

Risikofaktorer for utvikling av malignt melanom

Vibeke Ø. Hilland og Elisabeth Gjefsen



Prosjektoppgave ved Medisinsk fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Februar 2006

Innhold

ABSTRACT.....	4
INNLEDNING.....	
5	
Hudtumores.....	6
Maligne melanomer.....	7
Stadienndeling.....	1
1	
Diagnostikk og behandling.....	14
Etiologi.....	15
MATERIALE OG METODE.....	17
RESULTATER.....	1
9	
Soleksponering.....	20
UV- stråling.....	20
Bruk av solarium.....	27
Solkrem.....	28

Kjønn.....	2
8	
Genetikk.....	29
Antall føflekker og dysplastiske føflekker.....	31
Kongenitale føflekker.....	33
DISKUSJON.....	3
4	
Rangering av risikofaktorer.....	34
Kreftforeningens anbefalinger.....	42
KILDELISTE.....	46

Abstract

Objectives. According to the World Health Organization (WHO) the number of melanoma cases worldwide is increasing faster than any other cancer. In Europe the highest incidence rates have been reported in Scandinavia. The purpose of this study was to recognize possible risk factors for development of malignant melanoma, rank the risk factors according to their importance in the development of melanoma, and finally compare our results with the advice the Norwegian Cancer Society gives on this subject.

Methods. A literature search was conducted using Medline and PubMed. We searched for literature published between January 1995 and June 2005 using the keywords “malignant melanoma”, “risk factors”, ”UVA”, ”UVB”, ”Genetics”, ”Immunosuppression”, ”Naevus”.

Results. Malignant melanoma has a multifactorial aetiology. The development of melanoma is the result of the interaction between different environmental, genetic and host factors. The major environmental aetiological factor is sunlight exposure, equated with UV radiation. There is controversy regarding the relationship between malignant melanoma and UVA and or UVB. Intermittent sun exposure and a history of moderate to severe sunburn in childhood are important risk factors. The presence of numerous naevi and atypical naevi are major host risk factors. Pigmentary characteristics, red-hair colour phenotype and fair skin are risk factors. Phenotypic risk factors are likely to be genetically determined. Two high-risk melanoma susceptibility genes have been identified, CDKN2A and CDK4. Smoking, stress, oral contraceptives and pregnancy are not involved in the carcinogenesis of malignant melanoma. There was a good correlation with the results from our literature search and the current advice from The Norwegian Cancer Society. Knowledge and understanding about the different risk factors and their interactions is important for developing prevention strategies.

1. Innledning

I løpet av de siste tiårene har det vært en markant økning i insidensen av kutane melanomer over hele verden. Forekomsten har økt raskere enn for noen annen kreftform. Det er likevel store forskjeller mellom ulike befolkningsgrupper og land. Økningen har vært størst hos lyse kaukasere, hvor insidensen har økt med 3-7 % hvert år. (ref 2). Australia er det landet i verden med flest nye tilfeller per år, med så mange som 50 per 100000 rapporterte tilfeller blant den kaukasiske befolkningen i Queensland-området. (ref 1) I Europa er den høyeste insidensen rapportert i Skandinavia, hvor det er ca 15 nye tilfeller pr. 100000 pr år. (ref 2)

I Norge blir ca 1000 personer diagnostisert med malignt melanom hvert år, og i overkant av 200 dør av dette årlig. 10 % av dem som blir diagnostisert, har enten regional eller fjernmetastase på diagnosetidspunktet. Flere menn enn kvinner har metastaser når de får diagnosen, dette gjør at menn har en noe dårligere 5-års overlevelse enn kvinner. I Norge er malignt melanom den hyppigste kreftformen blant kvinner i alderen 15-29 år og hos menn i aldersgruppen 30-54 år. (ref 3)

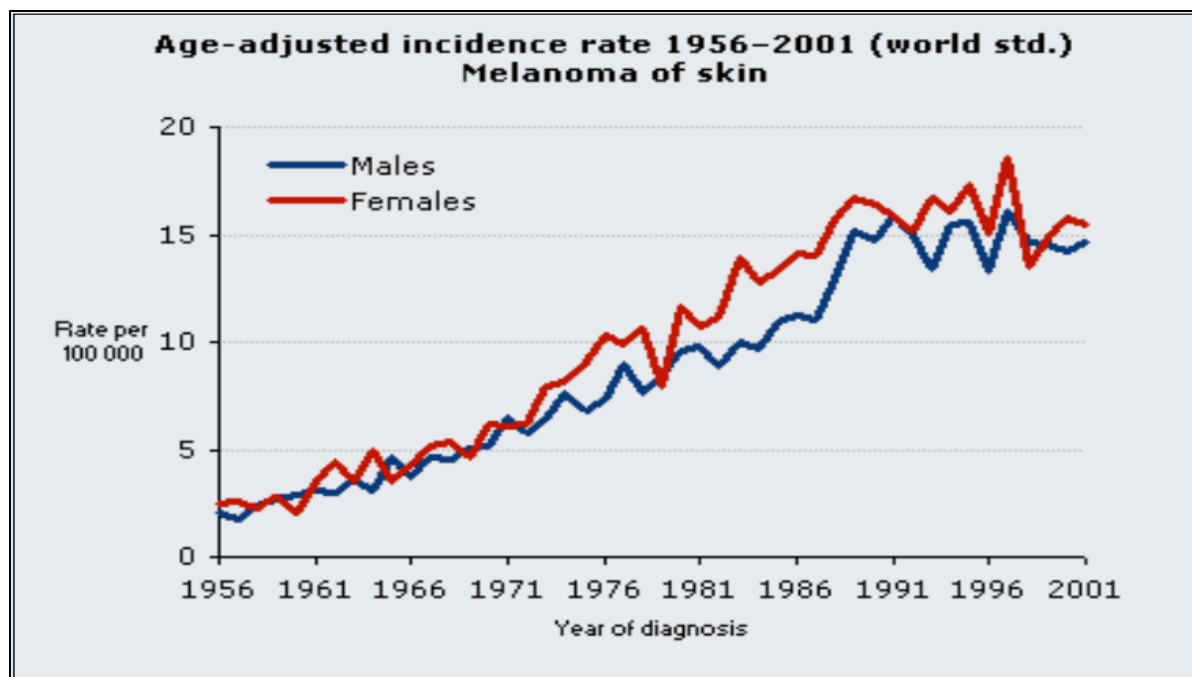


Fig. 1 Insidens av føflekkreft i Norge, siste 50 år. (ref 4)

Hudtumores

Hudtumores inndeles i benigne, premaligne og maligne hudforandringer. Inndelingen er basert på klinikk og histologi.

De fleste voksne mennesker har til enhver tid flere godartede hudtumores. De kan være kosmetisk sjenerende, men bortsett fra det har de fleste hudtumores ingen medisinsk betydning. En lang rekke ulike tilstander kan gå inn under begrepet godartet hudtumor, blant annet ulike typer nevi, hemangiomer, vaskulære malformasjoner, cyster, seborrhøiske keratoser, keloider, fibromer og lipomer. Mange hudtumores har et karakteristisk utseende som diagnosen kan baseres på, men i tvilstilfeller er det nyttig med histologisk undersøkelse. En riktig diagnose er viktig, særlig for å oppdage de tilfeller der det kan være risiko for malignitet.

Premaligne hudtumores er forstadier til kreft. Til denne gruppen hører blant annet solare keratoser, intraepidermale cancere, leukoplakier og lentigo maligna. Over tid kan disse tilstandene utvikle seg i malign retning.

Maligne hudtumores deles inn i 3 hovedgrupper; basalcellecarcinom, plateepitelcellecarcinom og malignt melanom.

Basalcellecarcinom er den vanligste av de maligne hudtumores. Den har utgangspunkt i basalcellelaget i huden (stratum basale). Langvarig soleksponering (UVB) er anslagsvis årsak til 70 % av tilfellene (ref 5), eldre mennesker med utendørs yrker er særlig utsatt. Arsenikk, røntgenstråler og andre faktorer er ansvarlig for de resterende 30 % av tilfellene. Tumor vokser lokalt og blir først invasiv etter flere års vekst. Veksten skjer i form av tumorutløpere under epidermis, og tumorområdet er derfor ofte større enn det kliniske bildet tilsier. Basalcellecarcinom metastaserer ikke. Den vanligste lokalisasjonen er i ansiktet eller på trunkus, særlig på ryggen (soleksponerte områder). Tumor er ofte vokslignende, har en "perlebord" i kanten, og kan ha teleangiektasier og residiverende sentrale ulcerasjoner. Gjennomsnittsalderen ved første tumor er 65 år, og 30 % av pasientene får multiple

tumores. Diagnosen stilles på klinisk og histologisk bilde. Det histologiske bildet er spesifikt, og biopsi bør alltid tas. De vanligste behandlingsformene er kirurgi med eksisjon, curettage og i økende grad behandles nå basalcelletumores med fotodynamisk behandling, kjent som PDT, (photodynamic therapy).

Plateepitelcellecarcinom er hudkreft med utgangspunkt i keratindannede epidermale celler. Kreften begynner intraepidermalt (cancer in situ), men kan bli invasiv og metastasere. Metastasering skjer til regionale lymfeknuter og andre organer.

Avhengig av tumortype varierer tendensen til metastasering mellom 0 og 50 %.

Klinisk sees ofte først en nodulær tumor. Denne er hurtigvoksende og i begynnelsen ofte velavgrenset. Sentralt kan det sees tumorhenfall med kraterdannelse. Fargen er ofte brungul, og tumor kan ha en tendens til å ulcerere. Vanligvis er den smertefri, men den kan også være trykkømt. Man antar at årsaken til plateepitelcellecarcinom er den kumulative UV-dosen en person har mottatt gjennom livet. (ref 5) Derfor er eldre mennesker som har jobbet utendørs, særlig utsatt. Tumor finnes som oftest på solskadet hud i ansikt, på underleppe, hodebunn eller på håndryggen. Mennesker med en lys hudtype som lett blir solbrent, er mest utsatt. Røntgenstråling og PUVA-behandling er andre risikofaktorer. Diagnosen stilles histologisk. Behandlingen er kirurgisk eksisjon eller røntgenstråling. Prognosen er avhengig av lokalisasjon, tumorstørrelse og type. Plateepitelcarcinom i tunge, vulva og penis har dårlig prognose.

Maligne melanomer:

Kutane maligne melanomer utgjør omtrent 5 % av alle hudkrefttyper og 1 % av alle maligne tumores. (ref 1)

Maligne melanomer er ondartede tumores som utvikles fra melanocytter.

