårsäckar. Olika människor har olika risk att utveckla hudcancer och det finns sällsynta ärftliga sjukdomar som medför extremt hög risk att få hudcancer. En klar koppling finns också till pigmentering och hudtyp. Nyligen har visats att vissa normalt förekommande varianter av ett protein kallat melanocortinreceptorn 1 (MCR1) involverat i kontroll av pigmentering är associerade till ökad risk för alla tre hudcancerformerna. Epidemiologiska studier pekar också på att kraftiga solexponeringar under barndomen utgör den viktigaste riskfaktorn för melanom och BCC medan ackumulerad solexposition är den viktigaste riskfaktorn för SCC.

Det är alltså klart att UV-strålning är en fullständig carcinogen men när det gäller mekanismerna för detta och betydelsen av olika våglängdsområden finns väsentliga kunskapsluckor.

### **UV-strålning framkallar mutationer.**

Arvsmassan, DNA, har förmåga att absorbera energi från UV-strålning och detta kan leda till olika förändringar (addukter) i DNA som om de ej repareras efter celledelning kan orsaka permanenta förändringar i DNA-sekvensen (mutationer). Inte bara punktvisa mutationer utan också större förändringar tex deletioner kan uppkomma. Såväl UVB som UVA orsakar mutationer/deletioner men UVB är mycket mer potent och ger också ett annat mönster av mutationer än UVA. Det UVB orsakade mutationsmönstret, kallat UV-signatur, har påvisats bl.a. i tumörsuppressorgen p53 i SCC och BCC. UVA framkallar genetiska skador via generering av reaktiva syreintermediärer men kan även i viss grad ge upphov till samma typ av DNA-addukt som UVB, så kallade cyklobutanpyrimidindimerer (CPD), se nedan.

Nyligen har det påvisats att mutationer i genen B-RAF är mycket vanliga i melanom och förvånande nog även i olika former av nevi (födelsemärken). Typen av mutationer som identifierats är inte av så kallad UV-typ och det är idag okänt vilket agens som orsakar dessa mutationer. En annan slutsats är att enbart mutation i B-RAF inte räcker för att driva utvecklingen till melanom utan att ytterligare mutationer krävs. UV-strålningens roll skulle här kunna vara dels att åstadkomma dessa ytterligare mutationer och dels att ge celler med B-RAF mutation en tillväxtfördel (selektion). Vilken av dessa funktioner av UV-exponering som är viktigast är oklart men att framkallandet av mutationer kan vara centralt visas av att personer med den ovanliga sjukdomen Xeroderma Pigmentosum, som har en defekt förmåga att reparera DNA-skador och därmed får många mutationer, löper en mycket stor risk att få melanom, SCC och BCC om de utsätts för solljus.

### **UV-strålning påverkar immunsystemet och cellulär genaktivitet.**

Det är också känt att UV-strålning påverkar immunsystemet och ger en övergående immunosuppression. Denna effekt skulle kunna bidra till en ökad cancerrisk genom att immunologisk övervakning (immune surveillance) av potentiella tumörceller minskar. Studier i möss har visat förekomsten av en sådan övervakning medierad via T-celler avseende uppkomst av SCC och epidemiologiska studier av immunosupprimerade patienter visar också på en kraftigt ökad risk för främst SCC och till viss del BCC medan risk för uppkomst av melanom inte förefaller vara märkbart påverkad. Studier i möss har visat att både UVB och UVA har denna effekt och att UVB framförallt blockerar uppkomst av ett immunsvaret medan UVA blockerar aktivering av ett etablerat immunsvaret. Intressant nog visades att behandling med ett enzym som reverserar DNA skador av typen CPD inhiberade den immunosuppressiva effekten av både UVB och UVA exponering vilket starkt tyder på att även UVA kan ge upphov till CPD samt att just denna typ av DNA-skada är viktig för uppkomst av en immunosuppressiv effekt. Nyligen har också transgena möss som uttrycker det CPD reverserande enzymet (photolyase) genererats och kommer att bli viktiga verktyg för mekanistiska studier. Sammantaget är det fortfarande oklart vilken roll en immunosuppressiv effekt av UV-strålning spelar för uppkomst av hudcancer.

UV-strålning orsakar även stora förändringar i exponerade cellers genaktivitet och detta fenomen kallas ofta UV-respons. Svaret innefattar både cellulära stressreaktioner och

potentiella skyddande respons. De signalkedjor som aktiveras tycks dels bero av UV-inducerade DNA-skador (initieras i cellkärnan) och dels bero på UV-påverkan av cellmembranet och de olika receptorproteiner som är lokaliserade dit. I det senare fallet kan överföring av UV-strålningens energi leda till aktivering av tillväxtfaktorreceptorer (tex TNFR1 och EGFR) utan närvaro av ligand. Det är möjligt att denna typ av effekter främst spelar en roll för en promotiv verkan av UV-strålning. En intressant observation i flera djurexperimentella studier är att nivåer av TNF $\alpha$  och inflammatoriskt svar har en stor betydelse för tumörpromotion av SCC. Främst UVB har förmåga att inducera uttryck av TNF $\alpha$  och få studier när det gäller effekten av carcinogena doser av UVA in vivo är tillgängliga. Även i detta fall erbjuder nu tillgängliga genetiskt modifierade musmodeller (tex TNFR1 negativa möss) nya möjligheter att svara på frågan.

Det är också klart att viktiga skillnader föreligger mellan UVB och UVA avssende påverkan på genaktivitet där UVA till stor del tycks utöva sin effekt genom att generera reaktiva syreintermediärer. Återigen kan det konstateras att ingen klar slutsats i dagsläget kan dras om betydelsen av förändringar i genaktivitet för canceruppkomst eller om den relativa betydelsen av UVB respektive UVA i detta hänseende.

### **Experimentella djurmodeller och UV-strålningens aktionsspektra.**

Som nämnts ovan finns det god evidens för att såväl UVB som UVA kan orsaka SCC på mushud och att UVB är mycket effektivare än UVA i detta avseende.

Situationen är mycket oklar när det gäller melanom och BCC. Detta beror till största delen på att det fram till helt nyligen inte funnits bra djurmodeller för dessa tumörformer.

För melanom har använts dels en fiskmodell (Xiphophorus) och dels opossum. I fiskmodellen har UVA visats ha en potent förmåga att inducera melanom medan i opossum UVA kan inducera förstadier till melanom men har en relativt svag förmåga att göra detta. Nu har ett flertal genetiskt modifierade musmodeller för melanom rapporterats och framförallt en modell som överuttrycker hepatocyte growth factor (HGF/SF) verkar intressant. I denna modell visades också att en enstaka UV-exponering av mycket unga möss accelererade uppkomst av melanom. Någon jämförelse mellan UVB och UVB har ännu inte gjorts och är en mycket angelägen studie som skulle kunna bidra till kunskapen om betydelsen av UVA för melanomuppkomst.

På samma sätt finns nu genetiskt känsliga musmodeller (Ptch1 $+/$ -, Sufu $+/$ -) för uppkomst av BCC och i en av dessa har kronisk UV-strålning visats kunna accelerera responsen. Dessa modeller erbjuder nu utmärkta möjligheter att studera huruvida UVA kan påverka uppkomst av BCC och om kronisk eller intermittent exponering är viktigast.

### **Forskningsbehov**

Det finns ett stort behov av att utöka kunskapen om mekanismerna för hur UV-strålning orsakar hudcancer och vilka våglängdsområden av solstrålningen som är av betydelse. Sådan information har direkta konsekvenser för det preventiva arbetet, t.ex. om huvudinriktningen bör vara att förhindra kraftig solexposition i ung ålder eller om även senare och mindre intensiv solexposition är av betydelse och hur stor roll spelar UVA-strålningen och hur bör därmed solskyddsmedel bedömas samt hur skall vi ställa oss till solariebruk.

Viktiga forskningsområden innefattar;

1. Undersökning av om UVA har förmåga att framkalla melanom och BCC. Studier kan nu göras i nyligen utvecklade experimentella modeller med genetiskt predisponerade möss. Vilken typ av mutationer finns i UVA inducerade tumörer? De nämnda modellerna kan även användas för att studera om solskyddsmedel kan förhindra canceruppkomst.
2. Undersökning av om UV-strålning kan ge upphov till mutationer i B-RAF genen och om UV-strålning kan ge celler med B-RAF mutation en tillväxtfördel. Såväl UVB som UVA bör testas.
3. Undersökning av hur UV-strålning påverkar initiering respektive promotion vid uppkomst av hudcancer. Är det inflammatoriska svaret kritiskt för tumöruppkomst?
4. Undersökning av hur immunosuppression bidrar till uppkomst av hudtumörer, speciellt SCC. Vilken roll spelar UV-strålning i detta avseende.
5. Undersökning av genetisk känslighet för uppkomst av hudcancer. Samband med vanligt förekommande variationer i bl.a. generna för MCR1 och cytokinen TNFalpha. Funktionella tester av påvisade högriskvarianter.

### **Sammanfattning**

Sammanfattningsvis finns god evidens i djurexperimentella system för att såväl UVB som UVA kan orsaka SCC. När det gäller melanom och BCC finns viss till god evidens i djurexperimentella modeller med genetisk predisposition för cancerframkallande effekt av UVB men data saknas för UVA. De cellulära och biologiska effekter av UV-strålning som bidrar till canceruppkomst innefattar DNA-skada/mutationer, cellulär tillväxtstimulering, störning av immunsystemet och inflammation. Det är idag inte klarlagt hur stor den relativa betydelsen av dessa olika effekter är för den slutliga tumöruppkomsten även om det ofta antas att den DNA-skadande förmågan är viktigast. UVB och UVA har i dessa avseenden olika effekter både kvalitativt och kvantitativt.

### **Rekommendation från UV-rådet**

Biologiska effekter av UV-strålningens olika våglängder är ett område som är utsatt för en omfattande kunskapsexpansion. Kartläggning av de olika våglängdsområdenas biologiska och carcinogena effekter är av mycket stor betydelse för utveckling av förebyggande strategier. Därför föreslås en workshop till vilken internationella experter inbjudes. Föreslås att ett uppdrag går till Rune Toftgård för att organisera en sådan workshop.

### **Referenser**

1. FR de Guijl. Photocarcinogenesis; UVA vs. UVB radiation. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 15, 316-320, 2002.
2. FR de Gruijl, HJ van Kranen, LHF Mullenders. UV-induced DNA damage, repair, mutations and oncogenic pathways in skin cancer. *J Photochem Photobiol*, 63, 19-27, 2001.



3. GJ Walker, NK Hayward. Pathways to melanoma development; Lessons form the mouse. *J Invest Dermatol*, 119, 783-792, 2002.
4. RD Ley. Animal models of ultraviolet radiation-induced cutaneous melanoma. *Frontiers in Bioscience*, 7, 1531-1534, 2002.
5. Fp Noonan, JA Recio, H Takayama, P Duray, MR Anver, WL Rush, EC deFabo. Neonatal sunburn and melanoma in mice. *Nature*, 413, 271-272, 2001.
6. M Aszterbaum, J Epstein, A Oro, V Douglas, PE Le Boit, MP Scott, EH Epstein. Ultraviolet and ionizing radiation enhance the growth of BCCs and trichoblastomas in patched heterozygous knockout mice. *Nat Med*, 5, 1285-1291, 1999.
7. EA Drobetsky, J Turcotte, A Chateauneuf. A role for ultraviolet A in solar mutagenesis. *Proc Natl Acad Sci*, 92, 2350-2354, 1995.
8. L Burren, C Scaletta, E Frenk, RG Panizzon, LA Appelgate. Sunlight and carcinogenesis; Expression of p53 and pyrimidine dimers in human skin following UVAI, UVAi+II and solar simulating radiations. *Int J Cancer*, 76, 201-206, 1998.
9. PM Pollock, UL Harper, KS Hansen et al., High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat Genet*, 33, 19-20, 2003.
10. CFM Menck. Shining a light on photolyases. *Nat Genet*, 32, 338-339, 2002.
11. SE Ullrich, ML Kripke, HN Ananthaswamy. Mechanisms underlying UV-induced immune suppression; mplications for sunscreen design. *Exp Dermatol*, 11, 13-16, 2002.
12. M Girardi, DE Oppenheim, CR Steele et al., Regulation of cutaneous malignancy by gamma/delta T cells. *Science*, 294, 605-609, 2001.
13. A Schwarz, S Ständer, M Berenbourg et al., Interleukin-12 suppresses ultraviolet radiation-induce apoptosis by inducing DNA repair. *Nat Cell Biol*, 3, 1-6, 2001.
14. B Lindelöf, B Sigurgeirsson, H Gabel, RS Stern. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol*, 143, 513-519, 2000.
15. B Starcher. Role for tumour necrosis factor-alpha receptors in ultraviolet-induce skin tumours. *Br J Dermatol*, 142, 1140-1147, 2000.
16. F Balkwill. Tumor necrosis factor or tumor promoting factor. *Cytokine Growth Factor Reviews*, 13, 135-141, 2002.
17. MT Bastiaens, JA ter Huurne, C Kielich et al., Melanocortin-1 recoeptor gene variants determine the risk of nonmelanoma skin cancer independently of fair skin and red hair. *Am J Hum Genet*, 68, 884—894, 2001.

# Användning av DNA-skador av UV-ljus som surrogatmarkör för exponering

Dan segerbäck

## Bakgrund

Våglängder i UVB-området (280-320 nm) absorberas av DNA och initierar tvärbindingar mellan närliggande pyrimidiner och så kallade cyklobutandimerer respektive 6-4 fotoprodukter bildas (Cadet och Vigny, 1990), i fortsättningen kollektivt kallade fotoprodukter. För våglängdsområdet UVA (320-400 nm) avtar bildningen av fotoprodukter med ökande våglängd. Bestrålning med UVA kan även inducera reaktiva syremolekyler som i sin tur kan attackera DNA och ge upphov till oxidativa skador, som t.ex. 8-oxy-guanin och tyminglykol (Zhang et al., 1997). Både fotoprodukter och oxidativa skador kan inducera mutationer, men det är främst bildning av fotoprodukter som anses vara viktiga för uppkomst av UV-inducerad cancer. Fotoprodukter elimineras från DNA av "nucleotide excision repair". Enkla basskador från reaktiva syremolekyler repareras huvudsakligen med "base excision repair". Båda reparationssystem är effektiva med huvuddelen av bildad DNA-skada eliminerad inom några timmar upp till några dagar. Huvuddelen av nedbrytningsprodukterna utsöndras i urinen.

Den hittills mest använda biomarkörerna för UV-dos är fotoprodukter i hudbiopsier, men i några få studier har man i stället analyserat samma produkter i urinprov. Analys av fotoprodukter i hud är unika på så sätt att man till skillnad från exponering för flertalet kemiska carcinogener kan analysera DNA-skador i målceller. Hudbiopsier är ej så enkla att ta som t.ex. ett blodprov, vilket medför att sådana studier tenderar att omfatta ganska få individer. Studier där urinanalyser används är däremot enkla att genomföra, men mer komplicerade att tolka eftersom mängden fotoprodukter i urin beror på hur mycket som bildas samt hur effektiv reparationen är.

## Metoder

De metoder som används för analys av fotoprodukter är främst den sk  $^{32}\text{P}$ -postlabelling-tekniken (Bykov et al., 1995) och olika immunologiska tekniker (Cooke et al., 2003). Masspektrometri kopplat med gas- eller vätskekromatografi har ännu inte samma känslighet och har därför använts enbart för in vitro försök (Cooke et al., 2003). En metod som ofta används i studier av reparation av fotoprodukter i cellulära system baseras på att man med ett enzym omvandlar fotoprodukten till ett strängbrott och som sedan analyseras elektroforetiskt (Cooke et al., 2003) eller på annat sätt (Kasten et al., 1995). Denna teknik är mycket känslig, men har hittills använts för analys av hudbiopsier i bara ett fåtal studier (Woolons et al., 1999; Sutherland et al., 2002). Immunologiska metoder är de mest använda för analys av fotoprodukter i DNA från människa. Dessa tekniker är känsliga och förutom en ELISA-baserad assay används även en immunohistokemisk metod där man kan studera fördelningen av fotoprodukter mellan olika celler i huden (Applegate et al., 1999). Nackdelarna med de immunologiska metoderna är att de är på sin höjd semi-kvantitativa, dvs man kan enbart mäta relativa skillnader. Dessutom så redovisar flera studier helt orimliga data (Whitmore et al., 2001; Sheehan et al., 2002; se kommentar i Hemminki och Snellman, 2002). Med postlabelling-tekniken kan man med några få  $\mu\text{g}$  DNA kvantitativt och med hög känslighet analysera specifika fotoprodukter (Bykov et al., 1995).

## Resultat

Det finns ett fåtal studier där, efter bestrålning på huden med UVA, oxidativa skador i DNA från hudbiopsi eller i urin efter reparation och utsöndring har analyserats. I en studie kunde en ökning påvisas (Liardet et al., 2001), men inte i en annan (Cooke et al., 2001). Detta kan bero på metodologiska problem eventuellt i kombination med det faktum att oxidativa skador bildas spontant i celler och bidraget från UVA är kanske för litet för att kunna detekteras. Betydelsen av dessa typer av skador efter exponering till UVA är därför fortfarande oklar.

Bildning av fotoprodukter med DNA i människa in situ (från hudbiopsier) har analyserats i friska individer för att studera effekt av dos, hudtyp, ålder, solskyddsmedel, mm. I flertalet av dessa studier har en UV-lampa med ett energispektrum som liknar normalt solljus använts. Ett linjär samband med given dos kunde påvisas (Bykov et al., 1998a; 1998b), men skillnader i halter av fotoprodukter mellan individer som erhöll samma dos var stora (Bykov et al., 1998b; Xu et al., 2000b; Ling et al., 2001; Whitmore et al., 2001). Detta kunde huvudsakligen förklaras med effekt av hudtyp (Bykov et al., 2000; Taketsugu et al., 2003) och att det fanns en tendens till ökad halt med ålder (Xu et al., 2000b). Bildande av fotoprodukter var kopplade till erytem (Young et al., 1998b; 2000; Sheehan et al., 2002) och det har därför föreslagits att det är fotoprodukterna som ger upphov till denna hudeffekt. När det gäller frågan om människan har ett system för fotoreparation, dvs enzymer som kan splittra bindningarna mellan pyrimidiner, är meningarna delade (Li et al., 1993; Sutherland et al., 2002). Solskyddsmedel hade en kraftig reducerande effekt för bildning av fotoprodukter (Bykov et al., 1998b; Ling et al., 2001; Liardet et al., 2001; Al Mahroos et al., 2002), medan tidigare erhållen solbränna endast gav en mindre reduktion (Bykov et al., 2001; de Winter et al., 2001). Halter av fotoprodukter var jämförbara i melanocyter och keratinocyter (Young et al., 1998a). Även bestrålning med UVA (solarium) ger upphov till höga halter av fotoprodukter (Whitmore et al., 2001; Xu et al., 2001).

I andra studier har reparation av fotoprodukter undersökts genom att upprepade biopsier tagits efter en engångsdos av UV. Även där var skillnader mellan individer stora, dvs vissa reparerade snabbare än andra (Xu et al., 2000b; Ling et al., 2001; de Winter et al., 2001; Tadokoro et al., 2003). I studier där specifika produkter analyserats och i relativt många individer så hade 50 % av tymin-cytosin dimer, men endast 25 % av tymin-tymin dimer eliminerats efter 24 timmar (Xu et al., 2000a; 2000c; Hemminki et al., 2002, Zhao et al., 2002, samt opublicerade data). Dessa reparationshastigheter stämmer i stort sett med data från andra analysmetoder (Whitmore et al., 2001; Tadokoro et al., 2003). Tre veckor efter bestrålning var halterna av fotoprodukter så låga att de var knappt detekterbara (Hemminki et al., 2002, samt opublicerade data). Genomgående så var reparationen av tymin-cytosin dimer snabbare än tymin-tymin dimer och 6-4 fotoprodukter eliminerades snabbare än cyklobutandimerer (Xu et al., 2000a; 2000b; 2000c, Hemminki et al., 2002). När reparationen under de första timmarna efter UV-bestrålning undersökts så visar flera studier att den är långsam (Bykov et al., 1999; opublicerade data), men det finns även några studier som indikerar att den är snabb (D'Ambrosio et al., 1981; Sutherland et al., 2002). Sambandet mellan genotyp för DNA reparationsenzymer och eliminering av fotoprodukter har enbart studerats för ett fåtal genotyper. I en liten studie erhöles en tendens till en långsammare reparation för en viss variant av genen XPD (Hemminki et al., 2001).