Melanocytene er ansvarlig for pigmentering av huden hos mennesker, og man finner disse cellene i epidermis og i hårfolliklene. Dermed finnes maligne melanomer i alle hudområder, i øyet, CNS, luftveier, GI-tractus og i genitouretral tractus. I epidermis

er forekomsten av melanocytter størst i de mest pigmenterte hudområdene slik som i ansikt og på kjønnsorganene. Melanocytterne utvikles fra crista neuralis og migrerer derfra til epidermis som melanoblaster. De finnes i epidermis fra uke 11 i fosterets utvikling. Postnatalt opprettholdes antall melanocytter utelukkende av mitoser i allerede eksisterende celler. Med alderen synker antallet epidermale melanocytter. Melanocytterne er normalt lokalisert i basallaget av epidermis, men alltid på den epidermale siden av basalmembranen. Melanocytterne sender ut dendritter som er i kontakt med keratocytter i både basale og mer overfladiske lag av huden. Melanocytten og de keratocytter den har kontakt med kalles en epidermal melaninenhet. (ref 6)

Maligne melanomer kan inndeles i 4 undergrupper:

Lentigo Malignt Melanom, eller LMM: Denne undergruppen utgjør 4-15 % av alle maligne melanomer. Disse sees særlig på soleksponert hud, typisk lokalisasjon er hode, nakke og oversiden av hendene. Tumor sees oftere hos kvinner enn menn, og 75 % av pasientene som diagnostiseres med lentigo malignt melanom er over 60 år. Dette er den minst aggressive formen for malignt melanom. Forstadiet til LMM, Lentigo Maligna, vokser vanligvis sakte som en pigmentert makel før den blir invasiv. Lentigo Maligna er assosiert histologisk med en proliferasjon av atypiske melanocytter langs overgangen mellom dermis og epidermis, men det er ikke invasjon gjennom basalmembranen. Man regner med at et sted mellom 5 og 30 % utvikler seg i malign retning. Lentigo Maligna har en uklar avgrensning og variasjon i pigmenteringen. Dersom det forekommer hevelse i lesjonen, indikerer dette at den kan ha blitt invasiv.



Fig. 2 Bilde av *lentigo maligna* (ref 7)

Overfladisk Spredende Melanom: Dette er den vanligste formen for melanom og utgjør ca. 70 %. Denne typen er hovedsaklig ansvarlig for den økende insidensen av malignt melanom man har sett de siste tiårene. De sees oftest på ryggen hos menn og på rygg og legger hos kvinner. Lesjonen har først en radial vekstfase. Denne vekstfasen har vært observert til å kunne vare opp til 12 år. Den radiale vekstfasen karakteriseres av en inflammatorisk respons som fører til epidermal hyperplasi og dermed hevelse. Fargen varierer fra rosa til brun. Den vertikale vekstfasen er raskere og har større malignitetspotensiale. Tendensen til metastasering synes å være tett knyttet til tykkelsen på lesjonen, hvor tykke tumores lettere metastaserer. Lesjonen blir i denne fasen nodulær, fargen forandres og kan variere fra rød til hvit eller blå.



Fig. 3 Hud med overfladisk spredende melanom som er blitt invasiv (ref 8)

Nodulært Melanom: Utgjør 12-30 % av alle maligne melanomer og er den mest aggressive formen. Den er vanligere hos menn enn kvinner og oppstår ofte de novo. Nodulære melanomer har kun en vertikal vekstfase og utvikles forholdsvis raskt. Lesjonen er papuløs eller nodulær, og den er ofte forholdsvis symmetrisk. Den er karakteristisk blåsvart og har en tendens til å ulcerere eller blø.



Fig. 4 Ulcerert nodulært melanom under hælen (ref 8)

Akrolentiginøst melanom: Disse utgjør 2-8 % av alle maligne melanomer hos kaukasiere, men er den hyppigste formen for maligne melanomer hos asiater og folk av afrikansk opprinnelse. Akrolentiginøse melanomer har en langsom, radial vekstfase, hvor man finner en ujevnt pigmentert makel med uskarp avgrensning. Deretter kan den gå over i en rask vertikal vekstfase hvor det dannes en nodul. Dette er igjen assosiert med høyere risiko for metastasering, og dårlig prognose. De akrolentiginøse melanomene finnes ofte i håndflatene, under fotsålene og på overflaten av slimhinner. Det er også denne typen melanom man finner subunguvalt. På grunn av denne lokaliseringen oppdages gjerne disse senere enn andre melanomer.



Fig. 5 Akrolentiginøst melanom på fot (ref 7)

Stadieinndeling:

The American Joint Committee on Cancer (AJCC) spiller en viktig rolle når det gjelder stadieinndeling av malignt melanom. De baserer seg på TNM-klassifikasjonen der T beskriver utbredelsen av primærtumor, N beskriver graden av regional lymfeknutemetastase og M beskriver graden av fjernmetastaser. Dette

inndelingsystemet har flere ganger blitt revidert, ettersom ny kunnskap og informasjon har blitt tilgjengelig. Den seneste utgaven er fra 2002. I denne utgaven inkluderes blant annet resultat av biopsi av vaktpostlymfeknute (sentinel lymph node biopsy, SLNB), som har vist seg å være en viktig prognostisk faktor. (ref 9) En vaktpostlymfeknute defineres som den første lymfeknuten som mottar lymfedrenasje fra en tumor.

I henhold til den nyeste utgaven av AJCC-stadieinndelingen er nå T basert på de to viktigste prognostiske faktorene for primærtumoren; Breslows tykkelse (tumortykkelse målt i mm fra stratum granulosum til dypeste del av tumor) og histologiske/ kliniske tegn på ulcerasjon. Av disse er Breslows tykkelse viktigst med hensyn til prognose (ref 9).

N, som beskriver graden av regional lymfeknute-affeksjon, er basert på to prognostiske forhold; 1) antall regionale lymfeknuter med metastaser og 2) grad av tumor-invasjon i affiserte lymfeknuter. Av disse er antallet lymfeknuter med metastase viktigst med hensyn til prognose. Graden av tumor-invasjon i affiserte lymfeknuter deles inn i mikroskopisk og makroskopisk affeksjon. Mikroskopisk affeksjon er kun påvisbart histologisk, mens makroskopisk affeksjon også kan palperes eller fremstilles ved billedteknikker. Intralymfatiske metastaser, inkludert in-transit og /eller satelittmetastaser rundt primærtumor inngår også i N-klassifikasjonen, fordi de har samme prognose som regional lymfeknuteaffeksjon. Som nevnt er SLNB nå akseptert som den mest spesifikke og skånsomme måten å få nøyaktig informasjon om eventuell patologi i regionale lymfeknuter. Sett under ett, er tilstanden i de regionale lymfeknutene den viktigste prognostiske faktoren for overlevelse hos pasienter med malignt melanom.

M-klassifikasjonen er basert på to viktige prognostiske faktorer; 1) anatomisk lokalisasjon av fjernmetastase og 2) Serum laktat dehydrogenase (LDH)-nivå. (ref 9) Flere studier har vist at høye serum LDH- verdier er en uavhengig prognostisk faktor hos pasienter med malignt melanom. (ref 10).

Tabell 1 TNM-stadieinndeling ved malignt melanom i hud i henhold til American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Stadium	Beskrivelse
---------	-------------

T -stadium

Tis	In situ
-----	---------

T1	≤ 1 mm tykkelse
----	-----------------

T2	1,01 - 2,0 mm tykkelse
----	------------------------

T3	2,01 - 4,0 mm tykkelse
----	------------------------

T4	> 4 mm tykkelse
----	-----------------

T -ulcerasjon

Ta	Ingen ulcerasjon
----	------------------

Tb	Ulcerasjon
----	------------

N-stadium

N1	En metastatisk lymfeknute
----	---------------------------

N2	2 - 3 knuter, eller in transit/satellittmetastaser uten knuter
----	--

N3	Minst fire knuter eller in transit/satellitt med knuter
----	---

N a	Mikrometastaser eller klinisk okkulte metastaser
-----	--

Nb	Makrometastaser eller klinisk eller radiologiske metastaser bekreftet med histologi
----	---

Nc	Satellitt- eller in transit-metastaser
----	--

Metastaser

M1a	Hud, bløtvev, fjerne lymfeknuter
-----	----------------------------------

M1b	Lunge
-----	-------

M1c	Viscera eller andre med LD-økning
-----	-----------------------------------

Tabell 1 TNM-stadieinndeling ved malignt melanom i henhold til AJCC (ref 11)

Diagnostikk og behandling:

De fleste maligne melanomer diagnostiseres i Norge av allmennpraktiker (ref 11). Diagnose kan stilles ved eksisjon med 2-5 mm fri rand til tumor. Undersøkelse av regional glandelsvulst bør utføres før eksisjon, da eksisjon per se kan gi inflammasjon og forstørrede lymfeknuter. (ref 11) Eksisjonsmarginer for invasivt melanom bestemmes på grunnlag av Breslows tykkelse. Marginene måles klinisk før kirurgi, og det er anbefalt å ta kosmetiske og funksjonelle hensyn. Anbefalte marginer for reeksisjon varierer, se tabell. For at arret skal bli penest mulig, blir det oftest lagt et såkalt båtsnitt. (ref 12) I noen tilfeller kan det være aktuelt med fri hudtransplantasjon. Det kan også være aktuelt med såkalt dreielapp-operasjon, der man forskyver huden i området rundt svulsten. (ref 12). Ved melanom i neglsengen anbefales amputasjon av aktuelle finger eller tå proksimalt for distale interfalangealledd. (ref 11).

Tabell 2 Anbefalte eksisjonsmarginer for primært malignt melanom i hud				
Tumortykkelse	Eksisjonsmarginer			
	Storbritannia	WHO	Australia	Norge
In situ	2 - 5 mm	5 mm	5 mm	5 mm
< 1 mm	1 cm	1 cm	1 cm	1 cm
1 - 2 mm	1 - 2 cm	1 cm ¹	1 cm	2 - 1 cm
2,1 - 4 mm	2 - 3 cm	2 cm	1 cm	2 cm
> 4mm	2 - 3 cm	2 cm	2 cm	2 - 3 cm
¹ Ved tumortykkelse > 1,5 mm anbefales 2 cm				

Tabell 2 Anbefalte eksisjonsmarginer for primært malignt melanom i hud. (ref 11)

Av melanommetastaser er ca to tredeler lokalregionale, og en tredel fjernmetastaser. Ved påvisning av metastase i vaktpostlymfeknuten, fjernes alle lymfeknuter i regionen, et såkalt komplett lymfeknutetoilett. (ref 11, 12) Pasienter med fjernmetastaser henvises til onkologisk senter, og i utvalgte tilfeller benyttes kirurgi og stråling (ref 11). Standard kjemoterapi i Norge er monoterapi med dakarbazin, men responsen er lav, og kun 15-20 % får objektiv remisjon. (ref 11). Risikoen for tilbakefall er stor, og det er ingen påvist økt overlevelse. Per i dag har ingen adjuvant

behandling ved malignt melanom sikker dokumentert effekt. (ref 11) I enkelte land er høydose interferon innført som standardbehandling. De fleste kreftavdelingene i Norge deltar for tiden i en nordisk multisenterstudie som kan bidra til en avklaring om interferon som adjuvant behandling.

Etiologi:

Kutane maligne melanomer er et eksempel på multifaktoriell sykdom hvor både genetisk predisposisjon og miljøfaktorer spiller en rolle. Risikoen for utvikling av malignt melanom er relatert til følgende faktorer:

- UVA og UVB eksponering, særlig solforbrenning i ung alder.
- Etnisk opprinnelse
- Antall føflekker
- Kongenitale føflekker
- Kjønn
- Alder
- Tidligere sykehistorie med malignt melanom
- Familiær belastning
- Genetikk
- Transplantasjon og immunsuppresjon

Målet med vår oppgave, er å undersøke hvilke risikofaktorer som er viktige i utvikling av maligne melanomer, og på bakgrunn av dette få en forståelse av den kraftige økningen i insidens gjennom de siste 50 år i Norden. Vi vil også diskutere risikofaktorene i forhold til råd og informasjon Den Norske Kreftforening gir på dette feltet.

2. Materiale og metode

Vi har valgt å gjøre en litteraturstudie for å få belyst vår problemstilling. For å kunne gjøre litteratursøk på en god måte har vi begge deltatt på søkekurs i bruk av Medline og Pubmed arrangert av Bibliotek for medisin og helsefag ved Rikshospitalet. Disse databasene er slik vi ser det, velegnet for å innhente den type data vi trenger i denne oppgaven.

Medline er den største og mest brukte databasen innen biomedisin. Den inneholder referanser fra 1966 og frem til idag, med ny oppdatering hver uke. Inneholdet er ganske bredt med artikler fra odontologi, sykepleie og veterinærmedisin, men hovedfokus ligger på biomedisin og klinisk medisin. (ref 13)

Pubmed gir gratis tilgang til en rekke databaser, og inneholder hele Medline samt Oldmedline, som ble opprettet i 1953. Pubmed oppdateres daglig, og referansedata finnes gjerne før et tidsskrift er publisert. Medline og Pubmed produseres av National Library of Medicine (NLM). (ref 13)

Vi har brukt både Medline og Pubmed i våre litteratursøk, men har oftest valgt å bruke Pubmed da vi synes denne databasen er enkel og oversiktlig å bruke. Dessuten omfatter Pubmed alle artiklene som ligger i Medline.

I startfasen av oppgaven brukte vi søkeordene ”risk factors” AND ”malignant melanoma”. Vi valgte også å avgrense søket ved å søke spesielt etter oversiktsartikler.

De første litteratursøkene gjorde vi for å få en oversikt over utviklingen i antall publiserte artikler om emnet. Vi gjorde da søk for hvert 10. år fra 1950 frem til 2004.

Deretter begrenset vi søket fra 1995 til 2005, fremdeles med samme søkeord. Vi har valgt å tidsavgrense søket for å få en mest mulig oppdatert oversikt over risikofaktorene ved malignt melanom.

Videre utvelgelse av artikler har blitt gjort på bakgrunn av gjennomgang av abstractene. Vi har valgt å lese alle abstracts som har foreligget på engelsk, og deretter valgt ut interessante artikler for vår oppgave på bakgrunn av relevans for problemstilling, samt kritisk vurdering av materiale og metode i artiklene. Begrensninger i forhold til hvilke artikler vi har valgt å ta med, skyldes også til en viss grad tilgang i forhold til hvilke tidsskrifter Biblioteket abonnerer på.

Etter å ha lest disse oversiktsartiklene har vi ønsket å finne artikler om de enkelte risikofaktorer. Vi har her brukt søkeordet "malignant melanoma" kombinert med "UVA", "UVB", "Genetics", "Immunosuppression", "Naevus", "Transplantation". Disse artiklene ble også valgt ut etter relevans og kritisk vurdering. Samtidig har vi lagt vekt på at de ikke skal være for snevre da vi ønsker å belyse temaet fra ulike sider og skaffe en best mulig oversikt. Det har derfor også vært viktig å finne litteratur som belyser risikofaktorene fra ulike synsvinkler. Dette har særlig vært viktig i forhold til UV-stråling.

I innledningen har vi brukt lærebøker i dermatologi, patologi og onkologi. Vi regner med at fakta om hudtumores, inndeling osv. er veletablert kunnskap, og vår prosjektoppgave skal ikke diskutere disse temaene videre. Når det gjelder stadieinndeling, har vi gjort søk i Pubmed med søkeordet "AJCC" og "malignant melanoma" AND "staging" for å få oppdatert informasjon, da dette stadig revideres.

Vi har også tatt kontakt med Den Norske Kreftforeningen og fått tilsendt brosjyremateriell de bruker som informasjon til pasienter, pårørende og som allmenn opplysning og forebygging.

Søkebasene Medline og Pubmed er velegnet til å finne litteratur om årsak/etiologi samt risiko i en frisk populasjon. Cochrane er en anerkjent database som også kan være nyttig for å finne litteratur om etiologi, men denne databasen er bedre for å finne randomiserte kontrollerte studier. Antallet artikler vi har funnet gjennom Medline og Pubmed, har tilfredsstilt behovet i denne oppgaven. For å få en fullstendig oversikt burde også artikler fra tidsskrifter som man må betale abonnement for også vært

gjennomgått, men vi har ansett at dette ikke har vært nødvendig i en oppgave på dette nivå.

3. Resultater

Insidensen av malignt melanom er doblet de siste 20 år, og i tråd med økningen av forekomst ser man en stor økning i antall publiserte artikler om dette emnet. Søk i PubMed, med søkeordene ”malignant melanoma” og ”risk factors” fra perioden 1950 til 2004, illustrerer dette.

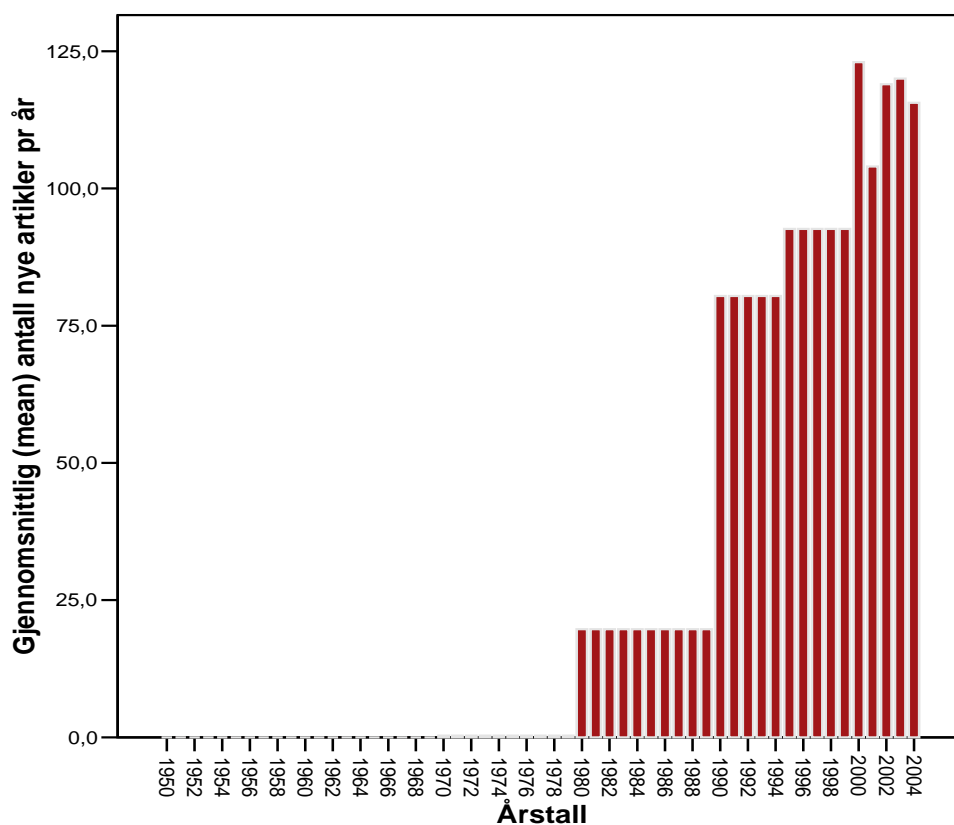


Fig 6 Grafisk fremstilling av antall artikler som ble funnet i søk i PubMed ved bruk av søkeordene ”malignant melanoma” og ”risk factors”. Søket ble gjort for hvert 10. år fra 1950 til 1990. Deretter hvert 5.år frem til år 2000, og så hvert år frem til 2004. I perioden 1950-1980 ble ingen artikler funnet med disse søkekriteriene.

Soleksponering

I løpet av de siste 10 årene har det vært en markant økning i insidensen av malignt melanom. Dette har hovedsakelig vært blant den kaukasiske befolkningen, og det har blitt gjort en rekke epidemiologiske studier for å kartlegge mulige årsaker. Det virker som kutant malignt melanom er en kreftform med multifaktoriell etiologi, og man har tidlig blitt oppmerksom på betydningen av UV-eksponering. Soling har lenge vært satt i sammenheng med utvikling av hudkreft. Det er nå internasjonal enighet om at UV-stråling er en viktig årsak til hudkreft; dette gjelder både basalcellecarcinom, plateepitelcarcinom og malignt melanom. Plateepitelcarcinom er assosiert med kumulativ soleksponering, mens basalcellecarcinom viser seg å være mer avhengig av periodevis soleksponering. (ref 14) Når det gjelder malignt melanom, har denne kreftformen en lavere insidens enn de andre hudkreftformene, men er ansvarlig for de fleste dødsfallene. Den rammer også yngre deler av befolkningen.

UV-stråling

Epidemiologiske studier har lenge vist en sammenheng mellom det å bli eksponert for sollys og utvikling av maligne melanomer. I 1991 vedtok "the Consensus Development Conference on Sunlight, Ultraviolet Radiation and the Skin" at den eneste eksogene kausale faktor for utvikling av kutane melanomer i den kaukasiske befolkning er soleksponering. Det samme har "International Association for Research on Cancer" konkludert med. (ref 15) Men den direkte mekanismen mellom sollys og maligne melanomer er fremdeles omdiskutert.

Sollys består av ulike bestanddeler, og det er altså UV-bestanddelen i sollys som ansees som viktig i utvikling av all hudkreft. Man har likevel ikke bevis for at ikke også andre bestanddeler i sollys kan bidra i utviklingen av maligne melanomer. (ref 1) UV-stråler kan deles inn i UVA, UVB og UVC. UVA er 320-400 nanometer, UVB er 290-320 nanometer, mens UVC, som er under 290 nanometer, ikke når jordoverflaten.

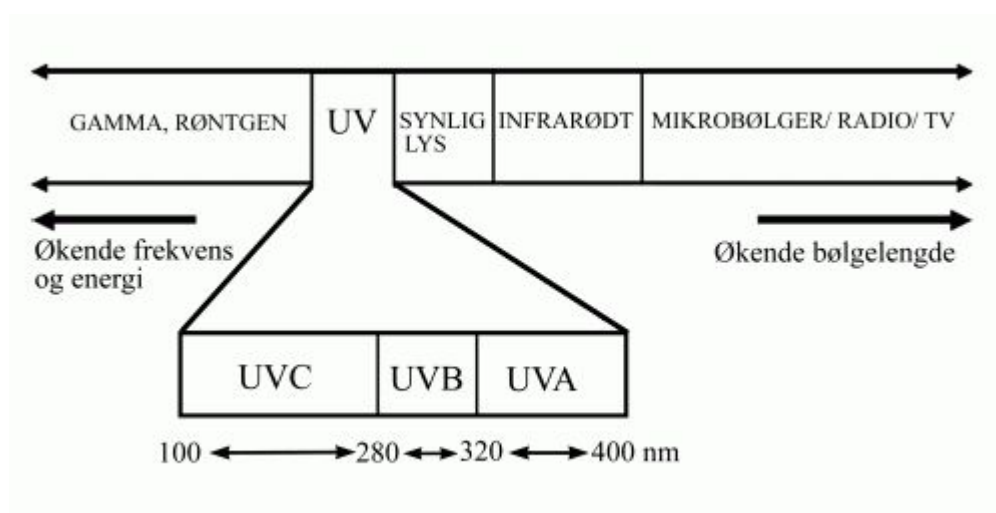


Fig 7 Inndelingen av det elektromagnetiske spektrum (illustrasjon fra UVnett.no)