Reparation av fotoprodukter har även studerats i cancerpatienter och för malignt melanom kunde man inte påvisa en signifikant skillnad jämfört med en matchad kontrollgrupp (Xu et al., 2000a). Däremot så fanns det en tendens till skillnad i reparationshastighet mellan

en grupp med basalcellscancer och kontrollgrupp (Xu et al., 2000c), en observation som inte har kunnat verifieras i senare studier (opublicerade data). Reparation av fotoprodukter har också studerats i psoriasispatienter och inte heller där var det någon skillnad jämfört med en kontrollgrupp (opublicerade data).

Tymindimerer som elimineras från DNA utsöndras så småningom i urin och en postlabellingmetod (Le Curieux et al., 2001) samt en ELISA-metod (Cooke et al., 2001) för att mäta dessa har utvecklats. Att lämna urinprov är för försökspersonen en okomplicerad procedur och som därför har potentialen att kunna användas i en större skala. Dessutom är det kanske den enda metod som kan användas på barn. ELISA-metoden har använts i en studie och med oväntade resultat, som antagligen beror på metodologiska problem (urinhalterna gick först upp, därefter ner och sedan upp igen).

Den utvecklade postlabelling-tekniken är så känslig så att det räcker att analysera 10  $\mu$ l urin. Hittills har man studerat tidsförloppet för utsöndring av tymindimer, effekt av dos och användning av solskyddsmedel vid användning av solarium (opublicerade data). Dessutom så har man i en liten studie analyserat tymindimer i urin efter normalt solbadande för både vuxna och barn (opublicerade data). Data från användning av solarium visar att halten tymindimer är som högst ca 3 dagar efter bestrålning och går därefter ner. Preliminära resultat indikerar att bestrålning under halva tiden eller med ena halvan av solariet täckt med ett svart tyg medförde en halvering av urinhalterna. Efter applicering av solkräm (skyddsfaktor 10) så var halterna betydligt lägre än utan kräm. Skillnader i tymindimerhalt mellan individer som använt samma solarium under samma tid varierade upp till 6 ggr. Kvinnor hade något lägre halt än män, men skillnaden var inte signifikant. Det använda solariet gav en dos av 383 J per  $m^2$  för 30 min. När några av de som använde solariet solbadade (med en dosimeter på armen) så var urinhalt ca två gånger högre vid solbadande (per J per  $m^2$ ). Denna skillnad reflekterar troligen det större inslaget av UVB i solljus (2-5 %) jämfört med det använda solariet (1 %). Halterna av tymindimer i urin för barn som solbadade under 1-2 dagar var dubbelt så höga som för de vuxna som vistades i barnens sällskap under denna tid. Skillnaden var dock inte signifikant.

### **Slutsatser och framtida utveckling**

Utförda studier med hudbiopsier visar att höga halter av fotoprodukter bildas efter en UV-dos som motsvaras av någon timmas vistelse i solen sommartid i Mellansverige och att det finns ett direkt samband mellan UV-dos och halt av fotoprodukter. Det finns stora skillnader mellan individer i både bildad halt av fotoprodukter (bestäms huvudsakligen av hudtyp) och i reparationshastighet. Eftersom det har påvisats ett flertal olika polymorfier i de gener som är involverade i reparation av fotoprodukter är det viktigt att sambandet mellan dessa och reparation studeras. De individer som bildar höga halter och som har en långsam reparation kommer att ha en betydligt högre ackumulerad halt av fotoprodukter än flertalet andra personer och kan utgöra en subgrupp med förhöjd risk för hudcancer. De stora interindividuella skillnaderna i reparationshastighet gör det dock svårt erhålla tillförlitliga resultat med små grupper i fall-kontrollstudier. Sådana studier bör därför planeras väl och vara tillräckligt stora för att avgöra om det finns ett samband mellan reparationsförmåga och sjukdom.

De använda metoderna, speciellt de immunologiska, bör underkastas en kritisk utvärdering och resultat med olika metoder jämföras för att på så sätt erhålla kvantitativa och reproducerbara metoder. Huvudmålet när det gäller human exponering till UV-ljus måste vara hålla den på en rimlig nivå. Framtagningen av hudprodukter som innehåller mikrobi-

ella reparationsenzymer (fotolyas och endonukleas V) är ändå en intressant utveckling som har potentiella applikationsområden. Preliminära försök på människa indikerar att de fungerar som man tänkt sig (Yarosh et al., 1996; Stege et al., 2000). Dessa studier bör dock upprepas och även prov även analyseras med andra metoder. Även frågan beträffande eventuell fotoreparation hos människa är intressant och bör utredas.

För urindata visar resultaten att halter av tymindimerer återspeglar den UV-dos som har erhållits och att metoden kan användas för större undersökningar av erhållna doser efter solbadande eller användning av solarium. Analys av tymindimer i urin är för närvarande den enda biomarkör för exponering till UV-ljus som med enkelhet kan användas på barn. De funna högre halterna av tymindimer hos barn är en fråga som borde studeras vidare liksom allmänt vad som händer vid normalt solbadande.

Den postlabelling-tekniken som tagits fram för detta är extremt känslig, men arbetsintensiv. Alternativa enklare metoder bör därför utvecklas, i första hand kanske vätskekromatografi i kombination med masspektrometri eller immunologiska (om sådana kan göras kvantitativa).

## Referenser

1. Al Mahroos M, Yaar M, Phillips TJ, Bhawan J, Gilchrest BA. Effect of sunscreen application on UV-induced thymidine dimers. *Arch Dermatol* 2002;**138**:1480-1485.
2. Applegate LA, Scaletta C, Panizzon R, Niggli H, Frenk E. *In vivo* induction of pyrimidine dimers in human skin by UVA radiation: Initiation of cell damage and/or intercellular communication? *Int J Mol Med* 1999;**3**:467-472.
3. Bykov VJ, Kumar R, Försti A, Hemminki K. Analysis of UV-induced photoproducts by <sup>32</sup>P-postlabelling. *Carcinogenesis* 1995;**16**:113-118.
4. Bykov VJ, Jansen CT, Hemminki K. High levels of dipyrimidine dimers are induced in human skin by solar-simulating UV radiation. *Cancer Epidemiol Biomarkers & Prev* 1998a;**7**:199-202.
5. Bykov VJ, Marcusson JA, Hemminki K. UVB-induced DNA damage in human skin and its modulation by a sunscreen. *Cancer Res* 1998b;**58**:2961-4.
6. Bykov VJ, Sheehan JM, Hemminki K, Young AR. In situ repair of cyclobutane dimers and 6-4 photoproducts in human skin exposed to solar simulating radiation. *J Invest Dermatol* 1999;**112**:326-31.
7. Bykov VJ, Marcusson JA, Hemminki K. Effect of constitutional pigmentation on ultraviolet B-induced DNA damage in fair-skinned people. *J Invest Dermatol* 2000;**114**:40-3.
8. Bykov VJ, Marcusson JA, Hemminki K. Protective effects of tanning on cutaneous DNA damage *in situ*. *Dermatol* 2001;**202**:22-6.
9. Cadet J, Vigny P. Photochemistry of nucleic acids. In Morrison H (ed) *Bioorganic Chemistry*, New York, Wiley, 1990:pp1-272.
10. Cooke MS, Evans MD, Burd RM, Patel K, Barnard A, Lunec J, Hutchinson PE. Induction and excretion of ultraviolet-induced 8-oxo-2'-deoxyguanosine and thymine dimers *in vivo*: implications for PUVA. *J Invest Dermatol* 2001;**116**:281-5.

11. Cooke MS, Podmore ID, Mistry N, Evans MD, Herbert KE, Griffiths HR, Lunec J. Immunochemical detection of UV-induced DNA damage and repair. *J Immunol Methods* 2003;**280**:125-133.
12. Hemminki K, Bykov VJ, Marcusson JA. Re: Sunscreen use and duration of sun exposure: a double-blind, randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 1999;**91**:2046-7.
13. Hemminki K, Xu G, Angelini S, Snellman E, Jansen CT, Lambert B, Hou S-M. XPD exon 10 and 23 polymorphisms and DNA repair in human skin cancer *in situ*. *Carcinogenesis* 2001;**22**:1185-8.
14. Hemminki K, Snellman E. How fast are UV-dimers repaired in human skin DNA *in situ*? *J Invest Dermatol* 2002;**119**:699.
15. Hemminki K, Xu G, Kause L, Koulu LM, Zhao C, Jansen CT. Demonstration of UV-dimers in human skin DNA *in situ* 3 weeks after exposure. *Carcinogenesis* 2002;**23**:605-609.
16. Kasten U, Beyersmann D, Dahm-Daphi J, Hartwig A. Sensitive nonradioactive detection of UV-induced cyclobutane pyrimidine dimers in intact mammalian cells. *Mut Res* 1995;**336**:143-152.
17. Li YF, Kim S-T, Sancar A. Evidence for lack of DNA photoreactivating enzyme in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;**17**:69-73.
18. Le Curieux F, Hemminki K. Cyclobutane thymidine dimers are present in human urine following sun exposure: quantification using <sup>32</sup>P-postlabelling and HPLC. *J Invest Dermatol* 2001;**117**:263-8.
19. Liardet S, Scaletta C, Panizzon R, Hohlfeld P, Laurent-Applegate L. *J Invest Dermatol* 2001;**117**:1437-1441.
20. Ling G, Chadwick CA, Berne B, Potten CS, Pontén J, Pontén F. Epidermal p53 response and repair of thymine dimers in human skin after single dose of ultraviolet radiation: effects of photoprotection. *Acta Derm Venereol* 2001;**81**:81-86.
21. Sheehan JM, Cragg N, Chadwick CA, Potten CS, Young AR. Repeated ultraviolet exposure affords the same protection against DNA photodamage and erythema in human skin types II and IV but is associated with faster DNA repair in skin type IV. *J Invest Dermatol* 2002;**118**:825-829.
22. Stege H, Roza L, Vink AA, Grewe M, Ruzicka T, Grether-Beck S. Enzyme plus light therapy to repair DNA damage in ultraviolet-B-irradiated human skin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;**97**:1790-1795.
23. Sutherland BM, Hacham H, Bennett P, Sutherland JC, Moran M. Repair of cyclobutyl pyrimidine dimers in human skin: variability among normal humans in nucleotide excision and in photorepair. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed* 2002;**18**:109-116.
24. Tadokoro T, Kobayashi N, Zmudzka BZ, Ito S, Wakamatsu K, Yamaguchi Y, Korossy KS, Miller SA, Beer JZ, Hearing VJ. UV-induced DNA damage and melanin content in human skin differing in racial/ethnic origin. *FASEB J* 2003;**17**:1177-1179.
25. Whitmore SE, Morison WL, Potten CS, Chadwick C. Tanning salon exposure and molecular alterations. *J Am Acad Dermatol* 2001;**44**:775-780.

26. De Winter S, Vink AA, Roza L, Pavel S. Solar-simulated skin adaption and its effect on subsequent UV-induced epidermal DNA damage. *J Invest Dermatol* 2001;**117**:678-682.
27. Woolons A, Kipp C, Young AR, Petit-Frère C, Arlett CF, Green MHL, Clingen PH. The 0.8 % ultraviolet B content of an ultraviolet A sunlamp induces 75 % of cyclobutane pyrimidine dimers in human keratinocytes *in vitro*. *Br J Dermatol* 1999;**140**:1023-1030.
28. Xu G, Snellman E, Bykov VJ, Jansen CT, Hemminki K. Cutaneous melanoma patients have normal repair kinetics of ultraviolet-induced DNA repair in skin *in situ*. *J Invest Dermatol* 2000a;**114**:628-31.
29. Xu G, Snellman E, Bykov VJ, Jansen CT, Hemminki K. Effects of age on the formation and repair of UV photoproducts in human skin *in situ*. *Mut Res* 2000b; **459**:195-202.
30. Xu G, Snellman E, Jansen CT, Hemminki K. Levels and repair of cyclobutane pyrimidine dimers and 6-4 photoproducts in skin of sporadic basal cell carcinoma patients. *J Invest Dermatol* 2000c;**115**:95-9.
31. Xu G, Marcusson JA, Hemminki K. DNA photodamage induced by UV phototherapy lamps and sunlamps in human skin *in situ* and its potential importance for skin cancer. *J Invest Dermatol* 2001;**116**:194-5.
32. Yarosh D, Klein J, Kibitel J, Alas L, O'Connor A, Cummings B, Grob D, Gerstein D, Gilchrecht BA, Ichihashi M, Ogoshi M, Ueda M, Fernandez V, Chadwick C, Potten CS, Proby CM, Young AR, Hawk JLM. Enzyme therapy of xeroderma pigmentosum: safety and efficacy testing of T4N5 liposome lotion containing a prokaryotic DNA repair enzyme. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1996;**12**:122-130.
33. Young AR, Potten CS, Nikaido O, Parsons PG, Boenders J, Ramsden JM, Chadwick CA. Human melanocytes and keratinocytes exposed to UVB or UVA *in vivo* show comparable levels of thymine dimers. *J Invest Dermatol* 1998a;**111**:936-940.
34. Young AR, Chadwick CA, Harrison GI, Nikaido O, Ramsden J, Potten CS. The similarity of action spectra for thymine dimers in human epidermis and erythema suggests that DNA is the chromophore for erythema. *J Invest Dermatol* 1998b;**111**:982-988.
35. Young AR, Sheehan JM, Chadwick CA, Potten CS. Protection by ultraviolet A and B sunscreens against *in situ* dipyrimidine photolesions in human epidermis is comparable to protection against sunburn. *J Invest Dermatol* 2000;**115**:37-41.
36. Zhang X, Rosenstein BS, Wang Y, et al., Induction of 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine by ultraviolet radiation in calf thymus DNA and HeLa cells. *Photochem Photobiol* 1997;**65**:119-24.
37. Zhao C, Snellman E, Jansen CT, Hemminki K. *In situ* repair of cyclobutane pyrimidine dimers in skin and melanocytic nevi of cutaneous melanoma patients. *Int J Cancer* 2002; **98**:331-4.

# Uttryck och mutationer i p53 genen som markör för UV-exposition

Rune Toftgård

Tumörsuppressorgen p53 spelar en central roll i normala cellers försvar mot omvandling till tumörceller främst genom att bevara genomet intakt och motverka uppkomst av mutationer. Denna viktiga roll visar sig också genom att p53 genen är muterad i ca 50 % av alla humana tumörer och att ökat uttryck av p53 protein är ett mycket vanligt respons vid olika former av cellskada/stress.

När det gäller hudcancer är p53 mutationer mycket vanliga i SCC och BCC men mindre frekvent förekommande i melanom. Det är sannolikt att p53 mutationer är en bidragande orsak till utveckling av SCC och BCC men inte en avgörande, hastighetsbestämmande händelse eftersom Li-Fraumeni patienter som har en allel av p53 muterad i alla celler inte löper en signifikant ökad risk att utveckla dessa cancerformer.

Det är väl studerat att UV-strålning av olika våglängder både ger upphov till akut ökat uttryck av p53 protein sannolikt beroende på cellskada och ett typiskt spektrum av mutationer i p53 genen. En intressant observation är att normal human hud, speciellt från äldre patienter och solexponerade delar av kroppen, innehåller ett stort antal områden (kloner av celler) som uppvisar ökat uttryck av p53 protein (Ren ZP et al., 1996, Ren ZP et al., 1997, Williams C et al., 1998, Tabata H et al., 1999). Dessa ansamlingar av p53 positiva celler har vidare visats innehålla p53 mutationer men tycks inte ha någon omedelbar koppling till tumörbildning. Det har antagits att UV-exponering är orsaken till uppkomst av dessa p53 positiva cellöar.

Denna hypotes har bekräftats i försök där hårlösa möss exponerats för UV-strålning och där samma typ av p53 positiva cellöar kunde identifieras långt innan tumörer av skivepitel typ (SCC) uppstod (de Gruijl FR, 2002). I dessa studier pekade resultaten på att p53 positiva cellöar predikterade cancerriken vid senare tidpunkter.

Det har mot ovanstående bakgrund föreslagits att uttryck/mutationer i p53 genen kan användas som markör för carcinogen exposition tex UV-strålning (Hussain SP et al., 2001, Dore JF et al., 2001).

För närvarande saknas direkta studier som undersökt sambandet mellan uppkomst/frekvens av p53 positiva cellöar i huden hos människa och risk för canceruppkomst.

Sammantaget är analys av p53 cellöar i huden är en intressant möjlighet att få ett mått på biologiskt relevant UV-exposition och som potentiellt kan ge prediktiv information om senare cancerrisk. Nackdelen är att biopsier (helst flera och från mer än ett kroppsområde) krävs för analysen vilket gör den svår att tillämpa i stor skala. Eventuellt skulle analysen kunna utföras på hårfolliklar/hårstrån som kan ryckas men detta är ännu inte testat För en framtida tillämpning som biomarkör och riskmarkör krävs studier på humant material som korrelerar UV-exposition och förekomst av p53 positiva cellöar samt prospektiva studier av korrelation till cancerriken.

## Referenser

1. Ren ZP, Hedrum A, Ponten F, Nister M, Ahmadian A, Lundeberg J, Uhlen M,



2. Ponten J. Human epidermal cancer and accompanying precursors have identical p53 mutations different from p53 mutations in adjacent areas of clonally expanded non-neoplastic keratinocytes. *Oncogene*. 1996 Feb 15; 12(4): 765-73.
3. Ren ZP, Ponten F, Nister M, Ponten J. Two distinct p53 immunohistochemical patterns in human squamous-cell skin cancer, precursors and normal epidermis. *Int J Cancer*. 1996 Jun 21; 69(3): 174-9.
4. Ren ZP, Ahmadian A, Ponten F, Nister M, Berg C, Lundeberg J, Uhlen M, Ponten J. Benign clonal keratinocyte patches with p53 mutations show no genetic link to synchronous squamous cell precancer or cancer in human skin. *Am J Pathol*. 1997 May; 150(5): 1791-803.
5. Williams C, Ponten F, Ahmadian A, Ren ZP, Ling G, Rollman O, Ljung A, Jaspers NG, Uhlen M, Lundeberg J, Ponten J. Clones of normal keratinocytes and a variety of simultaneously present epidermal neoplastic lesions contain a multitude of p53 gene mutations in a xeroderma pigmentosum patient. *Cancer Res*. 1998 Jun 1; 58(11): 2449-55.
6. Tabata H, Nagano T, Ray AJ, Flanagan N, Birch-MacHin MA, Rees JL. Low frequency of genetic change in p53 immunopositive clones in human epidermis. *J Invest Dermatol*. 1999 Dec; 113(6): 972-6.
7. de Gruijl FR. p53 mutations as a marker of skin cancer risk: comparison of UVA and UVB effects. *Exp Dermatol*. 2002; 11 Suppl 1: 37-9. Review.
8. Dore JF, Pedoux R, Boniol M, Chignol MC, Autier P. Intermediate-effect biomarkers in prevention of skin cancer. *IARC Sci Publ*. 2001; 154: 81-91. Review.

## Betydelsen av ultraviolett strålning för kataraktsjuklighet i Sverige

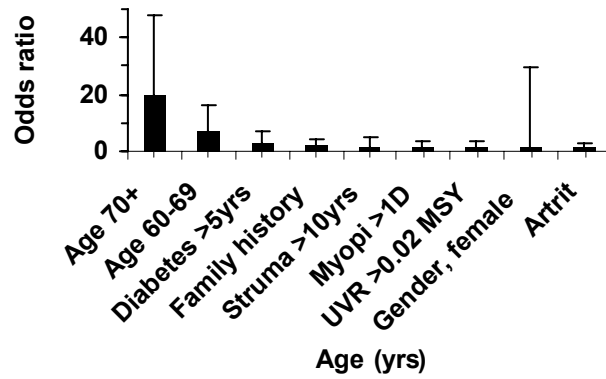
Per Söderberg

Katarakt är den vanligaste orsaken till förvärvad synnedsättning, i Sverige liksom i resten av världen [1]. Vid epidemiologisk kartläggning av katarakt brukar sjukdomen indelas efter sitt utseende vid undersökning i spaltlampemikroskop i huvudgrupperna kärn-, bark-, bakre subkapsulär katarakt och blandad form.

Det har uppskattats att om insjuknandet i katarakt kan förskjutas framåt 10 år reducerats synproblemet som katarakt genererar med 50 % [2].

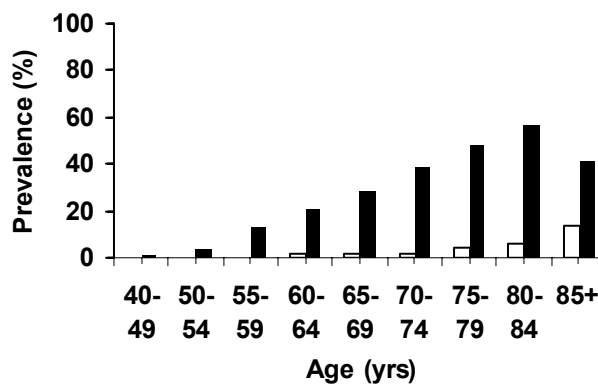
Moderna epidemiologiska undersökningar har visat att barkkatarakt [3-6] och möjligen bakre subkapsulär katarakt [7] är associerat med exponering för kortvågig ultraviolett strålning (UVS-B). Epidemiologiska studier har även visat att barkkatarakt förekommer preferentiellt i nedre nasala kvadranten där linsen exponeras för den högsta intensiteten av solljus [8, 9].

Exponering för solstrålning uppmättes i en nyligen publicerad studie som den 6:e viktigaste, och den viktigaste påverkbara riskfaktorn för uppkomst av barkkatarakt [10] med ett CI(0.95) för odds ratio på 1.19-2.01 (Fig. 1).



Figur 1 Riskfaktorer för barkkatarakt (McCarty, Nanjan & Taylor, 2000)

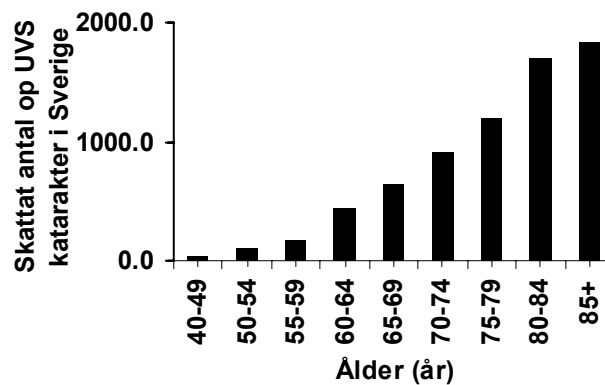
Prevalensen för barkkatarakt ökar med ökad ålder [4, 11-14] (Figur 2).



Figur 2 Prevalens för barkkatarakt. Sammanställning av Barbados, Beaver Dam Wisconsin, Blue Mountain Australia, Salisbury, Maryland, Melbourne VIP studierna. Lägst och högsta rapporterade prevalenser ges i figuren..

Det saknas idag epidemiologiska data i Sverige som kan ligga till grund för en skattning av betydelsen av UVS för katarakt i Sverige. Emellertid har ”Population attributable risk” för UVS med avseende på katarakt i Australien skattats till 0.1 [10].

I Sverige utförs idag enligt rapport från Sveriges kataraktregister (2002) c:a 70 000 kataraktoperationer per år. I Figur 3



Figur 3 Ålderfördelning för skattat antal operationer som kan ha uppkommit pga exponering för ultraviolett strålning.

har prevalensdata för kaukasier från Figur 2 identifierats och används som vikter för att skatta åldersfördelningen på de personer som opereras i Sverige. Därefter har ovan angivna skattning av "Population attributable risk" [10] använts för att skatta betydelsen av exponering för UVS för de personer som opereras i absoluta antal kataraktoperationer.

Den refererade skattningen av "Population attributable risk" [10] indikerar att c:a 10 %, dvs 7000 kataraktoperationer per år i Sverige skulle kunna kopplas till exponering för UVS från solen om exponeringen motsvarar den i Australien.

En experimentell studie på råttor har visat att unga individer är c:a 3-4 ggr känsligare än gamla individer vad gäller utveckling av linsgrumling efter en hög dos UVS [15]. Detta är ett observandum som bör beaktas i preventivt arbete även om det idag är okänt om exponering i ung ålder medför ökad risk för katarakt i hög ålder.

Helt nyligen har vid konferenser rapporterats att risken för åldersbetingad makuladegeneration ökar efter moderna kataraktoperationer.

Den totala kostnaden för en grå starr operation är idag c:a 7 000 kr. Ovanstående skattning indikerar att uteblivet skydd mot UVS i form av bra solglasögon i högsdosmiljöer, på/vid havet och i snö, skulle kunna generera kostnader av i storleksordningen 50 miljoner kronor årligen i Sverige. Det bör dock betonas att det idag saknas data för att göra en rationell skattning av individuell exponering av ögonen för sol i Sverige. Möjligen kan det i en snar framtid visa sig att tidig operation för grå starr tidigarelägger utveckling av åldersrelaterad makuladegeneration. Detta är en sjukdom som ger bestående synnedsättning och som idag inte kan behandlas. Därmed blir konsekvenserna av uteblivet ögonskydd betydligt större.

De praktiska konsekvenserna av effektivt skydd mot UVS i högsdosmiljö är små. Det är därför svårt att se någon anledning att inte rekommendera användning av UVS skydd för ögonen i snö och vid havet.

### **Rekommendation från UV-rådet**

SSI skulle kunna främja skydd av ögonen för ultraviolett strålning från solen genom t.ex.:

- Pressrelease till tidningar, radio och TV inför sommarsemester, sportlovsemester och påsklovs semester.
- Affischer till hotell på skidorter och badorter samt kiosker på badorter.
- Informationsskrift som distribueras till båtklubbar och långfärdsskridskoklubbar för vidare distribution till medlemmar.

Förslagsvis kan distribution av information ske i samverkan med solglasögonleverantörsföretag och Sveriges optikleverantörsförening (SOLF). Dessa organisationer borde vara intresserade av att få ut denna typ av information.

Som kanaler för spridning av information skulle resebyråbranschen, båtklubbar och långfärdsskridskoklubbar kunna användas.

### **Referenser**

1. Foster A, Johnson G. Magnitude and causes of blindness in the developing world. *Int Ophthalmol.* 1990;14:135-40.

2. Kupfer C. The conquest of cataract: a global challenge. *Trans Ophthalmol Soc U K.* 1985;104:1-10.
3. Taylor HR, West SK, Rosenthal FS, Munoz B, Newland HS, Abbey H, et al. Effect of ultraviolet radiation on cataract formation. *N Engl J Med.* 1988;319:1429-33.
4. West SK, Duncan DD, Munoz B, Rubin GS, Fried LP, Bandeen-Roche K, et al. Sunlight exposure and risk of lens opacities in a population-based study: the Salisbury Eye Evaluation project. *JAMA.* 1998;280:714-8.
5. McCarty CA, Taylor HR. A review of the epidemiologic evidence linking ultraviolet radiation and cataracts. *Dev Ophthalmol.* 2002;35:21-31.
6. Kim J, Cha JH, Tisher CC, Madsen KM. Role of apoptotic and nonapoptotic cell death in removal of intercalated cells from developing rat kidney. *Am J Physiol.* 1996;270:F575-92.
7. Bochow TW, West SK, Azar A, Munoz B, Sommer A, Taylor HR. Ultraviolet light exposure and risk of posterior subcapsular cataracts. *Arch Ophthalmol.* 1989;107:369-72.
8. Schein OD, West S, Munoz B, Vitale S, Maguire M, Taylor HR, et al. Cortical lenticular opacification: distribution and location in a longitudinal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35:363-6.
9. Graziosi P, Rosmini F, Bonacini M, Ferrigno L, Sperduto RD, Milton RC, et al. Location and severity of cortical opacities in different regions of the lens in age-related cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37:1698-703.
10. McCarty CA, Nanjan MB, Taylor HR. Attributable risk estimates for cataract to prioritize medical and public health action. *IOVS.* 2000;41:3720-5.
11. Hyman L, Wu SY, Connell AM, Schachat A, Nemesure B, Hennis A, et al. Prevalence and causes of visual impairment in the Barbados Eye Study. *Ophthalmology.* 2001;108:1751-6.
12. Klein BE, Klein R, Linton KL. Prevalence of age-related lens opacities in a population. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 1992;99:546-52.
13. Rotchina E, Wang JJ, McCarty CA, Taylor HR, Mitchell P. Projected prevalence of age-related cataract and cataract surgery in Australia for the years 2001 and 2021: pooled data from two population-based surveys. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2003;31:233-6.
14. McCarty CA, Mukesh BN, Fu CH, Taylor HR. The epidemiology of cataract in Australia. *Am J Ophthalmol.* 1999;128:446-65.
15. Dong X, Ayala M, Löfgren S, Söderberg PG. Ultraviolet radiation-induced cataract: age and maximum acceptable dose. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:1150-4.

## Övrigt

Under september månad 2003 genomfördes den 3:e internationella konferensen organiserad av European Society of Skin Cancer Prevention (EUROSKIN) i Stockholm. Konfe-

rensen genomfördes med stöd från SSI. Fokus för konferensen var identifiering och handläggning av riskfaktorer vid hudcancer. Konferensen innehöll en omfattande uppdatering av kunskapsläget från basal forskning till implementering av preventiva strategier. Inom det basala forskningsområdet sammanfattades kunskaper angående tumörprogression, djurmodeller, DNA-reparation och molekylär genetik. Epidemiologiska uppdateringar gjordes avseende de olika hudcancerformerna och riskfaktorer. Erfarenheter avseende primär och sekundär prevention presenterades från såväl Australien som Europa. Särskild uppmärksamhet ägnades tidig diagnostik av malignt melanom men också screeningserfarenheter av hudcancer i allmänhet. Ett särskilt avsnitt sammanfattade mikroskopisk beskrivning av olika tumörformer. Av stor betydelse i preventionsarbetet är kommunikationsstrategier och samverkan. Förutom SSI medverkade utrikes organisationer, exempelvis Skin Cancer Foundation från USA, Internationella Cancerunionen, WHO och europeiska "cancer leagues". Konferensen medgav riktliga diskussioner som sammanfattades till en rad rekommendationer. Dessa är under sammanställning och kommer att vara tillgängliga för SSI.

I anslutning till konferensen anordnades en workshop angående solarier och regelverk inom EU. SSI medverkade även i denna workshop.

### Del 3. Rapport avseende verksamhetsåret 2004 från Statens strålskyddsinstitut (SSI) vetenskapliga råd för UV-frågor

SSI:s vetenskapliga UV-råd skall ge myndigheten råd om det vetenskapliga underlaget beträffande sambandet UV-strålning och biologiska effekter. Vidare ligger i uppdraget att ge vägledning inför SSI:s ställningstagande i frågor av policykaraktär. Rådet har under året haft följande ledamöter: docent Harry Beitner, docent Yvonne Brandberg, meteorolog Weine Josefsson, professor Olle Larkö, professor Ulrik Ringborg (ordförande), professor Inger Rosdahl (avsagt sig uppdraget våren 2004 – ersattes av att rådet adjungerade docent Bernt Lindelöf), professor Per Söderberg, professor Rune Toftgård, docent Henrik Ullén och docent Johan Westerdahl. Till rådet har adjungerats myndighetsspecialist Lars-Erik Paulsson och docent Johan Hansson.

Alla tre hudcancerformer - malignt melanom, skivepitelcancer och basalcellscancer – ökar i Sverige och internationellt. Gemensamt för alla tre formerna är att ökningen sammanhänger med exposition av solens UV-strålning, den viktigaste yttre riskfaktorn. Av detta följer att modifiering av UV-exposition, framför allt genom ändrade solvanor i befolkningen, bör kunna leda till en minskning av förekomsten av hudcancer. Primär prevention genom förebyggande insatser med syfte minskad UV-exposition, bedöms vara ett betydelsefullt sätt att motverka uppkomsten av alla tre formerna av hudcancer.

Ett annat gemensamt drag hos dessa tre tumörformer är nyttan av tidig diagnostik. Ett tidigt avlägsnande av en hudcancer innebär mindre sjukvårdsinsatser och, för framför allt malignt melanom, minskad risk för tumörspridning. Tumörutvecklingen sker ofta via förstadier och ökad kunskap om dessa leder till möjligheter att avlägsna förstadier innan dessa har hunnit bli elakartade tumörer. Denna form av tidigdiagnostik gränsar till den primära preventionen.

Av de tre formerna hudcancer är det i första hand malignt melanom som kan förorsaka död i sjukdomen. Ett väsentligt mål med förebyggande insatser är därför att minska dödligheten. För alla tre formerna kan insjuknande förorsaka betydande besvär för patienten. På grund av den rikliga förekomsten av maligna hudtumörer är sjukvårdskostnader betydande. Därför är mål för förebyggande insatser också minskad morbiditet och sjukvårdskostnader. Förutom hudcancer orsakar solens UV-strålning betydande problem i form av ögonskador.

I årets rapport redovisas (1) epidemiologiska basdata, (2) studie av skivepitelcancer och yrke, (3) UV-orsakade DNA-skador som markör för exponering, (4) biologiska effekter av UV-strålningens olika våglängder, (5) hudcancerprevention och rådgivning, (6) solskyddsmedel, (7) sekundärprevention av malignt hudmelanom, (8) studie av sjukvårdskostnader av basalcellscancer och skivepitelcancer/aktiniska keratoser, (9) projekt avseende kartläggning av nationella resurser för primär hudcancerprevention.

# Epidemiologiska basdata 2004

Henrik Ullén

## Bakgrund

Samtliga tre hudcancerformer har ett samband med exponering för solens ultraviolette strålning. Riskfaktorsambandet har bedömts svara för ca 80 – 90 % av malignt hudmelanom, basalcellscancer respektive skivepitelcancer i huden (1). Icke-melanotisk hudcancer har starkast samband med kronisk solexposition medan risken för hudmelanom har visats öka med antalet upprepade UV-exponeringar där framförallt akuta solbrännskador har varit lättast att epidemiologiskt mäta (2,3). I flera studier har påvisats att intermittenta solbrännskador som inträffat under uppväxtåren skulle innebära en större risk för utvecklandet av hudmelanom än sådana skador under vuxenlivet (4). En svensk studie har dock visat att solbrännskador efter 19 års ålder innebär en riskökning för hudmelanom (5).

## Incidens

Till det svenska cancerregistret anmäldes år 2002 totalt 46749 nya fall av cancersjukdom (6). Av dessa utgör hudmelanom (1901 fall) tillsammans med skivepitelcancer i huden (2998 fall) hela 10,5 %. I Sverige har en kraftig ökning av antalet nya fall av hudmelanom på mellan 5 och 6 % per år noterats under flera decennier. Denna ökningstakt har sedan mitten av 90-talet avtagit och ligger nu på ca 2,5 % per år för män och 2,2 % för kvinnor. Ingen större könsskillnad föreligger i antalet hudmelanom (971 män resp. 930 kvinnor år 2002) (6). Under 1990-talet har incidensen bland män i Stockholm-Gotland regionen planat av. Någon sådan säker trend sågs inte för kvinnor i samma region eller för män och kvinnor bosatta i övriga delar av Sverige enligt en nyligen publicerad studie (7). Även skivepitelcancer i huden har ökat kraftigt under decennierna före millennieskiftet med en genomsnittlig årlig ökning bland män på 3,9 % respektive 4,0 % bland kvinnor (6). Fler män (1796 fall) diagnosticeras med skivepitelcancer i huden jämfört med kvinnor (1202 fall). Skivepitelcancer i huden ökar således nu snabbare än hudmelanom och sannolikt ökar också basalcellscancer. Basalcellscancer har ännu ej börjat registreras i Cancerregistret (8,9). En skattad storlek av antalet årliga nya fall av basalcellscancer hamnar på över 20000. Icke-melanotisk hudcancer förekommer framför allt hos äldre individer, medan hudmelanom har en medianålder för insjuknande på 55 år och således även förekommer hos unga vuxna. Hudmelanom är relativt ovanligt hos barn och ungdomar men ökar också i dessa åldersgrupper enligt en svensk studie från 1998 (10).

Den ovan relaterade tidstrenden vad beträffar incidenstalen för hudmelanom har inte kunnat sättas i samband med ändrade diagnostiska kriterier, utan tolkas som en reell ökning (11). Den minskade ökningstakten av hudmelanom som ägt rum i Sverige under 90-talet har även visats i studier i Skottland, Kanada och Australien. Den största ökningen av nya hudmelanom föreligger bland tunna melanom med god prognos, men även en ökning av tjocka hudmelanom har rapporterats (12).

## Dödlighet

Dödligheten i hudmelanom i Sverige har ökat fram till mitten av åttiotalet och legat på en nivå något under incidensökningstakten. Under perioden 1953 – 1987 ökade den årliga dödligheten i hudmelanom med 4,7 % bland män och med 3,7 % bland kvinnor (13). Motsvarande ökning av dödligheten bland både män och kvinnor under perioden 1970 -

1990 är rapporterad från länderna inom den Europeiska gemenskapen (14). Även dödligheten bland unga vuxna (20 – 44 år) i Europa ökade fram till 1980-talet (15). Liknande dödlighetstrender bland unga vuxna har rapporterats från USA och Australien (16). Nu förefaller den totala melanomrelaterade dödlighetstalen minska i såväl Australien som i USA (17,18).

I Sverige började dödligheten i hudmelanom plana av under andra hälften av 80-talet bland män och kvinnor (35 – 65 år) enligt en stor studie av dödlighetstrender i olika cancersjukdomar i Europa (19). I en studie av melanomrelaterad dödlighet i Sverige 1970 - 1996, visade Cohn-Cedermark och medarbetare att bland kvinnor sjönk dödligheten i hudmelanom med i genomsnitt 2,3 % per år under perioden 1987 – 1996, mest tydligt i Stockholm-Gotland regionen (20).

För skivepitelcancer i huden finns få data och sjukdomen drabbar äldre, ofta med flera sjukdomar, så hudcancersjukdomen har ej alltid varit dödsorsak. Basalcellscancer leder sällan eller aldrig till en förtida död.

## **Överlevnad**

Sannolikt tack vare en ökad medvetenhet i befolkningen om betydelsen av förändringar i pigmenterade hudfläckar som tecken på hudcancer samt en motsvarande ökad diagnostisk aktivitet inom läkarkåren, har överlevnaden i hudcancer, särskilt hudmelanom undergått en mycket positiv utveckling under senare

år. Alltfler hudmelanom diagnostiseras i ett skede då de fortfarande är små och tunna och sådana tumörer har en för cancer mycket hög andel som är botbara. Thörn och medarbetare har visat att den relativa 5-årsöverlevnaden vid hudmelanom har stigit från 50 % år 1960 till 80 % 1982 (21). I en svensk studie av överlevnaden bland 5077 melanompatienter under två olika tidsperioder, visade Månsson-Brahme och medarbetare att det förelåg en signifikant ökning av överlevnaden hos patienter med lokaliserad sjukdom. Under tidsperioden 1976 – 1979 var den procentuella andelen 5-årsöverlevande 84 % och under åren 1990 – 1994 hade den ökat till 92 %. Någon motsvarande förbättring av behandlingsresultaten med förlängd överlevnad vid metastatiskt spridd melanomsjukdom till lymfkörtlar respektive inre organ kunde inte noteras (22).

## **Rekommendation från UV-rådet**

Via årliga uppdateringar följa epidemiologiska parametrar för hudcancer.

## **Referenser**

1. English DR, Armstrong BK, Kricke A, Fleming C. Sunlight and cancer. *Cancer Causes Control* 1997;8(3):271-83.
2. Elwood JM, Gallagher RP, Davison J, Hill GB. Sunburn, suntan and the risk of cutaneous malignant melanoma – The Western Canada Melanoma Study. *Br J Cancer* 1985;51(4):543-9.
3. Elwood JM. Melanoma and sun exposure: contrasts between intermittent and chronic exposure. *World J Surg* 1992;16:157-65.



4. Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control* 2001;12(1):69-82.
5. Westerdahl J, Olsson H, Ingvar C. At what age do sunburn episodes play a crucial role for the development of malignant melanoma. *Eur J Cancer* 1994;11(54):1647-54.
6. Cancer incidence in Sweden 2000. Epidemiologiskt centrum, Socialstyrelsen 2002:5.
7. Månsson-Brahme E, Johansson H, Larsson O, Rutqvist LE, Ringborg U. Trends in incidence of cutaneous malignant melanoma in a Swedish Population 1976 – 1994. *Acta Oncol* 2002; 41(2):138-46.
8. Wassberg C, Thörn M, Johansson AM, Bergström R, Berne B, Ringborg U. Increasing incidence rates of squamous cell carcinoma of the skin in Sweden. *Acta Derm Venereol* 2001;81(4):268-72.
9. Dahl E, Åberg M, Rausing A, Rausing EL. Basal cell carcinoma. An epidemiologic study in a defined population. *Cancer* 1992;70(1):104-8.
10. Karlsson P, Boeryd B, Sander B, Westermark B, Rosdahl I. Increasing incidence of cutaneous malignant melanoma in children and adolescents 12 – 19 years of age in Sweden 1973-92. *Acta Derm Venereol* 1998;78(4):289-92.
11. van der Esch EP, Muir CS, Nectoux J, Macfarlane G, Maisonneuve P, Bharucha H et al. Temporal change in diagnostic criteria as a cause of the increase of malignant melanoma over time is unlikely. *Int J Cancer* 1991;47(4):483-9.
12. MacKie RM, Hole D, Hunter JA, Rankin R, Evans A, McLaren K et al. Cutaneous malignant melanoma in Scotland: incidence, survival and mortality, 1979-94. *BMJ* 1997;315(7116):1117-21.
13. Thörn M, Sparén P, Bergström R, Adami H-O. Trends in mortality rates from malignant melanoma in Sweden 1953-1987 and forecasts up to 2007. *Br J Cancer* 1992;66:563-7.
14. Balzi D, Carli P, Geddes M. Malignant melanoma in Europe: changes in mortality rates (1970-90) in European Community countries. *Cancer Causes Control* 1997;8(1):85-92.
15. Franceschi S, Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. Trends in cancer mortality in young adults in Europe, 1955-1989. *Eur J Cancer* 1994;14:2096-118.
16. La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Levi F. Recent declines in worldwide mortality from cutaneous melanoma in youth and middle age. *Int J Cancer* 1999;81(1):62-6.
17. Roush GC, McKay L, Holford TR. A reversal in the long-term increase in deaths attributable to malignant melanoma. *Cancer* 1992; 69:1714-20.
18. Giles GG, Armstrong BK, Burton RC, Staples M, Thursfield VJ. Has mortality from melanoma stopped rising in Australia? Analysis of trends between 1931 and 1994. *Br Med J* 1996;312:1121-5.
19. Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. Cancer mortality in Europe, 1990-1994, and overview of trends from 1955 to 1994. *Eur J Cancer* 1999;35(10):1477-516.

20. Cohn-Cedermark G, Månsson-Brahme E, Rutqvist LE, Larsson O, Johansson H, Ringborg U. Trends in mortality from malignant melanoma in Sweden, 1970-1996. *Cancer* 2000;89(2):348-55.
21. Thörn M, Adami HO, Bergström R, Ringborg U, Krusemo UB. Trends in survival from malignant melanoma: remarkable improvement in 23 years. *J Natl Cancer Inst* 1989;81(8):611-7.
22. Månsson-Brahme E, Johansson H, Singnomklao T, Larsson O, Rutqvist LE, Ringborg U. Time-trends in survival in cutaneous malignant melanoma; a population-based study in Sweden. Manuscript 2002.

## Skivepitelcancer och yrke

Kari Hemminki

Sambandet mellan UV-exponering och risken för skivepitelcancer är väl etablerat och baserat på t.ex. förekomst av tumörer i exponerad hud och överpresentation av utomhusyrken. Läppcancer förekommer oftast i underläpp och utomhusyrken är också överrepresenterade. Utöver detta, få studier har analyserat specifik yrkesrisk för hud- eller läppcancer. Angående hudcancer är ett speciellt problem att de flesta cancerregistren inte samlar uppgifter om hudcancer, medan det svenska registret samlar uppgifter om hudcancer av skivepitelhistologi. Både invasiv och in situ typer är registrerade. Familje-Cancer Databasen, som upprätthålls vid Institutionen för Biovetenskaper vid Novum, Karolinska Institutet, omfattar majoriteten av den svenska befolkningen sedan det tidiga 1900-talet och alla deras cancrar registrerade i Cancerregistret. Yrkesuppgifter är hämtade från årens 1960, 1970, 1980 och 1990 folk- och bostadsräkningar (FoB). En pågående uppdatering kommer att inkludera canceruppgifter från åren 1958 till 2002. Även multipla cancertyper i samma individ är registrerade. Databasen har använts tidigare i över 160 studier, inklusive familjära aspekter av hudcancer [1-3] och vissa yrkesrelaterade cancerrisker [4,5].

Vi söker SSI finansiering för att utföra en yrkestudie om läpp- och hudcancer i män och kvinnor, inklusive invasiv och in situ skivepitelcancer baserad på den uppdaterade Familje-Cancer Databasen. Yrkesinformation erhålls från FoB of 1960, 1970, 1980 och 1990, vilket ger en möjlighet att följa längden av yrkestillhörighet. Resultat ges som standardized incidence ratio (SIR), justerade för ålder, period, region och socio-ekonomisk grupp. Budget är 350,000 kr och leveranstid 1 år.

### Rekommendation från UV-rådet

Att genomföra en studie enligt ovan förslag.

### Litteratur

1. Hemminki, K. and Dong, C. (2000) Primary cancers following squamous cell carcinoma of the skin suggest involvement of Epstein-Barr virus. Letter to editor. *Epidemiology*, **11**, 94.

2. Hemminki, K., Jiang, Y. and Steineck, G. (2003) Skin cancer and non-Hodgkin's lymphoma as second malignancies: markers of impaired immune function? *Eur J Cancer*, **39**, 223-9.
3. Hemminki, K., Zhang, H. and Czene, K. (2003) Incidence trends and familial risks in invasive and in situ cutaneous melanoma by sun-exposed body sites. *Int J Cancer*, **104**, 764-71.
4. Hemminki, K. and Li, X. (2003) Time trends and occupational risk factors for peritoneal mesothelioma in Sweden. *J Occup Environ Med*, **45**, 451-5.
5. Hemminki, K. and Li, X. (2003) Time trends and occupational risk factors for pleural mesothelioma in Sweden. *J Occup Environ Med*, **45**, 456-61.

## Användning av DNA-skador av UV-ljus som surrogatmarkör för exponering

Dan Segerbäck

### Bakgrund

Våglängder i UV-området (280-320 nm) absorberas av DNA och initierar tvärbindingar mellan närliggande pyrimidiner och så kallade cyklobutandimerer respektive 6-4 fotoprodukter bildas (Cadet och Vigny, 1990), i fortsättningen kollektivt kallade fotoprodukter. För våglängdsområdet UVA (320-400 nm) avtar bildningen av fotoprodukter med ökande våglängd. Bestrålning med UVA kan även inducera reaktiva syremolekyler som i sin tur kan attackera DNA och ge upphov till oxidativa skador, som t.ex. 8-oxy-guanin och tyminyglykol (Zhang et al., 1997). Både fotoprodukter och oxidativa skador kan inducera mutationer, men det är främst bildning av fotoprodukter som anses vara viktiga för uppkomst av UV-inducerad cancer. Fotoprodukter elimineras från DNA av "nucleotide excision repair". Enkla basskador från reaktiva syremolekyler repareras huvudsakligen med "base excision repair". Båda reparationssystem är effektiva med huvuddelen av bildad DNA-skada eliminerad inom några timmar upp till några dagar. Huvuddelen av sådana nedbrytningsprodukter utsöndras i någon form i urinen.

Den hittills mest använda biomarkör för UV-dos är fotoprodukter med DNA i hudbiopsier, men även motsvarande produkter i urinprov har analyserats. Analys av fotoprodukter i hud är unik på så sätt att man till skillnad från exponering för flertalet kemiska carcinogener kan mäta DNA-skador i målceller. Hudbiopsier är inte så enkla att ta som t.ex. blodprov, vilket medför att sådana studier tenderar att omfatta ganska få individer. Urinanalyser är däremot enkla att genomföra, men mer komplicerade att tolka eftersom mängden fotoprodukter i urin beror på hur mycket som bildas samt hur effektiv reparationen är.

### Metoder

Metoder för analys av fotoprodukter är främst den sk 32P-postlabelling-tekniken (Bykov et al., 1995) och olika immunologiska tekniker (Cooke et al., 2003). Masspektrometri kopplat med gas- eller vätskekromatografi har ännu inte samma känslighet och har därför använts enbart för in vitro försök (Cooke et al., 2003). Vid studier av fotoprodukter i cellulära system använder man ofta ett enzym omvandlar fotoprodukten till ett strängbrott och som sedan analyseras elektroforetiskt (Cooke et al., 2003) eller på annat sätt (Kasten et al., 1995). Denna teknik är mycket känslig, men har hittills använts för analys av hud-

biopsier i bara ett fåtal studier (Woolons et al., 1999; Sutherland et al., 2002). Immunologiska metoder är de mest använda för analys av fotoprodukter i DNA från människa. Dessa tekniker är känsliga och förutom en ELISA-baserad metod används även en immunohistokemisk teknik där man kan studera fördelningen av fotoprodukter mellan olika celler i huden (Applegate et al., 1999). Nackdelarna med de immunologiska metoderna är att de är på sin höjd semikvantitativa, dvs man kan enbart mäta relativa skillnader. Dessutom så redovisar flera studier helt orimliga data (Whitmore et al., 2001; Sheehan et al., 2002; se kommentar i Hemminki och Snellman, 2002). Med postlabelling-tekniken kan man med några få µg DNA kvantitativt och med hög känslighet analysera specifika fotoprodukter (Bykov et al., 1995).

## Resultat

Det finns ett fåtal studier där, efter bestrålning på huden med UVA, oxidativa skador i DNA från hudbiopsi eller i urin efter reparation och utsöndring har analyserats. I en studie kunde en ökning påvisas (Liardet et al., 2001), men inte i en annan (Cooke et al., 2001). Detta kan bero på metodologiska problem eventuellt i kombination med det faktum att oxidativa skador bildas spontant i celler och bidraget från UVA är kanske för litet för att kunna detekteras. Betydelsen av dessa typer av skador efter exponering till UVA är därför fortfarande oklar.

Bildning av fotoprodukter med DNA i människa in situ (från hudbiopsier) har analyserats i friska individer för att studera effekt av dos, hudtyp, ålder, solskyddsmedel, mm. I flertalet av dessa studier har en UV-lampa med ett energispektrum som liknar normalt solljus använts. Ett linjärt samband med given dos kunde påvisas (Bykov et al., 1998a; 1998b), men skillnader i halter av fotoprodukter mellan individer som fick samma dos var stora (Bykov et al., 1998b; Xu et al., 2000b; Ling et al., 2001; Whitmore et al., 2001). Detta kunde huvudsakligen förklaras med effekt av hudtyp (Bykov et al., 2000; Taketsugu et al., 2003) och att det fanns en tendens till ökad halt med ålder (Xu et al., 2000b). Bildande av fotoprodukter var kopplade till erytem (Young et al., 1998b; 2000; Sheehan et al., 2002) och det har därför föreslagits att det är fotoprodukterna som ger upphov till denna hudeffekt. När det gäller frågan om människan har ett system för fotoreparation, dvs enzymer som kan splittra bindningarna mellan pyrimidiner, är meningarna delade (Li et al., 1993; Sutherland et al., 2002). Solskyddsmedel hade en kraftig reducerande effekt för bildning av fotoprodukter (Bykov et al., 1998b; Ling et al., 2001; Liardet et al., 2001; Al Mahroos et al., 2002), medan tidigare förvärvad solbränna endast gav en mindre reduktion (Bykov et al., 2001; de Winter et al., 2001). Halter av fotoprodukter i melanocyter och keratinocyter var jämförbara (Young et al., 1998a). Även bestrålning med UVA (solarium) ger upphov till höga halter av fotoprodukter (Whitmore et al., 2001; Xu et al., 2001).

I andra studier har reparation av fotoprodukter undersökts genom att upprepade biopsier tagits efter en engångsdos av UV. Även där var skillnader mellan individer stora, dvs vissa reparerade snabbare än andra (Xu et al., 2000b; Ling et al., 2001; de Winter et al., 2001; Tadokoro et al., 2003). I studier där specifika produkter analyserats och i relativt många individer så hade 50 % av tymin-cytosin dimer, men endast 25 % av tymin-tymin dimer eliminerats efter 24 timmar (Xu et al., 2000a; 2000c; Hemminki et al., 2002, Zhao et al., 2002, samt opublicerade data). Dessa reparationshastigheter stämmer i stort sett med data från andra analysmetoder (Whitmore et al., 2001; Tadokoro et al., 2003). Tre veckor efter bestrålning var halterna av fotoprodukter så låga att de var knappt detekterbara (Hemminki et al., 2002, samt opublicerade data). Genomgående så var reparationen

av tymin-cytosin dimer snabbare än tymin-tymin dimer och 6-4 fotoprodukter elimineras snabbare än cyklobutandimerer (Xu et al., 2000a; 2000b; 2000c, Hemminki et al., 2002). När reparationen under de första timmarna efter UV-bestrålning undersökts så visar flera studier att den är långsam (Bykov et al., 1999; opublicerade data), men det finns även några studier som indikerar att den är snabb (D'Ambrosio et al., 1981; Sutherland et al., 2002). Sambandet mellan genotyp för DNA reparationsenzymer och eliminering av fotoprodukter har enbart studerats för ett fåtal genotyper. I en liten studie erhöles en tendens till en långsammare reparation för en viss variant av genen XPD (Hemminki et al., 2001).

Reparation av fotoprodukter har även studerats i cancerpatienter och för malignt melanom kunde man inte påvisa en signifikant skillnad jämfört med en matchad kontrollgrupp (Xu et al., 2000a). Däremot så fanns det en tendens till skillnad i reparationshastighet mellan en grupp med basalcells cancer och en kontrollgrupp (Xu et al., 2000c), en observation som inte har kunnat verifieras i senare studier (opublicerade data). Reparation av fotoprodukter har också studerats i psoriasispatienter och inte heller där var det någon skillnad jämfört med en kontrollgrupp (opublicerade data).

Tymindimerer som elimineras från DNA utsöndras så småningom i urin och en postlabeling-metod (Le Curieux et al., 2001) samt en ELISA-metod (Cooke et al., 2001) för att mäta dessa har utvecklats. Att lämna urinprov är för försökspersonen en okomplicerad procedur och som därför har potentialen att kunna användas i en större skala. Dessutom är det kanske den enda metod som kan användas på barn. ELISA-metoden har använts i en studie och med oväntade resultat, som eventuellt berodde på metodologiska problem (urinhalterna gick först upp, därefter ner och sedan upp igen).

Den utvecklade postlabelling-tekniken är så känslig så att det räcker att analysera 10  $\mu$ l urin. Hittills har man studerat tidsförloppet för utsöndring av tymindimer, effekt av dos och användning av solskyddsmedel vid användning av solarium (opublicerade data). Dessutom så har man i en liten studie analyserat tymindimer i urin efter normalt solbadande för både vuxna och barn (opublicerade data). Data från användning av solarium visar att halten tymindimer ökar dramatiskt efter bestrålning (för de flesta individer >30 ggr) och är som högst ca 3 dagar senare. Under de följande dagarna sjunker halterna, men tidsförloppet för detta är långsammare än för ökningen. För att undersöka sambandet mellan dos och tymindimerhalter fick försökspersonerna använda solarier under normala betingelser (20-30 min) och vid två tillfällen. Därefter bestrålades man under halva den tiden (även detta gjordes vid två tillfällen) eller med ena halvan av solarier täckt med ett svart tyg. Halva tiden medförde att mängden tymindimer blev 46 % och 47 % (två olika försök) och med hälften av lysrören täckta gav 44 %. Repetition av 20-30 min gav 105 % av det första försöket. Dessa experiment visade att det är ett direkt samband mellan mängd tymindimer i urin och den givna UV-dosen. För några få personer testades påverkan av solkräm (skyddsfaktor 10) på tymindimerhalterna. Försökspersonerna smordes in med den föreskrivna mängden av solkräm om 2  $\mu$ l/cm<sup>2</sup> och använde därefter solarium under 30 min. Mängden utsöndrat tymindimer var 5 gånger längre än den var utan solkräm, dvs mindre än solskyddsfaktorn 10. Vad detta beror på är okänt, men tidigare påvisade stora skillnader mellan individer i skydd mot UV-skador på DNA av solkräm (Bykov et al., 1998b) i kombination med få undersökta individer kan vara en orsak.

Skillnader i tymindimerhalt mellan individer som använt samma solarium under samma tid varierade upp till 6 ggr. Kvinnor hade något lägre halt än män, men skillnaden var inte signifikant. Det använda solarier gav en dos av 383 J per m<sup>2</sup> för 30 min. När några som hade använt solarier solbadade (med en dosimeter på armen) så var urinhalt ca två

gångar högre vid solbadande (per J per m<sup>2</sup>). Denna skillnad reflekterar troligen det större inslaget av UVB i solljus (2-5 %) jämfört med det använda solariet (1 %). Halterna av tymindimer i urin för barn som solbadade under 1-2 dagar var dubbelt så höga som för de vuxna som vistades i barnens sällskap under denna tid. Skillnaden var dock inte signifikant.

### **Slutsatser och framtida utveckling**

Utförda studier med hudbiopsier visar att höga halter av fotoprodukter bildas efter en UV-dos som motsvaras av någon timmas vistelse i solen sommartid i Mellansverige och att det finns ett direkt samband mellan UV-dos och halt av fotoprodukter. Det finns stora skillnader mellan individer i både bildad halt av fotoprodukter (bestäms huvudsakligen av hudtyp) och i reparationshastighet. Eftersom det har påvisats ett flertal olika polymorfier i de gener som är involverade i reparation av fotoprodukter är det viktigt att sambandet mellan dessa och reparation studeras. De individer som bildar höga halter och som har en långsam reparation kommer att ha en betydligt högre ackumulerad halt av fotoprodukter än flertalet andra personer och kan utgöra en subgrupp med förhöjd risk för hudcancer. De stora interindividuella skillnaderna i reparationshastighet gör det dock svårt att i fallkontrollstudier med små grupper påvisa effekter. Sådana undersökningar bör därför planeras väl och vara tillräckligt stora för att kunna fastställa om det finns ett samband mellan reparationsförmåga och sjukdomsrisk.

De använda metoderna, speciellt de immunologiska, bör underkastas en kritisk utvärdering och resultat med olika metoder jämföras för att på så sätt se till att kvantitativa och reproducerbara resultat produceras. Huvudmålet när det gäller human exponering till UV-ljus måste vara hålla den på en rimlig nivå och att onödig exponering undviks. Framtagningen av hudprodukter som innehåller mikrobiella reparationsenzymer (fotolyas och endonukleas V) är ändå en intressant utveckling som har potentiella applikationsområden. Preliminära försök på människa indikerar att de fungerar som man tänkt sig (Yarosh et al., 1996; Stege et al., 2000). Dessa studier bör dock upprepas och även prov även analyseras med andra metoder. Även frågan beträffande eventuell fotoreparation hos människa är intressant och bör utredas.

För urindata visar resultaten att halter av tymindimerer återspeglar given UV-dos och att metoden kan användas för större undersökningar av erhållna doser efter solbadande eller användning av solarium. Analys av tymindimer i urin är för närvarande den enda biomarkör för exponering till UV-ljus som med enkelhet kan användas på barn. De funna högre halterna av tymindimer hos barn är en fråga som borde studeras vidare liksom allmänt vad som händer vid normalt solbadande.