UVB utgjør bare 0,5-3 % av strålingen som når jorden, resten absorberes av ozonlaget, men er hovedsakelig ansvarlig for både akutt og kronisk skade på huden. (ref 16) Ozonlaget er transparent for UVA-stråling. Det har vært uenighet om UVA eller UVB har ført til hudskader og hudkreft, eller om det er forholdet mellom UVA og UVB-stråling som har vært en viktig etiologisk faktor i utviklingen av hudkreft. (ref 17) Man tenker seg at UV-stråler kan gi hudkreft via to mekanismer. Den ene er mutasjon i viktige regulatoriske gener som p53, den andre mekanismen er immunsuppresjon. (ref 3) UVB-fotonene har en høyere energi enn de langt vanligere UVA-fotonene. UVB fører til melanogenese dersom dosen er tilstrekkelig til å gi rødme i huden, og man har til nå ansett UVB som adskillig mer carcinogent enn UVA. (ref 5)

UVB absorberes direkte, og fører i seg selv til skade av epidermalt DNA. Skaden fører til mutasjoner, og disse kan som sagt ramme viktige regulatoriske genområder i DNA. UVB-induserte mutasjoner i den normale epidermis fører til en fotoprotektiv epidermal respons som induserer syntese og frigjøring av melanin fra melanocytene samt DNA-reparasjon. Dette reduserer penetransen av UV-strålingen til basale lag av epidermis og melanocytene. Man ser også en proliferasjon av keratocytene. Dette skjer i løpet av noen dager opp mot uker og gir en fortykkelse av stratum corneum. Denne økningen av tykkelsen fører både til at UV-strålene spres og at de vanskeligere når ned i de basale lag av huden. (ref 17)

UVA fører i langt mindre grad til mutasjoner, men kan gi mutasjoner i DNA ved at det gjennom frie radikaler medierer oksidativ skade på guanin basene. (ref 3, 17) Dersom huden bare utsettes for UVA i samme dose som finnes i sollys, vil ikke stratum corneum reagere med å bli fortykket i samme grad som ved eksponering for UVB-stråling. Det vil også syntetiseres relativt lite melanin, og pigmenteringen blir dermed også relativt svak. (ref 17)

Lenge ble det antatt at UVB var den viktigste årsaken til maligne melanomer, ettersom UVB-stråler klassisk fører til erytem og ødem ved solforbrenning, videre påviste man at UVB kunne gi typiske mutasjoner i DNA. (ref 17) UVB er 1000 ganger mer effektiv enn UVA til å gi solforbrenning. (ref 18) Den direkte sammenhengen mellom stråling og melanomer er til nå ikke klarlagt. Studier vektlegger betydningen av UVA og UVB ulikt som en direkte årsak til DNA-skade, og dermed utvikling av maligne melanomer, og det er uenighet i litteraturen om det er UVA eller UVB som er viktig i carcinogenesen. (ref 19)

I et dyreforsøk med transgene mus fra 2004 bestrålte De Fabo og hans kollegaer mus med lyskilder med ulike bølgelengder. Det var noen grupper mus som ble bestrålt med UVA, noen med UVB og videre var det grupper som ble bestrålt med ulike sammensetninger av UVA og UVB. I denne studien konkluderer forskerne med at det bare er UVB som fører til utvikling av maligne melanomer. (ref 19)

I den senere tid har det vært en økende interesse rundt UVAs rolle i utviklingen av maligne melanomer. Mellom 90 og 95 % av UV-strålingen som når jordoverflaten er UVA, mens UVB bare utgjør 5-10 %. UVA-strålene når også dypere ned i huden enn UVB, halvparten av dosen UVA vil nå melanocytene, mens bare 10-15 % av UVB-strålingen vil nå så dypt i huden. (ref 18) UVA fører til en umiddelbar pigmentering som bare varer i et par minutter etter eksponering, og også en mer persisterende økning i pigmentering som varer opptil et par timer etter eksponering for UVA. (ref 18) Denne pigmenteringen er vanskelig å observere hos dem med en lys hudtype, men forårsaker like fullt mutasjoner i DNA. Mutasjonene skyldes UVA-indusert dannelse av frie oksygenradikaler som fører til skade på nukleære baser. (ref 18).

I 1922 ble den første solkremen utviklet. Denne skulle beskytte hovedsakelig mot UVB. Til tross for at det har blitt stadig vanligere å bruke solkrem, kan man observere en jevn økning av forekomsten av malignt melanom. (ref 17)

Garland, Garland og Gorham satte frem en hypotese om at økningen av føflekkreft, til tross for bruk av solfaktor, skyldes at solkremer beskytter huden mot UVB-bestråling, og i liten grad mot UVA-eksponering. (ref 17, 18) Man får dermed en forlenget eksponering for UVA-stråler, ettersom tiden i solen øker når man beskytter seg med solfaktor. Dette peker i retning av at UVA er viktig for utviklingen av malignt melanom.

Det er også gjort en del forskning innen basalfagene for å kartlegge betydningen av UVA som risikofaktor for føflekkreft. Wenczel et al. utførte et forsøk med humane melanocytter, for å kartlegge typen skade UVA fører til, og om dette kan være med på å forklare utviklingen av maligne melanomer. De viste at pheomelanin og melanin reagerte på UVA-eksponering, og at UVA-bestrålingen førte til brudd på DNA. (ref 18) Også andre studier har vært gjort på både humane celler og cellelinjer hentet fra forsøksdyr. Kvam og Tyrell viste at mesteparten av oksidativ skade på DNA-basene i humane fibroblaster, skyldtes UVA. Marrot et al påviste DNA-brudd i kjernene på humane melanocytter etter bestråling med UVA. I sin studie antyder de at melanin som utsettes for UVA-stråling, øker risikoen for DNA-skade betydelig. Marrot fant også en økt p53 ekspresjon i de UVA-bestrålte cellene. Dette ble tolket som tegn på DNA-skade. (ref 18)

Det har videre vært gjort dyreforsøk for å kartlegge UVAs rolle i utviklingen av føflekkreft. Setlow et al viste at maligne melanomer oppstod hos fisken *Xiphophorus* etter at man utsatte disse for UVA-stråling. Forfatterene av denne artikkelen antyder at dersom resultatene av denne studien er overførbar i forhold til utvikling av føflekkreft hos mennesker, vil 90 % av sollysets rolle i melanomutvikling skyldes UVA-komponenten i solstrålene. (ref 18) Det har også vært forsøk med punggrotter, utført av Ley. Pungrottene ble eksponert for stråling i UVA-spekteret tre timer i uken. Her påviste man forstadier til melanom hos 22 % av forsøksdyrene.

Enkelte studier peker også på at det kan være en synergistisk effekt mellom UVA og UVB, og at det ikke kun er UVA eller UVB som leder til føflekkreft. Zhang og Rosdahl har sett nærmere på de molekulære mekanismene bak utvikling av maligne melanomer. De peker på at forandringer i cellulære proteiner som er viktige for proliferasjon, som p73, Nup88, Id1 og p27, har vært ansett viktige for melanomutvikling. (ref 20) I deres studie har humane hudceller blitt bestrålt med henholdsvis UVA og UVB. Deretter så de på ekspresjon av de overnevnte cellulære proteiner i hudcellene, som enten hadde blitt utsatt for UVA eller UVB-bestråling. Deres data tyder på at cellene som ble utsatt for UVA fikk en økt ekspresjon av de cellulære proteinene som er viktige for vekst, p73 og Nup88. Cellene som ble bestrålt med UVB, fikk en overekspressjon av proteiner som er viktige for proliferasjon. Zhang og Rosdahl konkluderer her med at UVA og UVB kan spille ulike roller, men at begge er viktige i carcinogenesisen av maligne melanomer. De peker på at en viktig strategi for å forebygge føflekkreft, er å beskytte seg mot både UVA og UVB. (ref 20)

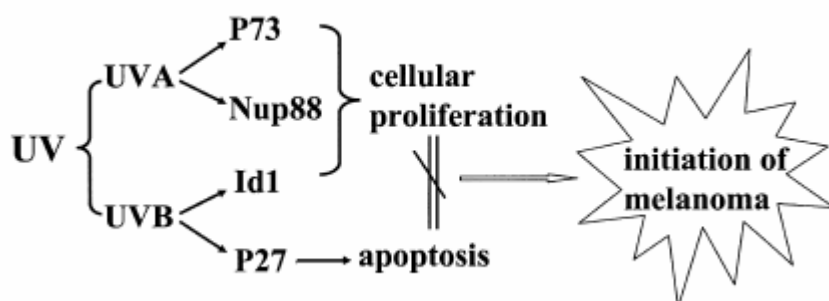


Fig 8 Figuren viser hvordan UVA og UVB induserer ulik intracellulær proteinekspressjon i humane melanocytter. UVA induserer en overekspressjon av p73

og Nup88-proteiner. UVB fører til en overekspressjon av Id1 og p27-proteiner. Økte nivåer av p73, Nup88 og Id1 resulterer i proliferasjon av celler. Høye nivåer av p27 kan føre til apoptose. Ubalanse mellom proliferasjon og apoptose fører til utvikling av melanom. (ref 20)

Mengden av soleksponering og, som tidligere diskutert, dose UVB, ble lenge ansett som å ha en direkte sammenheng med utvikling av kutant malignt melanom. I USA fant man økende insidens jo nærmere man kom ekvator, men den postulerte sammenhengen mellom akkumulert mengde solstråling og kreftutvikling kunne ikke overføres til Europa, der man fant en mye høyere insidens av malignt melanom i Nord-Europa sammenlignet med områdene lenger syd, rundt Middelhavet. (ref 17) Garland, Garland og Gorham mener at den globale variasjon av UVA, kan forklare den globale variasjon av maligne melanomer, når man også trekker inn hudtype i forklaringsmodellen. (ref 17) De har i en studie sett på distribusjonen av UVA og UVB ulike steder, og sammenholdt disse funnene med føflekkreftforekomst i disse landene. De peker på at ratioen UVA/UVB er mye større ved arktiske breddegrader, og da de anser UVA som den viktigste risikofaktoren for melanomutvikling, kan dette forklare den høye insidensen som er observert ved nordlige breddegrader.

Videre har det vært gjort studier blant arbeidere som hovedsakelig jobber utendørs, og dermed blir utsatt for større mengder UV-stråling enn den gjennomsnittlige befolkning. I disse studiene har man noe overraskende funnet at det i denne gruppen er lavere forekomst av kutane maligne melanomer sammenlignet med resten av befolkningen. (ref 17)

Når det gjelder utviklingen av maligne melanomer, virker det som soleksponering, og særlig episoder med forbrenning i barndommen, kan være en viktig risikofaktor. Litteraturen har ikke vært like tydelig på at solforbrenning i voksen alder kan være en risikofaktor. (ref 1, 3, 16) En nyere metaanalyse som har tatt for seg 29 case-controlstudier, viser at solforbrenning på et hvilket som helst tidspunkt i livet, det være seg som barn, ungdom eller voksen, dobler risikoen for melanomutvikling. (Elwood and Jopson) (ref 21)

En annen studie, utført av Whiteman et al. i 2001, konkluderer med at eksponeringen for sollys i barndommen er en meget viktig risikofaktor for utvikling av maligne melanomer, men at eksponeringen i voksen alder er like viktig. Fears et al, peker på at man før fylte tyve tilbringer mer tid utendørs enn man gjør når man blir eldre. I denne studien finner man hos individene i studien, at 80-åringene hadde tilbragt over halvparten av av deres kumulative timer utendørs før de fylte 20 år. (ref 21) Gandini et al. peker på solforbrenning som en viktig risikofaktor for føflekkreft. I deres metaanalyse finner de at episoder med solforbrenning i barndommen har en noe høyere relativ risiko, sammenlignet med solforbrenning i voksen alder. (ref 15)

Det er nå bred enighet om at intermitterende soleksponering kan settes i sammenheng med økt risiko for melanomutvikling. (ref 2, 15, 17) En metaanalyse av 57 artikler gjennomført av Gandini et al. viser at periodevis soling er assosiert med en signifikant høyere risiko, enn kronisk soleksponering. (ref 15) Det kan være flere årsaker til dette, men en viktig faktor man må korrigere for i denne gruppen, er hudtype. (ref 15) Ser man på hudtype og forekomst av malignt melanom i grupper som særlig blir utsatt for periodevis soleksponering, vil man finne at det i hovedsak er blant de med lys hudtype man finner økt risiko for melanomutvikling. Det er sannsynlig at risikoen er større i denne gruppen for solforbrenning; de har en lys hudtype, og da man ikke har vært utsatt for sollys på en stund, har huden heller ingen egen naturlig beskyttelse mot solstrålene.