Den postlabelling-tekniken som tagits fram för detta är extremt känslig, men arbetsintensiv. Alternativa enklare metoder bör därför utvecklas, i första hand kanske vätskekromatografi i kombination med masspektrometri eller immunologiska (om sådana kan göras kvantitativa).

### **Referenser**

1. Al Mahroos M, Yaar M, Phillips TJ, Bhawan J, Gilchrist BA. Effect of sunscreen application on UV-induced thymidine dimers. Arch Dermatol 2002;138:1480-1485.

2. Applegate LA, Scaletta C, Panizzon R, Niggli H, Frenk E. In vivo induction of pyrimidine dimers in human skin by UVA radiation: Initiation of cell damage and/or intercellular communication? *Int J Mol Med* 1999;3:467-472.
3. Bykov VJ, Kumar R, Försti A, Hemminki K. Analysis of UV-induced photoproducts by 32P-postlabelling. *Carcinogenesis* 1995;16:113-118.
4. Bykov VJ, Jansen CT, Hemminki K. High levels of dipyrimidine dimers are induced in human skin by solar-simulating UV radiation. *Cancer Epidemiol Biomarkers & Prev* 1998a;7:199-202.
5. Bykov VJ, Marcusson JA, Hemminki K. UVB-induced DNA damage in human skin and its modulation by a sunscreen. *Cancer Res* 1998b;58:2961-4.
6. Bykov VJ, Sheehan JM, Hemminki K, Young AR. In situ repair of cyclobutane dimers and 6-4 photoproducts in human skin exposed to solar simulating radiation. *J Invest Dermatol* 1999;112:326-31.
7. Bykov VJ, Marcusson JA, Hemminki K. Effect of constitutional pigmentation on ultraviolet B-induced DNA damage in fair-skinned people. *J Invest Dermatol* 2000;114:40-3.
8. Bykov VJ, Marcusson JA, Hemminki K. Protective effects of tanning on cutaneous DNA damage in situ. *Dermatol* 2001;202:22-6.
9. Cadet J, Vigny P. Photochemistry of nucleic acids. In Morrison H (ed) *Bioorganic Chemistry*, New York, Wiley, 1990:pp1-272.
10. Cooke MS, Evans MD, Burd RM, Patel K, Barnard A, Lunec J, Hutchinson PE. Induction and excretion of ultraviolet-induced 8-oxo-2'-deoxyguanosine and thymine dimers in vivo: implications for PUVA. *J Invest Dermatol* 2001;116:281-5.
11. Cooke MS, Podmore ID, Mistry N, Evans MD, Herbert KE, Griffiths HR, Lunec J. Immunochemical detection of UV-induced DNA damage and repair. *J Immunol Methods* 2003;280:125-133.
12. Hemminki K, Bykov VJ, Marcusson JA. Re: Sunscreen use and duration of sun exposure: a double-blind, randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:2046-7.
13. Hemminki K, Xu G, Angelini S, Snellman E, Jansen CT, Lambert B, Hou S-M. XPD exon 10 and 23 polymorphisms and DNA repair in human skin cancer in situ. *Carcinogenesis* 2001;22:1185-8.
14. Hemminki K, Snellman E. How fast are UV-dimers repaired in human skin DNA in situ? *J Invest Dermatol* 2002;119:699.
15. Hemminki K, Xu G, Kaase L, Koulu LM, Zhao C, Jansen CT. Demonstration of UV-dimers in human skin DNA in situ 3 weeks after exposure. *Carcinogenesis* 2002;23:605-609.
16. Kasten U, Beyersmann D, Dahm-Daphi J, Hartwig A. Sensitive nonradioactive detection of UV-induced cyclobutane pyrimidine dimers in intact mammalian cells. *Mut Res* 1995;336:143-152.
17. Li YF, Kim S-T, Sancar A. Evidence for lack of DNA photoreactivating enzyme in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;17:69-73.

18. Le Curieux F, Hemminki K. Cyclobutane thymidine dimers are present in human urine following sun exposure: quantification using <sup>32</sup>P-postlabelling and HPLC. *J Invest Dermatol* 2001;117:263-8.
19. Liardet S, Scaletta C, Panizzon R, Hohlfeld P, Laurent-Applegate L. *J Invest Dermatol* 2001;117:1437-1441.
20. Ling G, Chadwick CA, Berne B, Potten CS, Pontén J, Pontén F. Epidermal p53 response and repair of thymine dimers in human skin after single dose of ultraviolet radiation: effects of photoprotection. *Acta Derm Venereol* 2001;81:81-86.
21. Sheehan JM, Cragg N, Chadwick CA, Potten CS, Young AR. Repeated ultraviolet exposure affords the same protection against DNA photodamage and erythema in human skin types II and IV but is associated with faster DNA repair in skin type IV. *J Invest Dermatol* 2002;118:825-829.
22. Stege, H, Roza L, Vink AA, Grewe M, Ruzicka, T, Grether-Beck S. Enzyme plus light therapy to repair DNA damage in ultraviolet-B-irradiated human skin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:1790-1795.
23. Sutherland BM, Hacham H, Bennett P, Sutherland JC, Moran M. Repair of cyclobutyl pyrimidine dimers in human skin: variability among normal humans in nucleotide excision and in photorepair. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed* 2002;18:109-116.
24. Tadokoro T, Kobayashi N, Zmudzka BZ, Ito S, Wakamatsu K, Yamaguchi Y, Korosy KS, Miller SA, Beer JZ, Hearing VJ. UV-induced DNA damage and melanin content in human skin differing in racial/ethnic origin. *FASEB J* 2003;17:1177-1179.
25. Whitmore SE, Morison WL, Potten CS, Chadwick C. Tanning salon exposure and molecular alterations. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:775-780.
26. De Winter S, Vink AA, Roza L, Pavel S. Solar-simulated skin adaption and its effect on subsequent UV-induced epidermal DNA damage. *J Invest Dermatol* 2001;117:678-682.
27. Woolons A, Kipp C, Young AR, Petit-Frère C, Arlett CF, Green MHL, Clingen PH. The 0.8 % ultraviolet B content of an ultraviolet A sunlamp induces 75 % of cyclobutane pyrimidine dimers in human keratinocytes in vitro. *Br J Dermatol* 1999;140:1023-1030.
28. Xu G, Snellman E, Bykov VJ, Jansen CT, Hemminki K. Cutaneous melanoma patients have normal repair kinetics of ultraviolet-induced DNA repair in skin in situ. *J Invest Dermatol* 2000a;114:628-31.
29. Xu G, Snellman E, Bykov VJ, Jansen CT, Hemminki K. Effects of age on the formation and repair of UV photoproducts in human skin in situ. *Mut Res* 2000b; 459:195-202.
30. Xu G, Snellman E, Jansen CT, Hemminki K. Levels and repair of cyclobutane pyrimidine dimers and 6-4 photoproducts in skin of sporadic basal cell carcinoma patients. *J Invest Dermatol* 2000c;115:95-9.
31. Xu G, Marcusson JA, Hemminki K. DNA photodamage induced by UV phototherapy lamps and sunlamps in human skin in situ and its potential importance for skin cancer. *J Invest Dermatol* 2001;116:194-5.



32. Yarosh D, Klein J, Kibitel J, Alas L, O'Connor A, Cummings B, Grob D, Gerstein D, Gilchrecht BA, Ichihashi M, Ogoshi M, Ueda M, Fernandez V, Chadwick C, Potten CS, Proby CM, Young AR, Hawk JLM. Enzyme therapy of xeroderma pigmentosum: safety and efficacy testing of T4N5 liposome lotion containing a prokaryotic DNA repair enzyme. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1996;12:122-130.
33. Young AR, Potten CS, Nikaido O, Parsons PG, Boenders J, Ramsden JM, Chadwick CA. Human melanocytes and keratinocytes exposed to UVB or UVA in vivo show comparable levels of thymine dimmers. *J Invest Dermatol* 1998a;111:936-940.
34. Young AR, Chadwick CA, Harrison GI, Nikaido O, Ramsden J, Potten CS. The similarity of action spectra for thymine dimmers in human epidermis and erythema suggests that DNA is the chromophore for erythema. *J Invest Dermatol* 1998b;111:982-988.
35. Young AR, Sheehan JM, Chadwick CA, Potten CS. Protection by ultraviolet A and B sunscreens against in situ dipyrimidine photolesions in human epidermis is comparable to protection against sunburn. *J Invest Dermatol* 2000;115:37-41.
36. Zhang X, Rosenstein BS, Wang Y, et al., Induction of 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine by ultraviolet radiation in calf thymus DNA and HeLa cells. *Photochem Photobiol* 1997;65:119-24.
37. Zhao C, Snellman E, Jansen CT, Hemminki K. In situ repair of cyclobutane pyrimidine dimers in skin and melanocytic nevi of cutaneous melanoma patients. *Int J Cancer* 2002; 98:331-4.

## Cellulära och Molekylära Effekter av UV-strålning.

Rune Toftgård och Johan Westerdahl

Solens ultravioletta strålning (UV-strålning) som träffar människor på jordens yta är i våglängdsområdet 290-400 nm där den mer energirika UVB-strålningen ligger i intervallet 290-320 nm och UVA-strålning i intervallet 320-400 nm. UVA-området delas i sin tur ibland upp i UVA2 320-340 nm och UVA1 340-400 nm. Solljuset vi utsätts för består till mer än 90 % av UVA. När UV-strålningen träffar huden överförs energin till olika acceptormolekyler (kromoforer), bl.a. DNA, och på detta sätt utlöses en cellulär påverkan/respons. UVB-strålningen absorberas huvudsakligen i hudens översta skikt (epidermis) medan UVA-strålning kan tränga längre ner.

### UV-strålning är cancerframkallande

Den cancerframkallande effekten av solens UV-strålning är väletablerad och det finns god vetenskaplig dokumentation för detta såväl på människa som i experimentella djurmodeller. De tre UV-relaterade hudcancerformerna är melanom som utgår från hudens pigmentproducerande celler samt skivepitelcancer (SCC) och basalcellscancer (BCC) som båda utgår från hudens epitelceller i epidermis/hårsäckar. Olika människor har olika risk att utveckla hudcancer och det finns sällsynta ärftliga sjukdomar som medför extremt hög risk att få hudcancer. En klar koppling finns också till pigmentering och hudtyp. Nyligen har visats att vissa normalt förekommande varianter av ett protein kallat melanocortinreceptorn 1 (MCR1) involverat i kontroll av pigmentering är associerade till ökad risk för alla tre hudcancerformerna. Epidemiologiska studier pekar också på att kraftiga sol-

exponeringar under barndomen utgör den viktigaste riskfaktorn för melanom och BCC medan ackumulerad solexposition är den viktigaste riskfaktorn för SCC. Det är alltså klart att UV-strålning är en fullständig carcinogen men när det gäller mekanismerna för detta och betydelsen av olika våglängdsområden finns väsentliga kunskapsluckor.

### **UV-strålning framkallar mutationer.**

Arvsmassan, DNA, har förmåga att absorbera energi från UV-strålning och detta kan leda till olika förändringar (addukter) i DNA som om de ej repareras efter celledelning kan orsaka permanenta förändringar i DNA-sekvensen (mutationer). Inte bara punktvisa mutationer utan också större förändringar tex deletioner kan uppkomma. Såväl UVB som UVA orsakar mutationer/deletioner men UVB är i många system mycket mer potent och ger också ett annat mönster av mutationer än UVA. Det UVB orsakade mutationsmönstret, kallat UV-signatur, har påvisats bl.a. i tumörsuppressorgenen p53 i SCC och BCC. UVA framkallar genetiska skador via generering av reaktiva syreintermediärer men kan även i viss grad ge upphov till samma typ av DNA-addukt som UVB, så kallade cyklobutanpyrimidindimerer (CPD), se nedan. Data från en australisk forskargrupp har överraskande visat att mutationer som kan tillskrivas UVA i tex p53 genen är lika vanliga som UVB relaterade mutationer i SCC och aktiniska keratoser. I basalcellslagret i SCC påvisades till och med fler UVA-relaterade än UVB-relaterade mutationer. Dessa fynd pekar på att UVA kan spela en klart större roll för uppkomst av mutationer i huden än vi tidigare trott.

Nyligen har det påvisats att mutationer i genen B-RAF är mycket vanliga i melanom och förvånande nog även i olika former av nevi (födelsemärken). Typen av mutationer som identifierats är inte av så kallad UV-typ och det är idag okänt vilket agens som orsakar dessa mutationer. En annan slutsats är att enbart mutation i B-RAF inte räcker för att driva utvecklingen till melanom utan att ytterligare mutationer krävs. UV-strålningens roll skulle här kunna vara dels att åstadkomma dessa ytterligare mutationer och dels att ge celler med B-RAF mutation en tillväxtfördel (selektion). Vilken av dessa funktioner av UV-exponering som är viktigast är oklart men att framkallandet av mutationer kan vara centralt visas av att personer med den ovanliga sjukdomen Xeroderma Pigmentosum, som har en defekt förmåga att reparera DNA-skador och därmed får många mutationer, löper en mycket stor risk att få melanom, SCC och BCC om de utsätts för solljus.

### **UV-strålning påverkar immunsystemet och cellulär genaktivitet**

Det är också känt att UV-strålning påverkar immunsystemet och ger en övergående immunosuppression. Denna effekt skulle kunna bidra till en ökad cancerrisk genom att immunologisk övervakning (immune surveillance) av potentiella tumörceller minskar. Studier i möss har visat förekomsten av en sådan övervakning medierad via T-celler avseende uppkomst av SCC och epidemiologiska studier av immunosupprimerade patienter visar också på en kraftigt ökad risk för främst SCC och till viss del BCC medan risk för uppkomst av melanom inte förefaller vara märkbart påverkad. Studier i möss har visat att både UVB och UVA har denna effekt och att UVB framförallt blockerar uppkomst av ett immunsvaret medan UVA blockerar aktivering av ett etablerat immunsvaret. Intressant nog visades att behandling med ett enzym som reverserar DNA skador av typen CPD inhiberade den immunosuppressiva effekten av både UVB och UVA exponering vilket starkt tyder på att även UVA kan ge upphov till CPD samt att just denna typ av DNA-skada är viktig för uppkomst av en immunosuppressiv effekt. Nyligen har också transgena möss

som uttrycker det CPD reverserande enzymet (photolyase) genererats och kommer att bli viktiga verktyg för mekanistiska studier. Sammantaget är det fortfarande oklart vilken roll en immunosuppressiv effekt av UV-strålning spelar för uppkomst av hudcancer.

UV-strålning orsakar även stora förändringar i exponerade cellers genaktivitet och detta fenomen kallas ofta UV-respons. Svaret innefattar både cellulära stressreaktioner och potentiella skyddande respons. De signalkedjor som aktiveras tycks dels bero av UV-inducerade DNA-skador (initieras i cellkärnan) och dels bero på UV-påverkan av cellmembranet och de olika receptorproteiner som är lokaliserade dit. I det senare fallet kan överföring av UV-strålningens energi leda till aktivering av tillväxtfaktorreceptorer (tex TNFR1 och EGFR) utan närvaro av ligand. Det är möjligt att denna typ av effekter främst spelar en roll för en promotiv verkan av UV-strålning. En intressant observation i flera djurexperimentella studier är att nivåer av TNFa och inflammatoriskt svar har en stor betydelse för tumörpromotion av SCC. Främst UVB har förmåga att inducera uttryck av TNFa och få studier när det gäller effekten av carcinogena doser av UVA in vivo är tillgängliga. Även i detta fall erbjuder nu tillgängliga genetiskt modifierade musmodeller (tex TNFR1 negativa möss) nya möjligheter att svara på frågan.

Det är också klart att viktiga skillnader föreligger mellan UVB och UVA avssende påverkan på genaktivitet där UVA till stor del tycks utöva sin effekt genom att generera reaktiva syreintermediärer. Återigen kan det konstateras att ingen klar slutsats i dagsläget kan dras om betydelsen av förändringar i genaktivitet för canceruppkomst eller om den relativa betydelsen av UVB respektive UVA i detta hänseende.

### **Experimentella djurmodeller och UV-strålningens aktionsspektra.**

Som nämnts ovan finns det god evidens för att såväl UVB som UVA kan orsaka SCC på mushud och att UVB är mycket effektivare än UVA i detta avseende.

Situationen är mycket oklar när det gäller melanom och BCC. Detta beror till största delen på att det fram till helt nyligen inte funnits bra djurmodeller för dessa tumörformer. För melanom har använts dels en fiskmodell (Xiphophorus) och dels opossum. I fiskmodellen har UVA visats ha en potent förmåga att inducera melanom medan i opossum UVA kan endast inducera förstadier till melanom men har en relativt svag förmåga att göra detta.

Det har också rapporterats att UVA saknar förmåga att inducera melanocytära nevi i marsvin.

Nu har ett flertal genetiskt modifierade musmodeller för melanom rapporterats och framförallt en modell som överuttrycker hepatocyte growth factor (HGF/SF) verkar intressant. I denna modell visades också att en enstaka UV-exponering av mycket unga möss accelererade uppkomst av melanom.

Data har nu publicerats där effektern av UVB och UVA jämförts och det visar sig även här att UVA saknar förmåga att inducera melanom i denna modell. Sammantaget finns därmed inte några övertygande data som visar att UVA kan inducera melanom i djurmodeller och en stor osäkerhet föreligger. För att detektera UVA-relaterade melanom i djurmodellerna krävs en kraftig riskökning och det kan inte uteslutas att en effekt under detektionsgränsen finns.

På samma sätt finns nu genetiskt känsliga musmodeller (Ptch1+/-, Sufu+/-) för uppkomst av BCC och i en av dessa har kronisk UV-strålning visats kunna accelerera responsen. Dessa modeller erbjuder nu utmärkta möjligheter att studera huruvida UVA kan påverka uppkomst av BCC och om kronisk eller intermitterant exponering är viktigast.

### **Forskningsbehov**

Det finns ett stort behov av att utöka kunskapen om mekanismerna för hur UV-strålning orsakar hudcancer och vilka våglängdsområden av solstrålningen som är av betydelse. Sådan information har direkta konsekvenser för det preventiva arbetet, t.ex. om huvudinriktningen bör vara att förhindra kraftig solexposition i ung ålder eller om även senare och mindre intensiv solexposition är av betydelse och hur stor roll spelar UVA-strålningen och hur bör därmed solskyddsmedel bedömas samt hur skall vi ställa oss till solariebruk.

Viktiga forskningsområden innefattar;

1. Undersökning av om UVA har förmåga att framkalla melanom och BCC. Studier kan nu göras i nyligen utvecklade experimentella modeller med genetiskt predisponerade möss. Vilken typ av mutationer finns i UVA inducerade tumörer? De nämnda modellerna kan även användas för att studera om solskyddsmedel kan förhindra canceruppkomst.
2. Undersökning av om UV-strålning kan ge upphov till mutationer i B-RAF genen och om UV-strålning kan ge celler med B-RAF mutation en tillväxtfördel. Såväl UVB som UVA bör testas.
3. Undersökning av hur UV-strålning påverkar initiering respektive promotion vid uppkomst av hudcancer. Är det inflammatoriska svaret kritiskt för tumöruppkomst?
4. Undersökning av hur immunosuppression bidrar till uppkomst av hudtumörer, speciellt SCC. Patienter som står på immunosuppressiv behandling utgör en särskild riskgrupp med starkt ökad risk. Vilken roll spelar UV-strålning i detta avseende.
5. Undersökning av genetisk känslighet för uppkomst av hudcancer. Samband med vanligt förekommande variationer i bl.a. generna för MCR1 och cytokinen TNFalpha. Funktionella tester av påvisade högriskvarianter.

Sammanfattningsvis finns god evidens i djurexperimentella system för att såväl UVB som UVA kan orsaka SCC. När det gäller melanom och BCC finns viss till god evidens i djurexperimentella modeller med genetisk predisposition för cancerframkallande effekt av UVB men data är negativa eller saknas för UVA. De cellulära och biologiska effekter av UV-strålning som bidrar till canceruppkomst innefattar DNA-skada/mutationer, cellulär tillväxtstimulering, störning av immunsystemet och inflammation. Det är idag inte klarlagt hur stor den relativa betydelsen av dessa olika effekter är för den slutliga tumöruppkomsten även om det ofta antas att den DNA-skadande förmågan är viktigast. UVB och UVA har i dessa avseenden olika effekter både kvalitativt och kvantitativt.

### **Rekommendation från UV-rådet**

Biologiska effekter av UV-strålningens olika våglängder är ett område som är utsatt för en omfattande kunskapsexpansion. Kartläggning av de olika våglängdsområdenas biolo-

giska och carcinogena effekter är av mycket stor betydelse för utveckling av förebyggande strategier. Därför föreslås en workshop till vilken internationella experter inbjudes.

## Referenser

1. FR de Guijl. Photocarcinogenesis; UVA vs. UVB radiation. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 15, 316-320, 2002.
2. FR de Gruijl, HJ van Kranen, LHF Mullenders. UV-induced DNA damage, repair, mutations and oncogenic pathways in skin cancer. *J Photochem Photobiol*, 63, 19-27, 2001.
3. GJ Walker, NK Hayward. Pathways to melanoma development; Lessons form the mouse. *J Invest Dermatol*, 119, 783-792, 2002.
4. RD Ley. Animal models of ultraviolet radiation-induced cutaneous melanoma. *Frontiers in Bioscience*, 7, 1531-1534, 2002.
5. Fp Noonan, JA Recio, H Takayama, P Duray, MR Anver, WL Rush, EC deFabo. Neonatal sunburn and melanoma in mice. *Nature*, 413, 271-272, 2001.
6. EC De Fabo, FP Noonan, T Fears, G Merlino. Ultraviolet B but not ultraviolet A radiation initiates melanoma. *Cancer Res*, 64, 6372-6376, 2004.
7. SW Menzies, GE Greenoak, CM Abeywardana, KA Crotty, ME O'Neill. Uv light from 290 to 325 nm, but not broad-band UVA or visible light, augments the formation of melanocytic nevi in a guinea-pig moder for human nevi. *J Invest Dermatol*, 123, 354-360, 2004.
8. M Aszterbaum, J Epstein, A Oro, V Douglas, PE Le Boit, MP Scott, EH Epstein. Ultraviolet and ionizing radiation enhance the growth of BCCs and trichoblastomas in patched heterozygous knockout mice. *Nat Med*, 5, 1285-1291, 1999.
9. EA Drobetsky, J Turcotte, A Chateaufneuf. A role for ultraviolet A in solar mutagenesis. *Proc Natl Acad Sci*, 92, 2350-2354, 1995.
10. L Burren, C Scaletta, E Frenk, RG Panizzon, LA Appelgate. Sunlight and carcinogenesis; Expression of p53 and pyrimidine dimers in human skin following UVAI, UVAi+II and solar simulating radiations. *Int J Cancer*, 76, 201-206, 1998.
11. NS Agar, GM Halliday, RstC Barnetson, HN Ananthaswamy, M Wheeler, AM Jones. The basal layer in human squamous tumors harbors more UVA than UVB fingerprint mutaions; A role for UVA in human skin carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci*, 101, 4954-4959, 2004.
12. GM Halliday, NS Agar, RS Barnetson, HN Ananthaswamy, AM Jones. Ultraviolet A fingerprint mutations in human skin cancer. *Photochem Photobiol*, Jul 1, 2004.
13. A Besaratina, TW Synold, B Xi, GP Pfeifer. G-to-T transversions and small tandem base deletions are the hallmark of mutations induced by ultraviolet A radiation in mammalian cells. *Biochemistry*, 43, 8169-8177, 2004.
14. PM Pollock, UL Harper, KS Hansen et al., High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat Genet*, 33, 19-20, 2003.

15. CFM Menck. Shining a light on photolyases. *Nat Genet*, 32, 338-339, 2002.
16. SE Ullrich, ML Kripke, HN Ananthaswamy. Mechanisms underlying UV-induced immune suppression; implications for sunscreen design. *Exp Dermatol*, 11, 13-16, 2002.
17. M Girardi, DE Oppenheim, CR Steele et al., Regulation of cutaneous malignancy by gamma/delta T cells. *Science*, 294, 605-609, 2001.
18. A Schwarz, S Ständer, M Berenbourg et al., Interleukin-12 suppresses ultraviolet radiation-induced apoptosis by inducing DNA repair. *Nat Cell Biol*, 3, 1-6, 2001.
19. B Lindelöf, B Sigurgeirsson, H Gabel, RS Stern. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol*, 143, 513-519, 2000.
20. B Starcher. Role for tumour necrosis factor-alpha receptors in ultraviolet-induced skin tumours. *Br J Dermatol*, 142, 1140-1147, 2000.
21. F Balkwill. Tumor necrosis factor or tumor promoting factor. *Cytokine Growth Factor Reviews*, 13, 135-141, 2002.
22. MT Bastiaens, JA ter Huurne, C Kielich et al., Melanocortin-1 receptor gene variants determine the risk of nonmelanoma skin cancer independently of fair skin and red hair. *Am J Hum Genet*, 68, 884-894, 2001.
23. MA Bachelor, GT Bowden. UVA-mediated activation of signaling pathways involved in skin tumor progression. *Semin Cancer Biol*, 14, 131-138, 2004.
24. P Gulati, B Markova, M Göttlicher, FD Böhmer, PA Herrlich. UVA inactivates protein tyrosine phosphatases by calpain-mediated degradation. *EMBO Reports*, 5, 812-817, 2004.

## Hudcancerprevention och rådgivning för att förebygga hudcancer

Yvonne Brandberg

Under året 2004 har flera viktiga dokument gällande cancerprevention publicerats. Prevention av cancer framstår i dessa som ett av de viktigaste sätten att kontrollera cancer. Kunskaperna om riskfaktorer är stora och att cancerprevention framför allt handlar om att förändra beteenden för att minska exponering för dessa risker. I samtliga dokument framgår dock att kunskapsläget är bristfälligt både gällande metoder och faktorer av betydelse för att prevention skall vara framgångsrik.

WHO antog i maj 2004 en resolution, ”WHO Cancer Prevention and Control Resolution”. Man fastslår att en tredjedel av alla cancerfall är möjliga att förebygga, samt att prevention är den mest kostnads-effektiva långsiktiga strategin för att kontrollera cancer. I resolutionen står bl.a. också att WHO ”urges the Member States to collaborate with WHO in developing and reinforcing comprehensive cancer control programmes tailored to the socioeconomic context and aimed at reducing cancer incidence and mortality and improving the quality of life of cancer patients and their families, specifically through the systematic, stepwise and equitable implementation of evidence-based strategies for prevention, early detection, diagnosis, treatment, rehabilitation and palliative care, and to

evaluate the impact of implementing such strategies". Gällande riskerna för hudcancer vid UV-exponering drar man slutsatsen att undvikande av omfattande exponering samt användning av solskyddsmedel och kläder är effektiva förebyggande åtgärder (<http://www.who.int/cancer/prevention/en/>).

År 2003 hölls ett möte för att analysera de beteendemässiga och sociala faktorer som bestämmer framgång eller brist därpå av cancerpreventionsprogram, inklusive screening (Expert Group. Eur J Cancer, 2004). Mötet hade organiserats i samarbete mellan en rad organisationer, bl.a. WHO, EU, UICC, ECL, OECI och IARC. Man fastslog att utveckling av effektiva preventionsprogram kräver ett multiprofessionellt angreppssätt för att befärja hälsosam livsstil och utveckla hälsosam miljö. Effektiva sätt att kommunicera är avgörande för att säkra att hälsobefrämjande interventioner är utformade på bästa sätt med avseende på målgruppen. Media har ett avgörande inflytande på allmänhetens föreställning om cancer och hur sjukdomen kan förebyggas, och interaktionen mellan riskkommunikation, motivation och beteendeförändring är komplex. Det finns stora brister i kunskapen om de bästa sätten att kommunicera hälsorelaterad information. Viktiga faktorer för utvecklandet av effektiva preventionsprogram inkluderar en bättre förståelse för en rad faktorer, t.ex. riskuppfattning och riskbeteende både på grupp och individnivå, betydelsen av sociala omgivningsfaktorer, betydelsen av utbildning för riskbeteende, samt vilka faktorer som avgör om kommunikationen blir effektiv. Gällande screening är faktorer av betydelse för deltagande avgörande och där behövs forskning om beslutsprocessen, hur information om screening bör utformas till individer och allmänhet, samt hur man når minoriteter. Sammanfattningsvis identifierade expertgruppen en rad områden där forskning är nödvändig för att cancerprevention ska kunna genomföras effektivt och man efterlyste ett ökat europeiskt samarbete.

Cancerfonden presenterade en utredning om cancerprevention där ett av kapitlen rörde naturlig och artificiell UV-exponering (Cancerfonden, 2004). Där uppmärksammades de särskilda kulturellt betingade problemen med att förändra solvanor i Sverige, t.ex. det opålitliga vädret som gör att det är svårt att dosera sitt "solande". Det gäller att passa på när det är fint väder, vilket gör att budskap som "Sola sakta" inte är förenliga med förutsättningarna. Ett annat problem är att så många svenskar åker på "solsemester" (450.000, Statens Turistråd) och då sannolikt tar med sig sitt svenska solbeteende. Utredningen föreslog följande åtgärder för att minska naturlig UV-exponering:

1. Utbildning och attitydpåverkan med särskild inriktning mot barn i grundskolan, samt mot turister i samband med solresor. Dessa aktiviteter rekommenderades i en omfattande systematisk översikt över interventioner riktade till allmänheten som företogs i USA 2003 för att identifiera effektiva vägar för att minska UV-exponering och öka UV-skydds-beteende (CDC. Preventing skin cancer: Findings of the Task Force on Community Preventive Services on Reducing Exposure to Ultraviolet Light, U.S. Preventive Task Force. MMWR 2003;52).
2. Koordinera informationsarbetet mellan olika aktörer i Sverige, samt medverka i det europeiska nätverket EUROSkin.
3. Ge entydiga budskap och definiera begrepp såsom "brännskador" och "försiktigt solande" i beteendetermer så att allmänheten vet hur de ska bete sig.
4. Särskild information till högriskgrupper, där dessa klart avrådes från att sola, samt förses med kunskaper om hur de ska kunna skydda sig.
5. Särskilda satsningar på nyblivna- och småbarnsföräldrar, då dessa är högmotiverade.

6. Påverka attityder till solbrunhet genom t.ex. modeindustrin, tidningar och resebranschen. Lyfta fram att det inte finns något säkert sätt att bli brun genom UV-exponering.
7. Skapa goda miljöer så att skugga blir en valmöjlighet, t.ex. genom att planera träd i parker och vid badstränder.

I kapitlet togs också kosmetiska solarier upp. Rekommendationen här var att överväga ökad information om risker med solariebruk. En skärpning av kontrollen av efterlevnaden av kravet på informationstexter på kommersiellt tillgängliga kosmetiska solarier och ökad tillsynsverksamhet av s.k. starka snabbsolarier borde också övervägas. Till vissa högriskgrupper som melanompatienter, individer med s.k. dysplastiskt nevussyndrom, samt till individer med mycket dålig pigmenteringsförmåga bör råd ges att helt avstå från solarieanvändning.

### **Rekommendation från UV-rådet**

Fortsatt samarbete i preventionsfrågor med övriga intressenter i hudcancerprevention, såsom Svenska Melanomstudiegruppen, Cancerfonden, Apoteket AB m.fl. Det är viktigt att budskapen är synkroniserade. Samarbete med barnvårdscentraler, skolor och hälso- och sjukvårdsorganisationen, samt om möjligt med reseföretag för att nå turister. Den kartläggning av solvanor i befolkningen som SSI startat under året bör fortgå för att löpande kunna följa förändringar.

## **Solskyddsmedel**

Harry Beitner

Solskyddsmedel har använts sedan decennier för att skydda mot solbränna i form av hudrodnad. Det har tidigare antagits att solskyddsmedel även skyddar mot utvecklingen av hudcancer. I vissa situationer kan skyddet vara tveksamt (1-4).

### **Bakgrund**

Ultraviolett strålning indelas i UVA1 (340-400 nm), UVA2 (320-340 nm), UVB (290-320 nm) och UVC (< 290 nm). Strålning inom UVA-området ger hudpigmentering medan UVB främst ger rodnad. Tidigare trodde man att malignt melanom enbart orsakades av UVB-strålning men på senare tid har även UVA-strålning diskuterats, då man sett en riskökning bland patienter som går på kommersiella solarier, som till övervägande delen innehåller UVA (5-8).

Skivepitelcancer orsakas sannolikt främst av UVB men även UVA kan bidra åtminstone i djurstudier (9). De våglängder som orsakar basalcellscancer är än så länge okända.

### **Allmänt om solskyddsmedel**

Solskyddsmedel uppdelas traditionellt i ”kemiska” och ”fysikaliska”. Kemiska solskyddsmedel absorberar strålenergin och fysikaliska reflekterar och sprider strålningen. Många preparat idag innehåller kombinationer av både kemiska och fysikaliska solskyddssubstanser. Bland fysikaliska solskyddsmedel finns titandioxid och zinkoxid.



Världsmarknaden för solrelaterade hudprodukter uppskattades 1998 till ett värde av 3,5 miljarder US-dollar.

Den minsta dos ultraviolett strålning som ger hudrodnad vid avläsning efter 24 timmar kallas minsta erythemdos (MED – minimal erythema dose). Effekten av solskyddsmedel har traditionellt angivits som en solskyddsfaktor (SPF – sun protection factor). SPF definieras som kvoten av MED för skyddad respektive oskyddad hud. Solkyddsfaktorn är alltså i praktiken ett mått på skyddet mot UVB-orsakad hudrodnad. Någon gemensam standard för att mäta och ange UVA-skydd finns ännu inte.

Ett problem med solskyddsfaktorn är att detta mäts i laboratorier och sällan under verkliga förhållanden (10). Dessutom finns inte något enhetligt system för hur solskyddsfaktorn skall testas. På det sätt solskyddsmedlet testas idag används cirka fyra gånger så hög applikationsdos som gemene man normalt använder (11,12). Detta innebär att man förmodligen endast uppnår 20-50 % av förväntad solskyddsfaktor i praktiskt bruk. Ytterligare ett problem vid användning av solskyddsmedel är ojämn applikation och varierande skydd på olika delar av kroppen.

Multipla applikationer av solskyddsmedel har visat sig ge en bättre skyddseffekt (13). Överkänslighetsreaktioner förekommer men är i förhållande till användningen relativt sällsynta.

### **Solskyddsmedel och hudcancer**

En skyddseffekt har setts mot aktinisk keratos (förstadium till en skivepitelcancer) (14). Även när det gäller skivepitelcancer verkar solskyddsmedel ha en skyddande effekt (15). Detta tros hänga samman med att de våglängder som åstadkommer skivepitelcancer förmodligen huvudsakligen ligger inom UVB-området och att de flesta solskyddsmedel skyddar mot just UVB. När det gäller basalcellscancer är det osäkert huruvida solskyddsmedel innebär något reellt skydd.

Solskyddsmedel kan möjligen även skydda mot UV-orsakad dämpning av det lokala immunförsvaret i huden (16). Detta skydd är så gott som alltid lägre vid en jämförelse med det skydd som anges av solskyddsfaktorn. Solskyddsmedel med hög solskyddsfaktor ger därvid ett bättre skydd, dvs mindre dämpning av immunförsvaret jämfört med lågfaktorprodukter.

Huruvida solskyddsmedel skyddar mot malignt melanom har tidigare ansetts vara mer osäkert (1-4). Man har i bl.a. svenska studier kunnat visa på riskökning för malignt melanom när solskyddsmedel använts. Sannolikt är risken störst om solskyddsmedel används för att förlänga tiden man är ute i solen. Andra undersökningar pekar dock mot att solskyddsmedel kan ha en skyddseffekt mot malignt melanom. Det finns ungefär lika många stora epidemiologiska studier som talar för en ökad risk att utveckla melanom bland frekventa solskyddsbrukare, som studier som visar på en skyddseffekt. Emellertid har på senare år tillkommit systematiska översikter av genomförda epidemiologiska studier samt en evidensbaserad studie. Ett samband mellan solskyddsmedel och riskökning för uppkomst av malignt melanom har ej kunnat påvisas i dessa studier (17, 18, 19).

Nyligen utförda studier tyder också på en betydande perkutan absorption av solskyddsfilter (20). I synnerhet gäller detta bensophenoner (21). Den medicinska långtidseffekten av denna absorption är ännu ej klarlagd, men utgör ett observandum, i synnerhet vid användning på barn.

## Eventuella orsaker till solskyddsmedlens tveksamma melanomskydd

1. Förlängd expositionstid p.g.a. utebliven rodnad. Detta kan ge större doser av UVA än annars vore fallet. Många solskyddsmedel skyddar betydligt sämre mot UVA än mot UVB särskilt i området 340-400 nm.
2. Fotoinstabilitet inom UVA-området. Flera undersökningar har visat att UVA-skyddet ibland är mer instabilt än UVB-skyddet. Detta leder till att rodnaden blockeras men ger möjlighet till relativt höga doser UVA (samma typ av strålning som i solarier) (19,20).
3. Ökat antal "födelsemärken". Olika studier pekar åt olika håll. Dels att solskyddsmedel innebär att man får fler s.k. nevi (födelsemärken), andra studier talar dock emot detta (21,22).
4. För tunt lager solskyddsmedel vid insmörjning (11,12).

## Nya trender

Krämer av typen "Brun utan sol" har funnits på den svenska marknaden under många år. På senare tid har tillkommit "duschkabiner" där man kan erhålla en heltäckande behandling. Behandlingen medför att huden antar en gulbrun färgton, som påminner om den pigmentering som erhålls i samband med solning – "sunless tanning". Ämnet som används är sockret dihydroxyacetone (DHA). Genom en non-enzymatisk glykolisering av proteiner av överhudens hornlager – Maillards reaktion sker ett omslag av färgen i de ytliga hudcellerna. Då DHA binds med kovalenta bindningar till fria aminosyror kvarstår färgen i flera dagar tills de ytliga cellerna fjällar av. Ett par behandlingar under samma dag med 20 % DHA ger ett solskydd motsvarande solskyddsfaktor 2-3, som kvarstår ett par dagar (25). Några biverkningar finns ej rapporterade. I den mån DHA spray ersätter exponering i solarier torde detta vara av godo.

## Slutsats och rekommendationer

Solskyddsmedel skyddar mot solbränna i form av hudrodnad. De minskar även risken för aktiniska keratoser och skivepitelcancer (god vetenskaplig dokumentation). När det gäller basalcellscancer och malignt melanom kan man ännu inte dra några säkra slutsatser.

Vid val av solskyddsmedel bör absorptionsspektrum beaktas. Det är viktigt med både bra UVA- och UVB-skydd. Högfaktorprodukter ger ett bättre skydd av huden då mindre mängder av solskyddsmedlet appliceras jämfört med de mängder som används i laboratoriemiljön vid framtagandet av solskyddsfaktorn. Dessutom blir dämpningen av immunsystemet mindre jämfört med lågfaktorprodukter.

Basen i solskyddet bör vara undvikande av sol och bruk av kläder. Solskyddsmedel skall bara ses som ett komplement till kläder. Solexposition mitt på dagen när strålningen är som starkast bör begränsas och barn under 1 års ålder bör överhuvudtaget inte utsättas för direkt solstrålning. Även solning i kommersiella solarier bör undvikas.

I framtiden behövs en bättre definition för UVA-skydd liksom en gemensam standard för testning. I synnerhet bör testning ske under mer realistiska förhållanden. Idag är solskyddsfaktor-begreppet missledande.

Nya typer av solskyddsmedel och substanser med förmåga att reparera solskador är under utveckling. Studier behövs även angående antioxidanternas eventuella preventiva effekt.