Bruk av solarium

I tråd med skjønnhetsidealet og ønsket om å være brun hele året, har det blitt vanlig å benytte seg av kunstige UV-kilder som solarium. (ref 18) Dette gjelder særlig blant ungdom og unge voksne. (ref 1, 14, 18) Unge jenter og de som har foreldre eller andre voksenmodeller som tar solarium, benytter seg gjerne av solarier selv. (ref 14) Sammenhengen mellom soling og føflekkreft er veletablert, og bruk av solarium har også vært undersøkt som en mulig risikofaktor for maligne melanomer. Tidligere publikasjoner fra 1980-tallet, viser ingen sammenheng mellom bruk av solarium og senere utvikling av maligne melanomer. (ref 14) Dette kan kanskje forklares med at

bruk av solarier var mindre vanlig i dataene disse studiene baserer seg på, enn hva som er tilfellet for nyere data.

Fra begynnelsen av 1990-tallet har stadig flere artikler pekt i retning av at bruk av solarium er en risikofaktor for føflekkreft. (ref 14) I moderne solarier utgjør UVA om lag 100 % av strålingen. Både UVA og UVB har sannsynligvis viktige roller i carcinogenesen av maligne melanomer. Ved å bruke solarium, får man en økt eksponering og dose UVA, og bruk av solarium vil således være en risikofaktor for maligne melanomer. (ref 18) Solarier gir også en intermitterende UV-eksponering. Dette er også en kjent risikofaktor for føflekkreft. (ref 14, 18) I en studie gjennomført i Norge og Sverige fra 2003, der Veierød et al. fulgte 106.379 kvinner i gjennomsnittlig 8,1 år, konkluderes det med at bruk av solarier øker risikoen for føflekkreft. Dette gjelder særlig for kvinner mellom 20-29 år, men det var også en signifikant risikofaktor for de mellom 10 og 39 år. (ref 14)

Solkrem

Garland, Garland, Gorham-hypotesen hevder at UVA og ikke UVB fører til føflekkreft. Forfatterene hevder at til tross for økende utbredelse og bruk av solkrem, har melanominsidensen økt. Dette setter de i sammenheng med at solkremer i hovedsak beskytter mot UVB, og man får dermed en forlenget UVA-eksponering. De anser således at bruk av solkrem gir en falsk beskyttelse, og istedenfor redusert risiko for føflekkreft, blir denne snarere økt. (ref 17)

Huncharek og Kupelnick har gjort en metaanalyse av 11 case-controlstudier for å se på sammenhengen mellom bruk av solkrem og utvikling av malignt melanom. (ref 22) De peker på at flertallet av studiene de har sett på viser at det er en sammenheng mellom solkrembruk og føflekkreft. I sin metaanalyse finner de allikevel ingen assosiasjon, og de konkluderer med at inntil nye data og studier foreligger, som kan bevise en sammenheng, bør man anbefale bruk av solkrem. (ref 22, 23)

Kjønn

I lærebøkene er kjønn nevnt som en risikofaktor for malignt melanom. Artiklene fra våre litteratursøk legger lite vekt på dette. På verdensbasis er insidensen høyere blant kvinner frem til de blir 45-50 år, deretter er den høyere hos menn. Den høyeste insidensen ser man hos eldre menn. (ref 21) Det er også blant menn insidensen øker mest. (ref 21) Solingsmønster kan være med på å forklare hvorfor insidensen er høyere blant yngre kvinner. I en studie fra Texas, fant man at 60 % av jentene i aldersgruppen 16-19 år benyttet seg av solarium. (ref 21) Tilsvarende i Sverige fant man at 17 % av jentene, mot 14 % av guttene hadde brukt solarium en gang i måneden. 14 % av jentene og 27 % av guttene i denne studien opplyste at de aldri hadde benyttet seg av solarium. (ref 14) Unge jenter soler seg mer, har større risiko for å bli solbrent og benytter seg altså oftere av solarier. (ref 21)

Genetikk

Familiære maligne melanomer utgjør mellom 8 og 12 % av alle tilfellene av malignt melanom. (ref 24) Pasienter med en eller flere førstegradsslektninger med malignt melanom, løper derfor en større risiko for selv å få sykdommen. Studier av familier med høy insidens av malignt melanom har pekt i retning av at arvelige mutasjoner i enkelte gener kan disponere for utviklingen av malignt melanom. Av disse er de viktigste definert til nå CDKN2A, CDK4 og enkelte allelvarianter av MC1R.

CDKN2A, lokalisert på kromosom 9, (9p21), ble allerede i 1994 identifisert som et mulig melanom-gen. (ref 25). CDKN2A koder for to ulike tumor-supressor proteiner, p 16 og ARF. Disse virker inn på RB og p53- signalvei, og tap av disse har vist seg å predisponere for utvikling av malignt melanom. (ref 24) Flere studier av familier med opphopning av malignt melanom har vist at ca 20 % av disse familiene har en mutasjon i CDKN2A. Det har også vist seg at frekvensen av CDKN2A- mutasjon øker med 1) antall tilfeller av malignt melanom i familien, 2) tilfeller av multiple melanomer og 3) ung alder ved diagnosetidspunktet. (Yngre enn 50 år). (ref 25). Mutasjon i CDKN2A er kun vist i 0,2-2 % av de sporadiske tilfellene av malignt melanom. (ref 25). Risikoen for utvikling av malignt melanom assosiert med mutasjon i CDKN2A (penetransen), har nylig blitt estimert gjennom en studie av 80 familier med dokumentert mutasjon fra Amerika, Europa og Australia. (Ref 24, 25). Det viste seg da at livstids penetransen (innen 80 års alder) tilsammen var på 67 %, men bare 58 % i Europa, sammenlignet med 91 % i Australia og 76 % i USA (ref 24). Denne geografiske variasjonen faller sammen med populasjonens generelle melanom-insidens i disse regionene, som til en stor grad er påvirket av graden av UV-eksponering. Dette har resultert i en hypotese om større sannsynlighet for CDKN2A-inaktivering i mutasjonsbærere som bor i et område med høy grad av UV-eksponering (Australia) enn hos de som bor i områder med mindre grad av soleksponering (Europa). (ref 24)

CDK4, et onkogen lokalisert på kromosom 12 (12q13), koder for CDK4. CDK4-mutasjoner kan bla føre til CDKN2A- inaktivering, og mutasjon i dette genet er også

assosiert med familiært malignt melanom. Til nå har dog kun 3 melanom-familier testet positivt på denne mutasjonen. (ref 1)

MC1R-genet, lokalisert på kromosom 16 (16q24), koder for MC1R proteinet, en G-protein-koblet reseptor som uttrykkes på epidermale melanocytter. Liganden til denne reseptoren er MSH (melanocyt-stimulerende hormon), og sammen virker disse inn på melaninproduksjonen og dermed pigmenteringsprosessen. Variasjonen i hudpigmentering er relatert til ulik ratio mellom to ulike melanintyper, det rød-gule pheomelanin og det svart-brune eumelanin. Melaninsyntese er en av hudens responser på UV-stråling. Eumelanin har en fotoprotektiv funksjon ved direkte absorpsjon av både UV-fotoner og frie oksygenradikaler. Pheomelanin virker mindre UV-beskyttende, og produserer frie radikaler som respons på UV-stråler. Disse frie oksygenradikalene har cytotoxisk og mutagen virkning, og kan bidra til kreftutvikling i huden. Det er antatt at noen MC1R-varianter har evnen til å virke inn på balansen mellom pheomelanin og eumelanin, og øke mengden pheomelanin i huden. (ref 24) MC1R-genet er et svært polymorft gen i den hvite befolkningen, med over 20 ulike allelvarianter. De ulike allelvariantene er i stor grad ansvarlig for de ulike fenotypene vi har når det kommer til hudtype, hårfarge og evnen til å bli brun ved UV-eksponering. (ref 24, 25). Det har lenge vært kjent at "rødt hår-fenotypen", som kjennetegnes ved rødt hår, blek hud, tendens til fregner og dårlig evne til å bli brun ved soleksponering, er en selvstendig risikofaktor for å få malignt melanom. (ref 24) Tre vanlige varianter av MC1R er assosiert med denne fenotypen. Å bære en av disse variantene har vist en markert nedsatt evne i epidermis til å respondere adekvat på UV-lys, og derfor også antatt større risiko for malignt melanom. (ref 24) I tillegg har studier vist at pasienter med en av disse variantene har økt sensitivitet for UV-indusert cytotoxiskitet. (ref 24). Det har også vist seg at disse genvariantene gir større risiko for malignt melanom også hos pasienter med mørkere hud, uten rødt hår. Dette indikerer at disse genvariantene sannsynligvis har andre, pigment-uavhengige faktorer som virker inn på melanom-risiko. (ref 24). I henhold til denne hypotesen har flere studier vist at disse tre MC1R allelene modifierer malignt melanom-risikoen i familier med opphopning av CDKN2A-mutasjoner. (ref 24, 25) Blant annet viste en Australsk case-kontroll studie at tilstedeværelse av et av disse allelene økte

penetransen av malignt melanom hos CDKN2A-bærere fra 50 % til 84 % og at alderen ved sykdomsdebut sank fra 58 til 37 år i den samme gruppen. En tilsvarende studie utført i Nederland viste en økning i penetransen fra 18 % til 55 % (ref 24, 25).

Antall føflekker og dysplastiske føflekker

En føflekk, eller melanocytisk naevus, er en benign tumor bestående av melanocytter og naevusceller, som produserer det brun-svarte pigmentet i huden. Antall føflekker er antatt å være en viktig risikofaktor for utvikling av malignt melanom. (ref 1, 26, 27, 28) Individuer med fem føflekker på 6 mm i diameter eller mer, har vist seg å ha en tredoblet sjans for utvikling av malignt melanom (ref 27). En tilsvarende risiko er vist for individer med mer enn 50 føflekker på 3 mm eller mer i diameter. (ref 27). Antall føflekker er til en viss grad genetisk bestemt, men det ser ut til at høy grad av soleksponering i ung alder i tillegg til lys fenotype bidrar til å øke antallet. (ref 27).