## Referenser

1. IARC. Sunscreens. IARC handbooks of cancer prevention. IARC Lyon, 2000, vol 5.
2. Westerdahl J, Olsson H, Måsbäck A, Ingvar C, Jonsson N. Is the use of sunscreens a risk factor for malignant melanoma? *Melanoma Res* 1995 Feb; 5(1): 59-65.
3. Autier P, Dore JF, Schiffers E, Cesarini JP, Bollaerts A, Koelmel KF et al. Melanoma and use of sunscreens: an EORTC case-control study in Germany, Belgium and France. The EORTC Melanoma Cooperative Group. *Int J Cancer* 1995 Jun 9; 61(6): 749-55.
4. Westerdahl J, Ingvar C, Måsbäck A, Olsson H. Sunscreen use and malignant melanoma. *Int J Cancer* 2000 Jul 1; 87(1): 145-50.
5. Runger TM. Role of UVA in the pathogenesis of melanoma and non-melanoma skin cancer. A short review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999 Dec; 15(6): 212-6.
6. Setlow RB, Grist E, Thompson K, Woodhead AD. Wavelengths effective in induction of malignant melanoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 Jul 15; 90(14): 6666-70.
7. Moan J, Dahlback A, Setlow RB. Epidemiological support for an hypothesis for melanoma induction indicating a role for UVA radiation. *Photochem Photobiol* 1999; 70: 243-247.
8. Westerdahl J, Olsson H, Måsbäck A, Ingvar C, Jonsson N, Brandt L et al. Use of sunbeds or sunlamps and malignant melanoma in southern Sweden. *Am J Epidemiol* 1994 Oct 15; 140(8): 691-9.
9. Armstrong BK, Kricger A, English DR. Sun exposure and skin cancer. *Australas J Dermatol* 1997; 38 Suppl 1: S1-S6.
10. Kivisäkk E, Wester U, Larkö O. Testing of the sunscreens on the Swedish market. Statens strålskyddsinstitut - rapport 94 - 20, 1994.
11. Stenberg C, Larkö O. Sunscreen application and its importance for the sun protection factor. *Arch Dermatol* 1985 Nov; 121(11): 1400-2.
12. Bech-Thomsen N, Wulf HC. Sunbathers' application of sunscreen is probably inadequate to obtain the sun protection factor assigned to the preparation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1992-93 Dec; 9(6): 242-4.
13. Pruijm B, Wright L, Green A. Do people who apply sunscreens, re-apply them? *Australas J Dermatol* 1999 May; 40(2): 79-82.
14. Naylor MF, Boyd A, Smith DW, Cameron GS, Hubbard D, Neldner KH. High sun protection factor sunscreens in the suppression of actinic neoplasia. *Arch Dermatol* 1995 Feb; 131(2): 170-5.
15. Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Leslie D, Parsons P et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and

- squamous-cell carcinomas of the skin: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999 Aug 28; 354(9180): 723-9.
16. Moyal DD, Fourtanier AM. Effects of UVA radiation on an established immune response in humans and sunscreen efficacy. *Exp Dermatol* 2002 Nov;11 Suppl 1:28-32
  17. Dennis LK, Beane Freeman LE, VanBeck MJ. Sunscreen use and the risk for melanoma: a quantitative review. *Ann. Intern Med* 2003; 139:966-978.
  18. Huncharek M, Kupelnick B. Use of topical sunscreens and the risk of malignant melanoma: a meta-analysis of 9067 patients from 11 case-control studies. *Am J Public Health*, 2002;92:1173-1177.
  19. Weston R. Do sunscreens reduce the incidence of skin cancer? In: Williams HC, Bigby M, Diepgen T, Herxheimer A, Naldi L, Rzany B. Evidence based Dermatology. London, England:BMJ Books: 2003:285-300.
  20. Hayden CG, Roberts MS, Benson HA. Systemic absorption of sunscreen after topical application. *Lancet* 1997 Sep 20; 350(9081): 863-4.
  21. Gonzalez H, Farbroth A, Larkö O. Percutaneous absorption of benzophenone-3, a common component of topical sunscreens. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27; 691-694.
  22. Tarras-Wahlberg N, Stenhagen G, Larkö O, Rosén A, Wennberg AM, Wennerström O. Changes in ultraviolet absorption of sunscreens after ultraviolet irradiation. *J Invest Dermatol* 1999 Oct; 113(4): 547-53.
  23. Maier H, Schauburger G, Brunnhofer K, Honigsmann H. Change of ultraviolet absorbance of sunscreens by exposure to solar-simulated radiation. *J Invest Dermatol* 2001 Aug;117(2):256-62.
  24. Autier P, Dore JF, Cattaruzza MS, Renard F, Luther H, Gentiloni-Silverj F et al. Sunscreen use, wearing clothes, and number of nevi in 6- to 7-year-old European children. European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 1998 Dec 16; 90(24): 1873-80.
  25. Gallagher RP, Rivers JK, Lee TK, Bajdik CD, McLean DI, Coldman AJ. Broad-spectrum sunscreen use and the development of new nevi in white children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000 Jun 14; 283(22): 2955-60.
  26. Faurshou A, Wulf HC. Durability of the sun protection factor provided by dihydroxyacetone. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20:239-242.

## Sekundär prevention av malignt hudmelanom

Johan Hansson

### Inledning

Cancerpreventiva insatser kan indelas i primär och sekundär prevention. Primär prevention innebär åtgärder som syftar till att förhindra att maligna tumörer uppstår och därigenom reducera incidensen av tumörer. Sekundär prevention syftar på åtgärder som leder till att maligna tumörer diagnosticeras och behandlas i ett skede när de är möjliga att bota. Målsättningen med sekundär prevention är således att minska dödligheten i den aktuella

tumörsjukdomen. Många preventiva åtgärder har både primär- och sekundärpreventiva effekter.

Bland hudcancertyperna är melanom den som orsakar den huvudsakliga mortaliteten - i Sverige omkring 350 personer årligen - och är därmed den hudcancertyp där sekundärpreventiva åtgärder är mest angelägna. De flesta sekundärpreventiva program rörande hudcancer har därför fokuserat på hudmelanom. Hudmelanom är en tumörsjukdom som lämpar sig väl för sekundär prevention eftersom tumörerna är väl synliga för blotta ögat i huden och eftersom tidig diagnos och adekvat kirurgisk behandling leder till en hög sannolikhet för bot.

Under senare decennier har incidensen av hudmelanom ökat snabbast av alla maligna tumörer i Sverige, och under perioden 1953 till 1987 ökade mortaliteten i hudmelanom med 3 % per år. Detta har lett till att preventiva åtgärder kommit att aktualiseras i syfte att bryta denna ogynnsamma utveckling.

### **Strategier för sekundär prevention**

I många fall har sekundär prevention bedrivits i form av kampanjer som syftat till att bland allmänhet och hälso- och sjukvårdspersonal öka kunskaperna om hudcancer, i första hand melanom. Härigenom har man sökt underlätta tidig diagnostik och behandling, genom att minska fördröjningen innan patienter söker vård - ”patient’s delay” - och även minska tiden från att patienter söker sjukvård tills diagnosen ställts - ”doctor’s delay”. Förutom dylika kampanjer har även försök gjorts med screening av allmänheten på öppna mottagningar i syfte att upptäcka melanom i ett tidigt skede.

En alternativ strategi innebär att man söker identifiera högriskgrupper och erbjuder dessa att delta i preventiva program. Det finns ännu inga randomiserade studier av sekundär prevention av melanom. Detta gör att effekterna av olika program är svåra att utvärdera. I många fall har man i stället för effekter på melanommortalitet sökt utvärdera andra surrogatvariabler, som till exempel andelen tidigt upptäckta melanomtumörer med låg tumörtjocklek.

### **Internationella erfarenheter**

#### **Sekundärprevention riktad till allmänheten**

Redan 1963 startades i staten Queensland i Australien ett melanomprogram, vilket även ledde till att ett program för tidig melanomdiagnostik utvecklades. Detta riktade sig initialt till läkare och syftade till att öka kunskapen om melanomdiagnostik. Denna kampanj utvidgades därefter till andra grupper av hälso- och sjukvårdspersonal och sedan även till allmänheten. Sedan detta program etablerats minskade andelen tunna melanom och medan incidensen av melanom fortsatte att öka kraftigt ökade mortaliteten mindre snabbt, medan mortaliteten i andra stater i Australien ökade mera, vilket togs som intäkt för en sekundärpreventiv effekt av programmet i Queensland (1). Dessa erfarenheter har lett till att preventiva program etablerats i andra stater i Australien, vilka syftat både till primär och sekundär prevention. Liknande program som riktar sig till allmänheten har därefter etablerats både i USA och i västereuropeiska länder som Storbritannien, Nederländerna och Tyskland.

I USA har American Academy of Dermatology understött ett program med såväl information om hudcancer till allmänheten som omfattande kostnadsfria hudundersökningar. Under åren 1985 –94 genomfördes sålunda närmare 750 000 hudundersökningar. I en utvärdering av programmet under 1992-94, omfattande 282 555 deltagande individer, fann man att 371 melanom upptäcktes, motsvarande 129 tumörer per 100 000 undersökta individer (2). Majoriteten av dessa var tidigt upptäckta med en mediantjocklek på 0,30 mm. Detta utgör den hittills största utvärderingen av denna typ av program. I en senare studie anges att kostnadseffektiviteten hos denna typ av program är jämförbar med den vid andra typer av cancerscreening och ligger på omkring \$50 000 per räddat levnadsår (3).

### **Sekundärprevention riktad till högriskgrupper**

Exempel på högriskgrupper som lämpar sig för preventiva program är medlemmar i familjer med hereditär predisposition för melanom. Resultat av dylika program har publicerats bland annat från Leiden i Holland och från USA. I den holländska studien av 9 melanomfamiljer diagnosticerades 50 hudmelanom hos medlemmar som deltagit i ett preventivt program (4). Man kunde påvisa att den genomsnittliga tumörtjockleken minskade signifikant från 1,75 mm hos 19 melanom som diagnosticerats före start av det preventiva programmet, jämfört med 0,80 mm hos de 11 tumörer som diagnosticerades vid första hudundersökningen och 0,54 mm hos de 20 melanom som identifierades under uppföljande undersökningar av familjemedlemmar ( $p=0.001$ ). Liknande erfarenheter har publicerats från Pennsylvania Pigmented Lesion Group i Philadelphia där 555 medlemmar av melanomfamiljer deltagit i ett preventivt program, varvid medeltjockleken var 1,44 mm hos 48 tumörer som identifierats före hudundersökning inom ramen för det preventiva programmet, jämfört med 0,52 mm för 28 melanom som identifierats under uppföljningsprogrammet ( $p<0,001$ ) (5).

1994 påvisades att en andel av familjer med hereditärt melanom karakteriseras av nedärvda mutationer i tumörsuppressorgenet CDKN2A och senare har även ett litet antal familjer associerade med nedärvda mutationer i en annan gen, CDK4 - vilken samverkar med CDKN2A - beskrivits (6). Bland svenska familjer med hereditärt melanom är nedärvda CDKN2A mutationer ovanliga och förekommer hos mindre än 10 % av familjerna, medan nedärvda CDK4 mutationer ej iakttagits. En speciell så kallad founder mutation i CDKN2A är den vanligaste genetiska förändringen i svenska melanomfamiljer (7). Dessa kunskaper inom molekylär genetik leder till möjligheter att med genetiska test identifiera högriskindivider för melanomutveckling. I en nyligen rapporterad studie från National Cancer Institute i USA av uppföljningsprogram riktade till familjer med dessa typer av mutationer har det bekräftats att med denna typ av program kan melanom även hos dessa högriskfamiljer med nedärvda mutationer identifieras på ett tidigt stadium (8). Dessa preventiva aktiviteter är av stor betydelse för de berörda familjerna, men har sannolikt en mindre betydelse på populationsnivå då endast 5-10 % av alla melanomfall rekryteras från denna typ av släkter.

Ytterligare högriskgrupper som är lämpade för sekundärpreventiva åtgärder är patienter som behandlats för mer än ett primärt hudmelanom, och som löper stor risk att utveckla nya hudmelanom. Individer med riklig nevusförekomst och/eller förekomst av avvikande nevi, så kallade dysplastiska eller atypiska nevi, har en ökad melanomrisk, även i avsaknad av hereditet för melanom. I uppföljningsprogram inkluderande regelbundna hudundersökningar av dylika individer med dysplastiska nevi har man demonstrerat att majori-

teten av de melanom som identifierats är tunna och därmed har en gynnsam prognos (9-13)

### **Exempel på svenska aktiviteter**

Sedan mitten av 1980-talet har i Sverige, med början i Stockholm-Gotlands sjukvårdsregion primär- och sekundärpreventiva aktiviteter genomförts (14). Dessa har syftat till att öka kunskapen och medvetenheten om hudmelanom hos allmänheten och medicinsk personal, liksom till exempel skolpersonal. Ytterligare ett exempel på preventiva aktiviteter är öppet hus med möjligheter till fria hudundersökningar som genomfördes första gången 1990 med stöd av Cancerfonden på hudkliniker och onkologiska kliniker (15). Detta har följts av återkommande aktiviteter i samband med ”sola sakta” kampanjer organiserade av Cancerfonden. Ytterligare ett senare exempel på aktiviteter riktade till allmänheten är ”Melanoma Monday” som på senare år genomförts på svenska hudkliniker inom ramen för ett program i Europeiska Unionen efter förebild från Australien.

Förutom sekundärpreventiva insatser riktade till allmänheten har även preventiva program för högriskgrupper införts i Sverige. 1987 påbörjade sålunda den Svenska Melanomstudiegruppen ett program som syftar till att identifiera familjer med hereditärt melanom och att genomföra ett preventivt program för medlemmar av dessa släkter. Familjemedlemmarna erhåller såväl information om solskydd som regelbundna hudundersökningar i genomsnitt var sjätte månad på specialiserade mottagningar. I en första utvärdering av uppföljning av 280 familjer med sammanlagt 2080 medlemmar har man funnit att 45 melanom diagnosticerats under uppföljningen samt att 42 % av dessa var in situ-melanom och de övriga var huvudsakligen tunna invasiva melanom med en median tjocklek om 0,45 mm (J Hansson et al, Manuskript 2003). Sammantaget saknade 75 % av tumörerna vertikal växtfas och var därmed utan biologisk förmåga att metastasera.

### **Effekter**

Under senare år har andelen tunna tumörer och in-situ melanom ökat och parallellt med detta har prognosen för hudmelanom förbättrats. Således var 5-årsöverlevnaden 1960 50 % medan den 1982 var 80 % (16). Även på senare år har prognosen förbättrats och 5-årsöverlevnaden för patienter utan kliniska tecken till metastaser förbättrades från 84 % till 92 % under åren 1976-1994 (Månsson-Brahme E, Manuskript 2003) Detta talar för att de ovan beskrivna genomförda åtgärderna haft sekundärpreventiva effekter.

Denna preventiva effekt återspeglar sig även i ett sannolikt trendbrott avseende mortalitetsutvecklingen. Den tidigare ökningen i melanommortalitet om ca 3 % årligen har brutits under senare delen av 1980-talet. Således har en signifikant minskad melanommortalitet hos kvinnor under perioden 1987-1996 kunnat dokumenteras (17). Denna minskning var mera framträdande i Stockholm-Gotlandsregionen än i Sverige som helhet. Under samma tidsperiod sågs en avplaning av den tidigare mortalitetsökningen hos män. Denna förändring utgör således ett trendbrott bland kvinnor och avplaningen av mortalitetsminskningen hos män talar för att en liknande förändring kan vara på väg även i den manliga befolkningen.

## Slutsatser

Sekundärpreventiva program inom hudcancerområdet har huvudsakligen inriktat sig på tumörsjukdomen hudmelanom, då detta är den tumörtyp som är associerad med den huvudsakliga mortaliteten. Preventionsaktiviteter riktade till allmänhet och medicinsk personal har omfattat såväl utbildnings och informationskampanjer som direkta screeningprogram med omfattande hudundersökningar. Riktade preventionsprogram till högriskgrupper som t ex familjer med hereditärt melanom har även genomförts. Effekterna av dessa aktiviteter är svårvärderade i avsaknad av randomiserade studier. Vid uppföljningsstudier av dylika program har dock tecken på gynnsamma effekter på tumörtjocklek och prognos vid hudmelanom kunnat iaktas. I Sverige har en minskad mortalitet i hudmelanom hos kvinnor sedan 1987 kunnat dokumenteras, medan hos män en avplaning av en tidigare mortalitetsökning skett under denna tidsperiod.

Då inga betydelsefulla förbättringar avseende behandling av avancerade melanomtumörer uppnåtts är ytterligare förbättrade preventiva åtgärder nödvändiga för att i framtiden minska mortaliteten i denna sjukdom. För att förbättra framtida preventionsprogram krävs ökade kunskaper avseende hur lämpliga informationskampanjer till de medicinska professionerna och till allmänheten bedrivs. Fortsatt forskning för att identifiera ytterligare högriskgrupper lämpade för primär- och sekundärpreventiva åtgärder, samt förbättrade metoder att genomföra dylika preventiva program är likaså av stor betydelse. Statens Strålskyddsinstitut torde kunna spela en viktig roll genom att understödja och koordinera dylik verksamhet.

## Rekommendationer för UV-rådet

Att med malignt hudmelanom som modell stödja vetenskapliga aktiviteter som syftar till att identifiera ytterligare högriskgrupper och implementera preventiva program för dessa. Sådana program kan tjäna som modell för sekundär prevention också för andra hudcancerformer.

## Referenser

1. Mcleod GR. Control of melanoma in a high-risk population. *Pigment Cell* 9: 131-140, 1988.
2. Koh HK, Norton LA, Geller AC, Sun T, Rigel DS, Miller DR, Sikes RG, Vigeland K, Bachenberg EU, Menon PA, Billon SF, Goldberg G, Scarborough DA, Ramsdell WM, Muscarella VA, Lew RA. Evaluation of the American Academy of Dermatology's National SkinCancer Early Detection and Screening Program. *Am Acad Dermatol* 34:971-978, 1996
3. Freedberg KA, Geller AC, Miller DR, Lew RA, Koh HK. Screening for malignant melanoma: A cost-effectiveness analysis. *J Am Acad Dermatol*, 41: 738-745, 1999.
4. Vasen HF, Bergman W, van Haeringen A, Scheffer E, van Slooten EA. The familial dysplastic nevus syndrome. Natural history and the impact of screening on prognosis. A study of nine families in the Netherlands. *Eur J Cancer Clin Oncol* 25:337-341, 1989



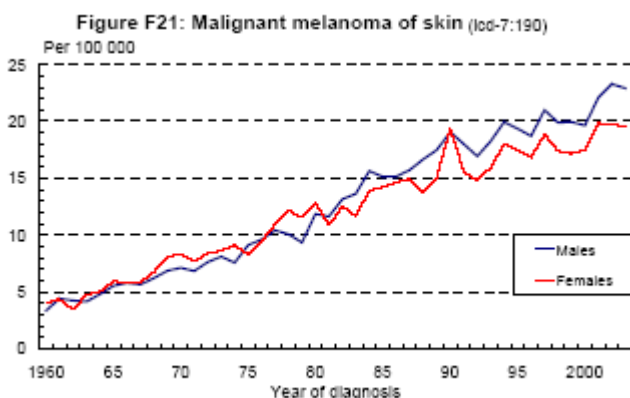
5. Masri GD, Clark WH Jr, Guerry D 4th, Halpern A, Thompson CJ, Elder DE. Screening and surveillance of patients at high risk for malignant melanoma result in detection of earlier disease. *J Am Acad Dermatol* 22:1042-1048, 1990
6. Platz, A., Ringborg, U., and Hansson, J. Hereditary cutaneous melanoma, *Semin Cancer Biol* 2000; 10: 319-326
7. Hashemi J, Bendahl P-O, Sandberg T, Platz A, Linder S, Stierner U, Olsson H, Ingvar C, Hansson J, Borg Å. Haplotype analysis and age estimation of the 113 insR *CDKN2A* founder mutation in Swedish melanoma families. *Gene Chrom Cancer* 31: 107-116, 2001
8. Tucker MA, Fraser MC, Goldstein AM, Struewing JP, King MA, Crawford JT, Chiazze EA, Zametkin DP, Fontaine LS, Clark WH Jr. A natural history of melanomas and dysplastic nevi: an atlas of lesions in melanoma-prone families. *Cancer*. 94:3192-3209, 2002
9. Rigel DS, Rivers JK, Kopf AW, Friedman RJ, Vinokur AF, Heilman ER, Levenstein M. Dysplastic nevi. Markers for increased risk for melanoma. *Cancer*, 63:386-389, 1989
10. MacKie RM, McHenry P, Hole D. Accelerated detection with prospective surveillance for cutaneous malignant melanoma in high-risk groups. *Lancet*, 341:1618-1620, 1993.
11. Marghoob AA, Kopf AW, Rigel DS, Bart RS, Friedman RJ, Yadav S, Abadir M, Sanfilippo L, Silverman MK, Vossaert KA. Risk of cutaneous malignant melanoma in patients with 'classic' atypical-mole syndrome. A case-control study. *Arch Dermatol*, 130: 993-998, 1994
12. Schneider JS, Moore DH 2nd, Sagebiel RW. Risk factors for melanoma incidence in prospective follow-up. The importance of atypical (dysplastic) nevi. *Arch Dermatol*, 130: 1002-1007, 1994
13. Kang S, Barnhill RL, Mihm MC Jr, Fitzpatrick TB, Sober AJ. Melanoma risk in individuals with clinically atypical nevi. *Arch Dermatol*, 130: 999-1001, 1994.
14. Ringborg U, Lagerlof B, Broberg M, Mansson-Brahme E, Platz A, Thorn M. Early detection and prevention of cutaneous malignant melanoma: emphasis on Swedish activities. *Med Oncol Tumor Pharmacother*, 8:183-187, 1991.
15. Ringborg U, Lagerlöf B, Beitner H, Molin L, Rorsman H, Swanbeck G. Öppet hus för hudundersökning gav värdefulla erfarenheter. *Läkartidningen*, 89:1484-1485, 1992.
16. Thörn M, Adami HO, Bergstrom R, Ringborg U, Krusemo UB. Trends in survival from malignant melanoma: remarkable improvement in 23 years. *J Natl Cancer Inst*. 81: 611-617, 1989.
17. Cohn-Cedermark G, Månsson-Brahme E, Rutqvist LE, Larsson O, Johansson H, Ringborg U. Trends in mortality from malignant melanoma in Sweden, 1970-1996. *Cancer*, 89: 348-355, 2000.