I tillegg til økt risiko forbundet med benigne, spontant oppståtte føflekker, er det særlig de atypiske eller dysplastiske føflekkene som er forbundet med malignt melanom. Termen "atypisk naevus" brukes ofte noe uspesifikt klinisk om føflekker der man har mistanke om underliggende dysplasi. Derfor har det vært gjort forsøk på å finne enkelte markører som kan si noe om en føflekk er dysplastisk og har potensiale for å utvikle seg i malign retning. Det vanligste er å vurdere føflekken utfra ABCD-regelen, der A står for Asymmetri, B står for Border (på norsk grense), C står for Colour (på norsk farge) og D står for Diameter. Dysplastiske føflekker er typisk asymmetriske, med ujevn form. De har uklar avgrensning mot normal hud. Fargen kan være ujevn og variere fra brun og rødlig til blålig og svart. Diameteren er over 5 mm (ref 12). Dysplastiske føflekker har typisk et makulært område i en del av naevusen, men er uregelmessig i formen og kan ha en sentral opphøyning. (ref 28) De enkelte atypiske føflekkene er ofte ulike hverandre i form, farge og størrelse. (ref 27) I tillegg har disse føflekkene en tendens til å vokse raskt, forandre form og farge og pigmenteres ujevnt. Ulcerasjoner og erythem sees også. Frekvensen av atypiske føflekker i befolkningen er høy, mellom 5 og 15 %. (ref 27). Atypiske føflekker ser ut

til å være både risikofaktor for utvikling av malignt melanom og kan i seg selv være utgangspunktet for melanomet. (ref 27, 28). Tilstedeværelse av en dysplastisk føflekk fordobler sjansen for melanom-utvikling, mens individer med fem dysplastiske føflekker har mer enn ti ganger så høy risiko for utvikling av malignt melanom. (ref 27). I familier med opphopning av malignt melanom ser man særlig en sammenheng med dysplastiske føflekker. (ref 27) Familier med høy forekomst av malignt melanom har ofte ”dysplastisk naevus syndrom”, et syndrom som kjennetegnes av multiple atypiske føflekker som fortsetter å dukke opp gjennom livet. (ref 1, 28).

Tilstedeværelse av dette syndromet er sterkt korrelert til økt risiko for malignt melanom. (ref 1).

I populasjoner som er utsatt for høy grad av UV-eksponering, har man sett at antallet føflekker øker med nærheten til ekvator, hvilket foreslår at soleksponering er viktig for utvikling av føflekker. (ref 26). Likevel er man ikke sikker på hvordan intensiteten og lengden av soleksponering henger sammen med føflekk-utvikling. (ref 1) En hypotese går ut på at UV-stråler kan indusere melanocytter til vekst og neoplastisk forandringer uten videre solpåvirkning hos føflekk-disponerte individer. (ref 28). Derimot vil, i følge samme hypotese, individer med lav tendens til føflekk-utvikling, kreve soleksponering også underveis i melanom-utviklingen i tillegg til initiering. Hos disse individene vil man finne melanomene på soleksponerte kroppssteder og de er oftere assosiert med langvarig soleksponering. (ref 28).

Kongenitale føflekker

Kongenitale føflekker er til stede ved fødselen. Prevalensen i befolkningen er ca 1 %. Det er kontroversielt om det er større risiko for utvikling av malignt melanom ved små, medfødte føflekker. (Under 1,5 cm). (Ref 27, 29) De store, kongenitale føflekkene, "large congenital melanocytic naevus" (LCMN), også kalt "giant congenital naevus" (GCN) eller "badedrakt-naevus" er assosiert med malignt melanom. (ref 27, 29) Disse sees hos færre enn 1 av 20.000 nyfødte. Definisjonen for GCN varierer, men det er vanlig å klassifisere en naevus som GCN hvis den er større enn 20 cm. Klinisk er disse føflekkene ofte uregelmessige i formen, uregelmessig pigmenterte og kan ha nodulære områder og satellitt-lesjoner. Livstidsrisikoen for utvikling av malignt melanom i en LCMN er estimert til ca. 6 % (ref 27). Det ser ut til at risikoen er størst i de første 10 årene av livet. 50 % av de maligne melanomene som oppstår fra LCMN oppstår innen de første 5 årene, og 70 % før puberteten. (ref 29). Det er klinisk enighet om at disse føflekkene bør fjernes profylaktisk tidlig i livet for å hindre malign transformasjon. (ref 29). Likevel er det i dag manglende data som tilsier at eksisjon gir en signifikant mindre sjanse for malignitetsutvikling for pasienten totalt sett. (ref 29).

4. Diskusjon

De siste 20 årene har man i Norge sett en dobling i antall tilfeller av malignt melanom. (ref 4). På verdensbasis er dette den kreftformen som har raskest økende insidens. Hovedsakelig ser man økningen i tilfeller av føflekkreft blant den kaukasiske befolkning. (ref1) Australia er det landet i verden med høyest forekomst. Skandinavia ligger på Europatoppen når det gjelder antall tilfeller av malignt melanom, og i Norge får ca 1000 personer diagnosen årlig. (ref 2, 3)

Rangering av risikofaktorer:

Malignt melanom er en multifaktoriell sykdom, med flere kjente risikofaktorer. Det er interessant å se hvilke risikofaktorer som litteraturen særlig peker på som viktige for utvikling av malignt melanom. På bakgrunn av en slik rangering kan man identifisere grupper som særlig er utsatt for å få føflekkreft. Kunnskap om risikofaktorer er essensielt for å kunne jobbe med forebyggende arbeid for å bremse økningen i forekomsten av malignt melanom. Identifisering og analyse av risikofaktorene og innbyrdes sammenheng kan være med på å forklare den økningen man har sett i føflekkreft, hovedsakelig i den kaukasiske befolkning.

Oversiktsartiklene peker i retning av at UV-stråling er den viktigste miljøfaktoren, og hovedårsak til maligne melanomer. (ref 1, 15, 17, 18, 26) Episoder med solforbrenning og periodevis soling er assosiert med føflekkreft. (ref 15) Litteraturen er noenlunde samstemt om at solforbrenning i barndommen er den mest betydningsfulle risikofaktoren for melanomutvikling.

Hudtype er en viktig risikofaktor, da personer med en lys hudtype, klassisk rødt hår og fregner, lettere vil reagere med solforbrenning når de eksponeres for sollys. Hudtypen og hudtypens reaksjon på soling trekkes frem som den viktigste ”verts faktoren.”

Med bakgrunn i artiklene vi har sett på, blir antall føflekker den neste risikofaktoren i denne rangeringen. Både antall naevi og atypiske, dysplastiske føflekker er assosiert med utvikling av maligne melanomer. (ref 1, 25)

Pasienter med en positiv familiehistorie mht malignt melanom, har en økt risiko for å få føflekkreft. I henhold til artiklene vi har lest, vil vi rangere denne som nummer tre. (ref 1, 21, 25) I noen familier finner man mutasjoner med høy penetrans, som er sterkt assosiert med utvikling av maligne melanomer. (ref 1) I disse "melanomfamiliene" er det særlig en mutasjon i genet CDK2A man har funnet. Denne mutasjonen er ikke funnet hos pasienter med sporadisk forekommende malignt melanom. (ref 1) Man antar at i underkant av 1 % av en befolkning med høy føflekkreftinsidens, som f.eks i Skandinavia, vil teste positivt for genetisk testing av CDK2A. (ref 1)

Immunsuppresjon er en kjent risikofaktor. Oftest vil pasienter og behandlere være klar over at det foreligger en immunsuppresjon, og man vil dermed være klar over muligheten for føflekkreft. Dette blir altså en viktig faktor i begrensede grupper, men for den generelle befolkning, vil dette være en mindre viktig risikofaktor. (ref 30)

I eldre litteratur er røyking, p-pillebruk/ annen østrogenbehandling, graviditet og stress nevnt som risikofaktorer. Nyere studier viser at det ikke er funnet noen sammenheng mellom disse og utvikling av maligne melanomer. (ref 1, 27)

Bruk av solkrem har også blitt assosiert med føflekkreft, og det er gjort flere studier for å se nærmere på dette. Garland, Garland og Gorham har jo som tidligere nevnt funnet en økning i insidensen av maligne melanomer, til tross for at beskyttelse med solfaktor stadig er blitt vanligere å bruke. De mener at bruk av solkrem, som i hovedsak beskytter mot UVB, gir en forlenget eksponering for UVA. Eksponering for UVA er assosiert med malignt melanom. (ref 17) Litteraturen på dette området er motstridende. (ref 1, 21, 22) En metaanalyse utført av Huncharek og Kupelnick konkluderer med at bruk av solkrem ikke er assosiert med føflekkreft, og de konkluderer med at fordi soling er den viktigste faktoren i utvikling av malignt

melanom, er bruk av solkrem rasjonelt for å redusere UV-eksponering, og derved malignt melanom. (ref 21, 22)

Fordi utviklingen av maligne melanomer er multifaktoriell, er det vanskelig å rangere og se på risikofaktorene hver for seg. Hudtype og solforbrenning kan gi en synergistisk effekt i forhold til føflekkreftutvikling. Soling er kjent for å gi et økt antall føflekker, og antall føflekker er igjen assosiert med malignt melanom. (ref 2, 15) Det er allikevel enighet om at UV-stråling er den mest betydningsfulle risikofaktoren. (ref 21) Dette er også viktig å trekke inn i det forebyggende arbeidet, da soling og UV-stråling kanskje er den enkleste risikofaktoren man kan beskytte seg mot, og dermed beskytte seg mot føflekkreft

Soling ansees altså som den viktigste risikofaktoren for utvikling av malignt melanom. (ref 1, 15, 17, 18) Det er uenighet om det er UVA eller UVB som er viktig i carcinogenesisen. Tidligere har forskningen pekt i retning av at UVB er den viktigste risikofaktoren for melanomutvikling. (Ref 18, 19) Nyere forskning vektlegger særlig UVA som en viktig risikofaktor. (ref 17, 18) Det er også antydnet at UVA og UVB kan ha en synergistisk effekt i melanomutviklingen. (ref 20)

Til tross for at soling regnes som den viktigste eksogene faktor for utvikling av malignt melanom, er mekanismene bak solstrålingens rolle mangelfullt forstått. Det er uenighet i litteraturen om hvorvidt det er UVA, UVB eller samspillet mellom disse som er viktig i carcinogenesisen av maligne melanomer. Det synes som nyere forskning peker i retning av at UVA er særlig viktig i utviklingen av føflekkreft. (ref 17, 18) Dette er interessant, og dersom det medfører riktighet, bør det også påvirke anbefalinger i forhold til soling, bruk av solkrem og bruk av solarium. Det er også vist at dose UVA varierer mindre ved forskjellige breddegrader, enn mengde UVB. Ratioen UVA/UVB er altså større jo lenger bort man kommer fra ekvator. (ref 17) Dersom UVA fører til melanomutvikling, vil dette være med på å forklare hvorfor Skandinavia har den høyeste forekomsten av malignt melanom i Europa. Forekomsten av plateepitelcarcinom er større nærmere ekvator, der UVB-eksponeringen er større. (ref 18)

Intermitterende soleksponering er også en risikofaktor for melanomutvikling. (ref 2, 15, 17) En artikkel av Gandini et al. viser at periodevis soling er assosiert med en signifikant høyere risiko for malignt melanom enn kronisk soleksponering. (ref 15) Paradoksalt er det en lavere insidens blant de med utendørsarbeid sammenlignet med innendørsarbeidere. (ref 15, 17) Dette skiller seg fra andre typer hudkreft, der akkumulert UV-dose synes viktig for utviklingen. Litteraturen peker også i retning av at intermitterende soleksponering er en viktigere riskofaktor ved nordlige breddegrader. (ref 15) Dette kan settes i sammenheng med at en stor del av befolkningen i disse områdene har en lys hudtype, og den lyse hudtypen er i seg selv en risikofaktor for føflekkreft. Ved kroniske eksponering for UV-stråling, vil huden reagere med økt syntese og frigjøring av melanin fra melanocytene, samt proliferasjon av keratocytene og fortykkelse av stratum corneum. (ref 17) Dette er en beskyttelsesmekanisme som hindrer UV-strålene å nå de basale lag av huden, samtidig som UV-strålene spres. Ved periodevis soling har ikke huden opparbeidet denne beskyttelsen, og risikoen for solforbrenning er større. Risikoen for forbrenning øker også hos den lyse hudtypen. Man ser en sammenheng mellom et solingsmønster med periodevis soleksponering og solforbrenning. Episoder med solforbrenning er i seg selv en risikofaktor for utvikling av malignt melanom. Denne typen solingsmønster er særlig typisk for befolkningen ved nordlige breddegrader, og kan være med på å forklare hvorfor insidensen av ondartet føflekkreft er så høy i Skandinavia. (ref 15)

Solforbrenning antas å være en viktig risikofaktor. (ref 1, 3, 15, 16) Når det gjelder solforbrenning, antydes det at særlig episoder i barndommen øker risikoen for senere melanomutvikling. (ref 1, 3, 16) En nyere metaanalyse konkluderer med at solforbrenning til en hver tid i livet dobler risikoen for føflekkreft. (ref 21) Det kan være vanskelig å tolke denne type studier. Det er vanskelig å finne individer som ikke har blitt solbrente som barn, men som har blitt forbrent i solen for første gang som voksen. Mønsteret for soleksponering følger en oftest gjennom livet, med mindre man rent geografisk flytter, og dermed endrer på miljømessige faktorer. (Elwood and Jopson) (ref 21) Det blir derfor vanskelig å skille mellom rollen eksponering i barndommen spiller, kontra soleksponering og forbrenning i voksen alder. I Gandini

et al. sin metaanalyse av solesponering som risikofaktor for utvikling av maligne melanomer, finner de at solforbrenning i barndommen er assosiert med en høyere relativ risiko enn episoder med solforbrenning i voksen alder.

Det er objektivt vanskelig å måle dose UV-stråling individer har blitt utsatt for. For utviklingen av maligne melanomer er det viktig å se på den totale mengde UV-stråling man har blitt utsatt for, eksponeringsmønster, og det vil også være interessant å vite sammensetningen av UVA og UVB i strålingen. Dette er vanskelig reproducerbare data, og dette vanskeliggjør også forskning rundt dette feltet. Noen store case-control studier henter inn data på solesponering ved hjelp av intervjuer, som er spesielt designet for å kartlegge nettopp solesponering. Problemet med denne type innhenting av data, er at det lett gir bias. Dersom individene i studien er pasienter med melanom, må man regne med at disse er klar over sammenhengen mellom risiko for melanomutvikling og solesponering, og dermed klarere har tenkt gjennom sitt eget mønster for soling. Også intervjuerne kan man regne med vil være ekstra interessert i å få med seg detaljer rundt intervjuobjektens solingsmønster. Man er dermed redd for at forskjeller mellom kontrollgrupper og pasienter med malignt melanom i solesponering ikke er signifikante, men skyldes ulik vektlegging av betydningen av soling tidligere i livet. (ref 15)

Ser man på Norge, som er et av landene i verden med høyest forekomst av malignt melanom, er flertallet av befolkningen tilhørende gruppen med lys hudtype. Man ser også at deler av befolkningen oppsøker solen i vinterhalvåret, ”drar til Syden” og utsetter huden for store mengder solstråler i løpet av en kort periode. I forkant av denne massive solesponeringen har huden i liten grad vært utsatt for sollys, og har dermed også liten egenbeskyttelse. Dette øker risikoen for solforbrenning.

Skjønnhetsidealet har lenge vært å være brun, det har vært et symbol på sunnhet og velstand. (ref 18, 23) I Norge ser man at malignt melanom med sin store økning i forekomst kan være hva man kan kalle en livsstilssykdom. Ser man videre på befolkningen innad i Norge, finner man at hyppigheten av maligne melanomer er større på Sørlandet og Østlandet enn resten av landet. Forekomsten i denne delen av landet er fem ganger så stor som den man ser blant fiskere langs Finnmarkskysten.

(ref 23) Dette kan ha sammenheng med at Sørlandet og Østlandet har flere soldager i løpet av året, men også sosioøkonomiske forhold spiller en rolle. Befolkningen på Sørlandet og Østlandet har nok andre sol- og ferievaner som gjør at de utsetter seg for mer intensiv solesponering på sommeren, midnattsolen i Nord Norge til tross.. Tilgjengelighet og økonomi har også gjort det enklere for befolkningen på Sørlandet og Østlandet ”å reise til Syden” om vinteren. (ref 23)

Det er identifisert flere gener man mener har sammenheng med utvikling av malignt melanom. CDKN2A er et slikt gen, og koder for to ulike tumor suppressor proteiner. Mutasjon i dette genet er påvist i 20 % av familier med opphopning av malignt melanom. (ref 24). Frekvensen av CDKN2A har også vist seg å øke med antall tilfeller av malignt melanom i familien, tilfeller av multiple melanomer og ung alder ved diagnosetidspunktet. (ref 25). Penetransen er sett å være høyere i områder med høy grad av UV-stråling. (ref 24, 25). MC1R- genet har innvirkning på melaninsyntesen og pigmenteringen i huden. Dette genet finnes i flere ulike allelvarianter, og de ulike variantene er ansvarlig for fenotypene vi har når det kommer til hudtype, hårfarge og evnen til å bli brun ved UV-eksponering (ref 24, 25). 3 varianter av MC1R- genet er assosiert med ”rødt hår-fenotypen”, som er en selvstendig risikofaktor for å få malignt melanom. (ref 24). Disse genvariantene har vist seg å gi høyere risiko for malignt melanom også hos individer med mørkere hud, noe som indikerer at disse genvariantene har andre faktorer, uavhengig av pigment, som virker inn på melanom-risiko. Flere studier har også vist at disse tre MC1R-allelene er i stand til å modifisere malignt melanom-risikoen i familier som i utgangspunktet har opphopning av CDKN2A-mutasjoner. Mutasjoner i disse genene er, tross deres viktige rolle i utviklingen av malignt melanom, kun ansvarlig for en liten del av de familiære og sporadiske tilfellene. (ref 24, 25).

Sammenhengen mellom genetikk, fenotype, UV-eksponering og risiko for malignt melanom, er et tema for fremtidig forskning. Til tross for deres viktige rolle med hensyn til risiko for utvikling av malignt melanom, er mutasjoner i CDKN2A og CDK4 kun ansvarlig for en liten del av de familiære og sporadiske tilfellene av malignt melanom. Dette indikerer at andre gener kan spille inn. Flere andre gener har

blitt foreslått, men man har så langt ikke kunnet påvise noen direkte sammenheng mellom disse kandidatene og risiko for utvikling av malignt melanom. (ref 24). Videre forskning på dette feltet vil være nyttig for å kunne identifisere grupper med en høy risiko for å utvikle malignt melanom og dermed kunne ha gruppe/individrettede forebyggingstiltak. Dette vil på sikt kunne redusere insidensen av maligne melanomer og videre mortaliteten. (ref 2)

Antall føflekker har vist seg å være korrelert til risiko for utvikling av malignt melanom. Dette gjelder særlig de dysplastiske føflekkene. Disse kan både være en selvstendig risikofaktor og utgangspunkt for selve melanomet. (ref 27, 28).

Tilstedeværelse av en dysplastisk føflekk fordobler sjansen for melanom-utvikling, mens individer med fem dysplastiske føflekker har mer enn ti ganger så høy risiko for utvikling av malignt melanom (ref 28). Det er også en viss risiko forbundet med økt antall benigne, spontant oppståtte føflekker, men her er ikke sammenhengen like tydelig. (ref 27).

Store, kongenitale føflekker er en sjelden tilstand, men risikoen for malignt melanom hos de rammede er forhøyet. Livstidsrisikoen for utvikling av malignt melanom i en slik føflekk er ca. 6 %, og størst de første 10 årene av livet. (ref 27, 29). Det er omdiskutert om tilstedeværelse av små, kongenitale føflekker øker risikoen for malignt melanom. (ref 27, 29).

At antall føflekker og atypiske naevi er en så viktig risikofaktor, er interessant i forhold til hvordan førstelinjetjensten skal forholde seg. Som tidligere nevnt, er det i Norge allmennlegene som i hovedsak diagnostiserer malignt melanom. Det er omdiskutert hvorvidt "føflekksekk" av pasienter er nyttig, og pasienter har blitt oppfordret til å komme med føflekker de er bekymret for, fremfor at legen skal undersøke alle naevi. I en artikkel av Gandini et al. (ref 28), antydes det at periodevis overvåking og kontroll av pasienter med høy risiko for melanomutvikling kan være nyttig. I sin studie finner de at personer med 101-120 naevi har en syv ganger større risiko for utvikling av føflekkreft, enn de med få føflekker (0-15 naevi.) (ref 28) Risikoen var også signifikant høyere for å utvikle føflekkreft hos de med dysplastiske

naevi, sammenlignet med grupper uten atypiske føflekker. (ref 28) I slike høyrisiko-grupper anser de periodevis overvåking av alle naevi, kombinert med bilder av huden, som en effektiv måte å diagnostisere føflekkreft på et tidlig stadium, og dermed redusere mortalitet. (ref 28) Tidlig påvisning av malignt melanom er meget viktig, da eksisjon av primære melanomer med Breslows tykkelse mindre enn 1,5 mm, signifikant øker overlevelsen. (ref 1)

Man har funnet at antall naevi er korrelert med hudtype, men også med intens soling og episoder med solforbrenning. Multiple naevi kan altså indikere at individet har blitt utsatt for en stor UV-eksponering, som i seg selv kan være en risikofaktor for ondartet føflekkreft. Det antydes i en metaanalyse fra 2005 at personer med et stort antall føflekker kan ha en genetisk tendens til å danne maligne melanomer. De peker på muligheten av at gener assosiert med naevi, også kan spille en direkte og viktig rolle i utviklingen av føflekkreft. (ref 28) Dette viser kompleksiteten og samspillet mellom de ulike risikofaktorene for malignt melanom, der en risikofaktor er avhengig av en annen. Den samme tendensen ser man i forhold til genetikken, der man antyder at UV-eksponering påvirker CDKN2A-inaktivering, og dermed penetransen for genetisk-assosiert utvikling av malignt melanom. Man finner at penetransen er langt større i Australia (91 %) sammenlignet med Europa. (58 %) (ref 24) Dette sammenfaller med den langt høyere graden av UV-eksponering befolkningen i Australia er utsatt for, sammenlignet med Europa. Malignt melanom er som tidligere nevnt en multifaktoriell sykdom, og samspillet mellom de ulike risikofaktorene er meget komplekst. Dette vanskeliggjør også forskningen rundt malignt melanom, det er vanskelig å se på årsakene hver for seg.