# Screening för malignt hudmelanom

Sven Törnberg

## Förekomst och dödlighet

Malignt hudmelanom är den cancerform som visat den högsta incidensökningen under de senaste två decennierna och den årliga ökningen av antalet rapporterade fall har varit 2,1 % för män och 1,7 för kvinnor. Under 2003 rapporterades 1 889 nya fall, och malignt melanom utgör 3,9 % av all cancer. Samma år anmäldes även 714 fall av malignt melanom in situ till Cancerregistret. Sannolikheten att före 65 års ålder utveckla ett malignt melanom har beräknats till 0,8 % för män och 0,9 % för kvinnor. Än viktigare är dock att mortaliteten i malignt melanom ökat med ca 2 % årligen under de senaste 15 åren, från 296 dödfall rapporterade 1987 till 380 döda i malignt melanom under 2002. Om ett ökande antalet rapporterade fall skulle vara ett tecken på en ökad medvetenhet om sjukdomen och en ökad diagnostisk aktivitet inom läkarkåren har denna dock ännu inte visat sig kunna bidra till en stabil- eller sjunkande mortalitet. Därför får det uppfattas som angeläget att hitta former för att samordna insatserna för att diagnosticera malignt melanom i en tidigare och botbar fas genom att genomföra en organiserad mortalitetsstudie. Det pågår såväl nationellt som internationellt studier med inriktning på tidig diagnostik av malignt melanom.



Från EpC Cancer Incidence in Sweden 2003 (publicerad 2004)

## Screeningmetoder och vetenskapligt underlag

Hudbesiktning, ev. i kombination med dermatoskopi. Då det inte kan uppfattas som rationellt att bygga upp speciella screeningcentra för melanomscreening med specialistläkare bör möjligheten att använda icke läkarpersonal till hudbesiktning förlagd till primärvården studeras.

## Rekommendation från UV-rådet

Som för övriga tumörformer bör effekten av screening studeras inom ramen för en kontrollerad studie och det finns därför för närvarande inga rekommendationer att screena för malignt hudmelanom.

# Rapport rörande direkta sjukvårdskostnader i Sverige relaterade till basalcellscancer, aktiniska keratoser och skivepitelcancer

Olle Larkö, Inger Rosdahl, Simone Ignatova, Marie Berglind, Lars-Åke Levin

Antalet basalcellscancrar i Sverige har ökat kraftigt på senare år. Det är först på senare tid man har registrerat diagnosen i Cancerregistret och registreringen är fortfarande osäker och ofullständig. Man kan studera förekomsten på olika sätt. Ett är att fullständigt kartlägga incidens och prevalens i ett sjukvårdsområde. Metoden är dock mycket dyr.

Vi har därför valt en genväg genom att undersöka incidens i ett högincidensområde för solinducerade hudcancrar (Göteborg) och ett område som i tidigare registreringar visat sig representera snittincidensen i landet för sådana tumörer (Linköping och Örebroregionen). Vårdflöden (vårdcentraler, hudkliner, plastikkirurgiska kliniker m fl specialistkliniker) kommer att kartläggas i dessa två områden och kostnader för undersökningar, PAD och olika typer av ingrepp kommer att tas fram nationellt.

Prof. Inger Rosdahl och överläkare Mikael Tarstedt genomförde för några år sedan (år 2000) en kartläggning redovisad på läkaresällskapets riksstämma som gav vid handen att incidensen av basalcellscancer i Sverige är ca 25 000 per år. Dokumentet anses vara viktigt för sjukvårdsplanering och resursfördelning. Studien avses ligga till grund för kostnadsberäkning av vården för basalcellscancer i Sverige.

När det gäller skivepitelcancer registreras detta av cancerregistret och vi har betydligt säkrare data.

## **Genomförande:**

Sjukvårdsrelaterade kostnader räknas fram baserat på prislistor från Göteborg och Linköping. Vid hudkliniken Sahlgrenska universitetssjukhuset används numer beskrivningssystemet BESIS för att visualisera kostnader för behandling. Detta ger oss en mycket god uppfattning av kostnaden för olika åtgärder som t.ex. operation, kryobehandling men även Mohs mikrografiska kirurgi. Detta är en avancerad form av kirurgi där preparatet fryssnittas. Även kostnaden för återfall inkluderas i analysen.

Motsvarande analyser görs för aktiniska keratoser och skivepitelcancer.

En kartläggning sker på hudkliniken Sahlgrenska rörande ”mörkertalet” vid biopsitagande dvs. hur stor andel av fallen där man tar ”onödiga” biopsier avseende basalcellscancer. 300 konsekutiva fall av misstänkt basalcellscancer studeras. På patologen i Linköping undersöks hur många patienter som är dubbelregistrerade dvs. där man både tagit en biopsi för diagnos och sedan opererat patienten.

Kostnaden för ”prickmottagningar” för att ställa diagnoserna basalcellscancer och skivepitelcancer vägs in.

Projektet har redan startat.

# Förslag till projektplan för kartläggning av resurser i Sverige som avsätts för primär hudcancerprevention.

Yvonne Brandberg

## Inledning

Hudcancerprevention innebär insatser i syfte att förmå individer och grupper att minska sin avsiktliga UV-exponering (solning) samt att skydda sig mot UV-strålning.

För att avgöra samhällets kostnader för en sjukdom krävs uppgifter om t.ex.:

- Sjukvårdens kostnader för behandling av hudcancer
- Samhällets kostnader för sjukskrivning
- Samhället förlust i termer av förlorade arbetstimmar för patienter och anhöriga
- Individens kostnader för sjukdomens konsekvenser i form av utebliven inkomst
- Individens kostnader för resor till och från vårdinrättningen
- Anhörigas kostnader för utebliven inkomst

För att kunna bedöma i vilken utsträckning hudcancerprevention i Sverige är kostnads-effektivt bör dessa kostnader ställas mot kostnaderna för prevention av hudcancer. I dagsläget saknas kunskaper om vilka resurser som avsätts för hudcancerprevention i Sverige. SSI:s vetenskapliga råd i UV-frågor har bedömt att en kartläggning av detta är betydelsefullt.

## Syfte

Föreliggande förslag till projektplan avser att kartlägga vilka resurser som avsätts för hudcancerprevention i Sverige.

## Vem bedriver hudcancerprevention?

Hudcancerprevention bedrivs på flera nivåer: 1. Samhällsnivå (t.ex. informationskampanjer riktade till allmänheten, 2) gruppnivå (t.ex. information till högriskgrupper eller till föräldrar i förskolan, samt 3) individnivå (t.ex. vid konsultationer i samband med läkarbesök). Ett flertal aktörer som på olika sätt bedriver hudcancerprevention kan identifieras:

1. Staten representerade av SSI
2. Landstingen genom sjukvården, men i vissa landsting av särskilda enheter inriktade på folkhälsoarbete.
3. Kommunerna genom förskolor, skolor, fritidsverksamhet.
4. Privata vårdbolag och läkarmottagningar.
5. Frivilligorganisationer, t.ex. Cancerfonden, Radiumhemmets forskningsfonder.
6. Affärsdrivande företag, t.ex. Apoteksbolaget, läkemedelsbolag, veckopress m.fl.
7. Eventuellt andra, såsom idrottsföreningar o.dyl.

## Metod

Olika angreppssätt måste användas för att kartlägga de olika aktörernas satsningar.

### 1. Staten

SSI bedriver prevention på samhällsnivå. Uppgifter om SSI's kostnader för prevention bör finnas tillgänglig i verksamhetsberättelsen och vilken sannolikt är möjlig för rådet att få ta del av.

### 2. Landstingen

Landstingens hudcancerprevention äger rum på samtliga nivåer:

- a. Samhällsnivå, t.ex. genom information i "Vårdguiden" och liknande skrifter, liksom lokalt framställda broschyrer med information om solskydd och att man bör söka för hudförändringar. Ekonomiavdelningarna på landstingen bör ha kännedom om större satsningar.
- b. Gruppnivå, t.ex. genom grupper för nyblivna föräldrar eller för individer med hög risk för hudcancer.
- c. Individnivå, t.ex. i samband med läkarkonsultationer. Där är kostnaden framför allt den tid som vårdpersonal lägger ner vid enskilda kontakter.

Förslag till kartläggning: Att kontakta samtliga landstings ekonomiavdelningar och be om uppgifter om vilka satsningar som gjorts avseende hudcancerprevention under det senaste året, samt om utgifterna för dessa.

Problem: Sannolikt finns ingen möjlighet att uppskatta resurser som läggs ned på individnivå. I vissa landsting kan enskilda vårdcentraler ha egen budget där preventionsinsatser inte specificeras, t.ex. föräldrautbildning där hudcancerprevention är en av flera ingående teman.

### 3. Kommunerna

Kommunerna bedriver hudcancerprevention framför allt inom förskola och skola. I vissa kommuner ordnas särskilda aktiviteter inom förskolan för lärare, föräldrar och/eller barn. Inom grundskola och gymnasium kan information om solvanor etc. ges inom ramen för den ordinarie undervisningen, med eller utan speciellt material. Kostnaderna för kommunens insatser består av personalens tid, inköp av informationsmaterial, eventuellt anlåtande av experter för undervisning, samt eventuellt utformning av eget informationsmaterial.

Kommunerna kan också bidra till hudcancerprevention genom ombyggnad av befintliga lekplatser och rekreationsområden så att dessa tillhandahåller skugga. Vissa delar av kostnaderna för detta bör också räknas in i kostnader för hudcancerprevention.

Förslag till kartläggning: Att kontakta samtliga kommuners ekonomiavdelningar och be om uppgifter om vilka satsningar som gjorts avseende hudcancerprevention under det senaste året inom de olika delarna av kommunens verksamhet, samt om utgifterna för dessa. Satsningar på miljön i syfte att erbjuda skugga bör också specificeras.

Problem: Lärares, förskollärares och fritidshemspersonals satsningar i form av tid på undervisning om solvanor och hudförändringar kan vara svåra att uppskatta. Det är

möjligen också problematiskt att bedöma i vilken utsträckning en miljöförändring har preventivt syfte, eller om andra skäl överväger.

#### 4. Privata vårdbolag och läkarmottagningar

Hudcancerprevention i detta sammanhang äger sannolikt framför allt rum i enskilda konsultationer och genom informationsmaterial i form av broschyrer.

Förslag till kartläggning: Samtliga bör kontaktas för att uppgifterna ska kunna bli korrekta. Ett annat sätt är att slumpmässigt välja ut ett antal privata vårdgivare, kontakta dem och be om uppgifter för kostnader för inköp av broschyrer och den tid som personalen ägnar åt hudcancerprevention. Baserat på detta görs sedan en uppskattning om kostnaden i hela landet.

Problem: Antalet vårdinrättningar är sannolikt mycket stort och varierande, det kan gälla allt från hudterapeuter till kirurgmottagningar. Socialstyrelsen torde ha en lista över de inrättningar där legitimerade yrkesutövare arbetar, men det kan innebära stora svårigheter att få en heltäckande bild.

#### 5. Frivilligorganisationer, t.ex. Cancerfonden, Radiumhemmets forskningsfonder

Flera organisationer med huvudsyfte att finansiera cancerforskning bedriver dessutom hudcancerprevention, i vissa fall i samarbete med SSI.

Förslag till kartläggning: Kontakt bör tas med större lokala fonder för cancerforskning för att undersöka i vilken utsträckning de bedriver hudcancerprevention. Budgeten för hudcancerprevention torde vara klart specificerad och framgå av årsredovisningen. Kontakt bör tas med den ansvariga för prevention i respektive organisation för att hämta upplysningar om vilken typ av insatser som gjorts.

#### 6. Affärsdrivande företag, t.ex. Apoteksbolaget, läkemedelsbolag, veckopress m.fl.

Information om hur man bör bete sig i solen ges av en rad affärsdrivande företag. Syftet är inte sällan att sälja företagets produkter. Visst informationsmaterial får dock stor spridning och kan antas ha betydelse för hudcancerprevention, t.ex. Apotekets broschyrer, broschyrer från läkemedelsbolag, samt artiklar i dags- och veckopress.

Förslag till kartläggning: Det informationsmaterial som framställts och nytryckts under det senaste året identifieras genom att fråga de största aktörerna. Kostnaderna för framställning och distribution efterfrågas också.

Problem: De affärsdrivande företagen kan tveka att avslöja kostnaderna.

Kostnader för artiklar i dags- och veckopress kan sannolikt inte fås fram. I de flesta fall skrivs de av tidningarnas egna journalister, men ibland av freelans. Uppgifterna om dessa kostnader bedöms som mycket svåra att få fram.

#### 7. Eventuellt andra, såsom idrottsföreningar o.dyl.

I den mån hudcancerprevention sker inom ramen för ovanstående bedöms det som mycket svårt att få fram siffror över kostnaderna.

### **Sammanfattning av metod**

Att få en heltäckande bild av kostnader för hudcancerprevention i Sverige är problematiskt. En kartläggning bör därför fokusera på de uppgifter som går att få fram med någorlunda säkerhet och där de största aktörerna finns, se punkt 1, 2, 3 och 5. Uppgifter om kostnader för övriga aktörer är behäftade med stor osäkerhet. Förslaget är därför att denna del av kartläggningen utgår, men att man nämner att detta är en okänd kostnad som bör beaktas vid analysen av huruvida hudcancerprevention i Sverige är kostnads-effektivt. Ett särskilt problem är här insatserna av de affärsdrivande företagen och pressen, vilkas material i frågan sannolikt har stor spridning.

### **Rekommendation från UV-rådet**

Genomföra en analys av kostnader för hudcancerprevention enligt ovan.





**2005:01 Reports from SSI:s International Independent Expert Group on Electromagnetic Fields 2003 and 2004.**

SSI's Independent Expert Group on  
Electromagnetic Fields 190 SEK

**2005:02 (SKI 2005:02) International Peer Review of Swedish Nuclear Fuel and Waste Management Company's SR-Can interim report**

Budhi Sagar, Lucy Bailey, David G Bennett, Michael Egan,  
Klaus-Jürgen Röhlig

**2005:03 (SKI 2005:06) Granskning av SKB:s SR-Can interimrapport: SKI:s och SSI:s bedömning av SKB:s uppdaterade metoder för säkerhetsanalys**

Benny Sundström och Björn Dverstorp et. al.

**2005:04 (SKI 2005:10) Concentrations of Uranium, Thorium and Potassium in Sweden**

Bo Thunholm, Anders H. Lindén  
och Bosse Gustafsson 130 SEK

**2005:05 (SKI 2005:32) Säkerhets- och strålskydds- läget vid de svenska kärnkraftverken 2004**

SKI och SSI

**2005:06 Percutan coronar intervention PCI – en strålskyddsutredning av verksamheten på landets sjukhus**

Avdelningen för patient- och personalstrålskydd  
Anja Almén, Torsten Cederlund och Britta Zaar 70 SEK

**2005:07 Kommentarer och vägledning till föreskrifter och allmänna råd om hantering av aska som är kontaminerad med cesium-137**

Avd. för beredskap och miljöövervakning  
Hans Möre och Lynn Marie Hubbard 80 SEK

**2005:08 Large-scale groundwater flow with free water surface based on data from SKB's site investigation in the Forsmark area.**

SKI och SSI  
Anders Wörman, Björn Sjögren och Lars Marklund

**2005:09 Twelve years of cooperation in the field of radiation protection**

SSI Internationellt Utvecklingssamarbete, SIUS  
Sten Grapengiesser och Torkel Bennerstedt 120 SEK

**2005:10 Rapporter från SSI:s vetenskapliga råd om ultraviolett strålning, 2002, 2003 och 2004**

Avd. för beredskap och miljöövervakning  
SSI:s vetenskapliga råd om ultraviolett strålning 250 SEK



**STATENS STRÅLSKYDDSinSTITUT, SSI**, är central tillsynsmyndighet på strålskyddsområdet. Myndighetens verksamhetsidé är att verka för ett gott strålskydd för människor och miljö nu och i framtiden.

SSI är ansvarig myndighet för det av riksdagen beslutade miljömålet *Säker strålmiljö*.

SSI sätter gränser för stråldoser till allmänheten och för dem som arbetar med strålning, utfärdar föreskrifter och kontrollerar att de efterlevs. Myndigheten inspekterar, informerar, utbildar och ger råd för att öka kunskaperna om strålning. SSI bedriver också egen forskning och stöder forskning vid universitet och högskolor.

SSI håller beredskap dygnet runt mot olyckor med strålning. En tidig varning om olyckor fås genom svenska och utländska mätstationer och genom internationella varnings- och informationssystem.

SSI medverkar i det internationella strålskyddssamarbetet och bidrar därigenom till förbättringar av strålskyddet i främst Baltikum och Ryssland.

Myndigheten har idag ca 110 anställda och är belägen i Stockholm.

**THE SWEDISH RADIATION PROTECTION AUTHORITY, SSI**, is the government regulatory authority for radiation protection. Its task is to secure good radiation protection for people and the environment both today and in the future.

The Swedish parliament has appointed SSI to be in charge of the implementation of its environmental quality objective *Säker strålmiljö* ("A Safe Radiation Environment").

SSI sets radiation dose limits for the public and for workers exposed to radiation and regulates many other matters dealing with radiation. Compliance with regulations is ensured through inspections.

SSI also provides information, education, advice, carries out its own research and administers external research projects.

SSI maintains an around-the-clock preparedness for radiation accidents. Early warning is provided by Swedish and foreign monitoring stations and by international alarm and information systems.

The Authority collaborates with many national and international radiation protection endeavours. It actively supports the on-going improvements of radiation protection in Estonia, Latvia, Lithuania, and Russia.

SSI has about 110 employees and is located in Stockholm.



*Statens strålskyddsinstitut*  
Swedish Radiation Protection Authority

**Adress:** Statens strålskyddsinstitut; S-171 16 Stockholm

**Besöksadress:** Solna strandväg 96

**Telefon:** 08-729 71 00, Fax: 08-729 71 08

**Address:** Swedish Radiation Protection Authority

SE-171 16 Stockholm; Sweden

**Visiting address:** Solna strandväg 96

**Telephone:** + 46 8-729 71 00, Fax: + 46 8-729 71 08

**www.ssi.se**