På bakgrunn av kunnskapen man har om risikofaktorer for utvikling av malignt melanom, drives forebyggende arbeid. Dette er viktig for å bremse epidemien av føflekkreft man har sett de siste 50 år. I Australia har man drevet utbredt folkeopplysning om malignt melanom. (ref 21) Dette har ført til at skjønnhetsidealet har endret seg, solbrune kropper er ikke lenger like attraktivt, og antall episoder med solforbrenning har gått ned. I Sverige fant man at bruk av solarium falt med 50 % i en gruppe ungdommer etter at de fikk informasjon om malignt melanom og

risikofaktorer for utvikling av denne kreftformen. (ref 14) Dette viser hvor viktig rolle forebyggende arbeid samt helseopplysning har i arbeidet mot føflekkreft. Et interessant aspekt som kan bli tydelig over de neste tiår, er om den høye insidensen av malignt melanom vil flytte seg til befolkningsgrupper med en lav sosioøkonomisk status. Til nå har forekomsten av ondartet føflekkreft vært høyere blant de med en høy sosioøkonomisk status. (ref 22) I et samfunnsmedisinsk perspektiv har man tidligere sett at sykdommer med en høyere insidens i de høyere sosiale lag, på et senere tidspunkt blir epidemisk blant de med en lav sosioøkonomisk status. Tendensen er at helsefremmende informasjon lettere når befolkningsgrupper med en høy sosioøkonomisk status.

Kreftforeningens anbefalinger

Solvettreglene:

1. Sola gir glede og overskudd hvis du viser respekt for den.
2. Kjenn din egen og ditt barns hudtype. Jo lysere hud, jo lettere brent.
3. Med vinterblek hud bør du være ekstra forsiktig.
4. Bruk høy solfaktor (10-12), og smør deg inn minst hver annen time.
5. Unngå sola midt på dagen når den er sterkest. Du blir også brun under parasoll eller med litt klær på.
6. Smør deg ofte når du svetter eller bader mye.
7. Beskytt barna. Smør dem alltid inn med meget høy solfaktor. La dem ikke oppholde seg i sterk sol uten klær.
8. Solarier kan ikke lenger anbefales. Nyere undersøkelser viser at UVA-stråler kan gi ekstra risiko for hudkreft.

UV-stråling trekkes frem som en viktig årsak til utvikling av ondartet føflekkreft i informasjonsbrosjyren fra Den norske Kreftforening. Kreftforeningen vektlegger også betydningen av episoder med kraftig solforbrenning, og særlig i barndommen. Kumulativ dose UV ansees som mindre viktig for denne kreftformen. UVA og UVBs betydning vektlegges ikke i deres fremstilling. Hudtype er den neste viktige faktoren Kreftforeningen opplyser om.

I artiklene fra vårt litteratursøk er ozonlaget ikke nevnt som risikofaktor for malignt melanom. Kreftforeningen nevner at økningen av antall tilfeller føflekkreft foreløpig ikke er vist å ha sammenheng med et tynnere ozonlag. Ozonlagets rolle kan være interessant når man skal undersøke UVA og UVBs rolle i carcinogenesen til malignt melanom. Ozonlaget er transparent for UVA, og dermed når langt mer UVA enn UVB til jordoverflaten. (ref 16) Dette kan være med på å styrke hypotesen om at UVA er den viktigste faktoren i melanomutvikling. Trekker man inn at ozonlaget har blitt tynnere enkelte steder, kan noen kanskje bruke det som et argument for at UVB er den viktigste faktoren i utvikling av føflekkreft; med et tynnere ozonlag, vil større dose UVB nå jorden.

Kreftforeningen vektlegger at malignt melanom er en livsstilsykdom, og at økningen i antall tilfeller skyldes endrede solvaner. ”Sydenturer” og brunhet som skjønnhetsideal brukes som forklaring på dette nye solingsmønsteret. Fra Den norske Kreftforenings side er det særlig solvanene som ønskes endret i det forebyggende arbeidet mot føflekkreft. Et interessant aspekt er anbefaling av bruk av solkrem. Litteraturen er uenig i om bruk av solfaktor kan øke risikoen for utvikling av malignt melanom. Konklusjonen av en metaanalyse var at man inntil videre skulle anbefale bruk av solfaktor. UV-stråling er en anerkjent risikofaktor, og inntil UVA og UVBs individuelle roller i melanomutviklingen er nærmere kartlagt, vil bruk av solkrem være et fornuftig råd. Kanskje bør man i større grad oppfordre befolkningen til å holde seg mer i skyggen og bruke klær for å beskytte seg mot UV-eksponering. Det bør kanskje også i større grad vektlegges at solforbrenning i barndommen er en viktig risikofaktor for malignt melanom.

Kreftforeningen skriver også i sin informasjonsbrosjyre om hvordan pasienter kan vurdere føflekker. De viser til ABCD-regelen, (*asymmetri, border, colour, diameter*) og gjentar at man må være spesielt oppmerksom på føflekker som vokser, eller forandrer form og farge, særlig dersom føflekkene skulle bli ujevnt pigmentert..

Den norske Kreftforening nevner en overhyppighet av føflekkreft hos de med mer enn 50-100 føflekker, samt dersom man har føflekker med uregelmessig form og farge. Kreftforeningen anbefaler disse gruppene å gå til kontroll regelmessig. Det samme gjelder for de med familiær forekomst av malignt melanom. Betydningen av føflekker som risikofaktor, både antall naevi og atypiske naevi, er i litteraturen trukket frem som meget viktig. Når viktigheten av tidlig diagnostisering også trekkes inn, er denne typen informasjon meget viktig i det forebyggende arbeidet

Den norske Kreftforenings informasjon om mulige risikofaktorer og råd om forebygging av malignt melanom, samsvarer i stor grad med resultatene fra vår litteraturstudie. Da det stadig forskes og utvikles ny kunnskap på dette feltet, vil det være viktig å følge med på denne utviklingen.

I følge WHO er malignt melanom den kreftformen i verden med raskest økende insidens. (ref 1) I enkelte land tyder nyere tall på at økningen i forekomst har flatet ut. (ref 21) Dette gjelder for eksempel i Australia, som har den høyeste insidensen av malignt melanom i verden. I Australia har myndighetene satset store ressurser på forebyggende arbeid i form av holdningsskapende arbeid i forhold til soling og solvaner. (ref 21) Det er sannsynlig at den samme utviklingen vil skje i Norge, med en avflatning av insidenskurven. For å få til dette er det viktig å fortsette det forebyggende arbeidet, i tråd med Den norske Kreftforenings anbefalinger. Videre kreves det forskning for å kartlegge de ulike miljømessige faktorer, vertsfaktorer og samspillet mellom disse.

Kildeliste

- 1 Lens, M. B. & Dawes M. (2004): Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. *British Journal of Dermatology*, Vol. 150: Issue 2, 179-
- 2 Watt, A. J., Kotsis S. V. & Chung K. C. (2004): Risk of Melanoma Arising in Large Congenital Melanocytic Nevi. *Plastic & Reconstructive Surgery*, Vol. 113: 1968-1974.
- 3 Lindboe, M. (2005): Nytt gen involvert I spredning av malignt melanoma. *Tidsskrift for den norske lægeforening, nettutgavens nyhetsarkiv*.
- 4 Det norske Kreftregister.
- 5 Andersen, K. E., From, E., Thestrup-Pedersen, K. & Wulf, H. C. (2001): *Klinisk dermatologi og venerologi*. Munksgaard Danmark.
- 6 Geneser, F. (2001): *Histologi på molekylærbiologisk grunnlag*. Munksgaard, 465-466.
- 7 Huntley, A. C. University of California, billedatabase.
- 8 UIO, det Medisinske fakultet, Dermatologisk billedatabase.
- 9 Petro, A., Schwartz, J. & Johnson, T. (2004): Current Melanoma Staging. *Clinics in Dermatology*, Vol. 22: 223-227.
- 10 Thompson, J. F., Shaw, H. M., Hersey, P. & Scolyer, R. A. (2004): The History and Future of Melanoma Staging. *Journal of Surgical Oncology*, Vol. 86: 224-235.
- 11 Helsing, P. (2004): Behandling av malignt melanom. *Tidsskrift for den norske lægeforening*, Vol. 124: 2916-2917.
- 12 Den Norske Kreftforening, (1998): *Føflekkreft og annen hudkreft. Informasjon til pasienter, pårørende og andre interesserte*.
- 13 Benestad, H. B. & Laake, P. (2004): *Forskningsmetode i medisin og biofag*, 136-141.
- 14 Young, A. R. (2004): Tanning Devices – Fast Track to Skin Cancer? *Pigment Cell Research*, Vol. 17: Issue 1, 2-
- 15 Gandini, S., Sera, F., Cattaruzza, M. S., Pasquini, P., Picconi, O., Boyle, P. & Melchi, C. F. (2005): Meta-Analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *European Journal of Cancer*, Vol. 41: 45-60.
- 16 Mancini, A. J. (2004): *Skin. Pediatrics*, Vol. 113: No. 4, 1114-1119.
- 17 Garland, C. F., Garland, F. C. & Gorham, E. D. (2003): Epidemiologic Evidence for Different Roles of Ultraviolet A and B Radiation in Melanoma Mortality Rates. *AEP*, Vol. 13: No 6, 395-404.

-
- 18 Wang, S. Q., Setlow, R., Berwick, M., Polsky, D., Marghoob, A. A., Kopf, A. W, & Bart, R. S. (2001): Ultraviolet A and melanoma: A review. *J AM ACAD DERMATOL*, Vol. 44: No 5, 837-844.
 - 19 De Fabo, E. C., Noonan, F. P. & Merlino, G. (2004): Ultraviolet B but not Ultraviolet A Radiation Initiates Melanoma. *Cancer Research*, Vol. 64: 6372-6376.
 - 20 Zhang, H. & Rosdahl I. (2003): Ultraviolet A and B induce intracellular protein expression in human skin melanocytes- a speculation of separate pathways in initiation of melanoma. *Carcinogenesis*, Vol. 24: No 12, 1929-1934.
 - 21 Tucker, M. A. & Goldstein, A. M. (2003): Melanoma etiology: where are we? *Oncogene*, Vol. 22: 3042-3052.
 - 22 Huncharek, M. & Kupelnick, B. (2002): Use of Topical Sunscreens and the Risk of Malignant Melanoma: A Meta-Analysis of 9067 Patients From 11 Case-Control Studies. *American Journal of Public Health*, Vol. 92: No 7, 1173-1177.
 - 23 Den norske Kreftforening. (2000): Hva er føflekkreft. Kreft.no
 - 24 Chin, L. (2003): The Genetics of Malignant Melanoma: Lessons from Mouse and Man. *Nature Reviews Cancer*, Vol. 3: 559-570.
 - 25 Bressac-de-Paillerets, B., Avril, M. F., Chompret, A. & Demenais, F. (2002): Genetic and enviromental factors in cutaneous malignant melanoma. *Biochimie*, Vol. 84: Issue 1, 67-74.
 - 26 Rivers, J. K. (2004): Is there more than one road to melanoma? *Lancet*, Vol. 363: 728-730
 - 27 DeVita, V. T., Hellman, S. & Rosenberg, S. A. (2001): *CANCER, Principles & Practice of Oncology*, 6th edition. Lippincott.
 - 28 Gandini, S., Sera, F., Cattaruzza, M. S., Pasquini, P., Damiano, A., Boyle, P. & Melchi, C. F. (2005): Meta-Analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *European Journal of Cancer*, Vol. 41: 28-44.
 - 29 Heffel, D. F. & Thaller, S. (2005): Congenital Melanosis: An update. *The Journal of Craniofacial Surgery*, Vol. 16: No 5, 940-944.
 - 30 Drèno, B., Mansat, E., Legoux, B. & Litoux, P. (1998): Skin cancers in transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*, Vol. 13: 1374-1379.

