



Strål
säkerhets
myndigheten

Swedish Radiation Safety Authority

Författare: SSM:s vetenskapliga råd om ultraviolettt strålning

Forskning

2016:34

Rapport från SSM:s vetenskapliga
råd om ultraviolettt strålning 2015

SSM perspektiv

Bakgrund

Statens strålskyddsinstitut, SSI, utsåg ett vetenskapligt råd för frågor om ultraviolett strålning 2002. I rådet ingår vetenskapliga experter inom områdena onkologi, dermatologi, cancerbiologi, psykologi och meteorologi. Efter en omorganisering av arbetet kring strålsäkerhet så bildades Strålsäkerhetsmyndigheten, SSM. Myndigheten tog över ansvar och uppgifter från Statens strålskyddsinstitut och Statens kärnkraftinspektion då dessa upphörde sommaren 2008.

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

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

Rådet medlemmar under utarbetandet av denna rapport har varit:

Professor Ulrik Ringborg
CancerCentrum Karolinska, Stockholm (ordförande)

Professor Yvonne Brandberg
Institutionen för onkologi-patologi, Karolinska Institutet

Professor Johan Hansson
Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Meteorolog Weine Josefsson
SMHI, Norrköping

Professor Bernt Lindelöf
Hudkliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Professor Rune Toftgård
Centrum för Biovetenskaper, Karolinska Institutet

Docent Desiree Wiegleb Edström
Hudkliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Med. Dr Veronica Höiom
Institutionen för onkologi-patologi, Karolinska Institutet (sekreterare)

Stockholm 2016

Syfte

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

Resultat

I denna rapport för år 2015 redovisas aktuella tidstrender för malignt melanom och övrig hudcancer, kunskapsläget gällande genetiska faktorer vid basalcellscancer, kostnader för basalcellscancer, en studie av läkemedelskostnaderna för hudcancer, framför allt malignt hudmelanom i Sverige, att nevi hos barn speglar lokalisering och incidens av melanom hos vuxna, prognos och överlevnad från melanomsjukdom hos immigranter, gymnasieungdomars attityder mot solbränna och solbrun hud samt en uppdatering om vitamin D och cancerrisk.

Man ser en fortsatt ökning av antal fall av hudcancer i den svenska befolkningen, under det senaste decenniet har den årliga ökningen av nya fall accelererat. Allvarligast är en ökad dödlighet när det gäller malignt melanom. Rådet rekommenderar SSM att noggrant följa utvecklingen av samtliga former av hudtumörer samt verka för preventiva insatser för att minska de negativa trenderna.

Basalcellscancer uppkommer både sporadiskt och som del av olika ärftliga cancer syndrom där den senare är mycket ovanlig och associeras med tidig insjuknande-ålder. Basalcellscancer är den cancerform som uppvisar flest tumör-specifika mutationer av alla cancertyper, vilket kan kopplas till stark korrelation till solexponering. Rådet rekommenderar myndigheten att följa utvecklingen då den är viktig för identifiering av specifika högriskgrupper som skulle kunna gynnas speciellt av preventiva åtgärder.

Basalcellscancer är den vanligaste cancerformen världen över och trots att den inte ger upphov till spridning kräver den stora resurser av sjukvården. Kostnader beräknas öka genom att vår befolkning blir allt äldre. Rådet vill belysa vikten för myndigheten att verka för solpreventiva åtgärder, dels för att minska patienternas lidande dels för att sänka kostnaderna för samhället.

Kostnader för nya läkemedel vid behandling av spridd melanomsjukdom utgör mindre än 10% av den totala sjukvårdskostnaden för hudcancer som uppgår till drygt 1.6 miljarder kronor per år i Sverige. Vad kostar det samhället att inte satsa mer på prevention? Rådets rekommendation är att man följer utvecklingen av och förutsättningarna för preventiva insatser inom hudcancerområdet.

En svensk studie visar att nevi hos barn visar på en samvariation med förekomst, distribution och könsfördelning av melanom hos vuxna. Detta tyder på att solexposition i ung ålder kan innebära en ökad risk för melanom senare i livet och att ett sunt solbeteende därför bör grundläggas tidigt. Rådet anser att det är viktigt med väl underbyggda solråd till föräldrar och även en 18-årsgräns för solarieanvändning.

Nyligen publicerades en studie där man jämfört prognos och överlevnad för immigranter och etniska svenskar med malignt melanom. Första generationens invandrare från södra Europa diagnosticerades med mer avancerade melanom jämfört med svenska patienter och vissa grupper uppvisade en försämrad överlevnad. Rådet rekommenderar myndigheten att utveckla riktad information till olika patientgrupper för att öka effekten av preventiva insatser.

Under 2015 genomfördes en undersökning av svenska gymnasieungdomar gällande deras attityder gentemot solbeteende och hudtonsideal –finns det en koppling mellan solvanor och hudtonsideal? Resultaten visar att hudtonsidealet kraftigt påverkar ungdomars solbeteende och att en solbrun hud anses attraktivt. Rådet anser att resultaten är alarmerande och att myndigheten bör uppmärksamma och

reagera när olika aktörer använder ett brunbränt skönhetsideal i marknadsförings-syfte. Riktad information till högriskgrupper rekommenderas.

UV-exponering ökar risken för hudcancer. Det föreligger en accelererande ökning av hudcancer i vårt land, hudcancer är den cancerform som ökar mest. Höga nivåer av vitamin D har föreslagits ha en skyddande effekt mot cancersjukdom. Forskning inom området visar dock inte ett entydigt svar. Rådets fortsatta rekommendation är därför att vitamin D-frågan ska behandlas separerat från preventiva strategier gällande hudcancer, dvs ökad solexposition för att öka vitamin D produktionen rekommenderas ej.

Projekt information

Kontaktperson SSM: Johan Gulliksson

Referens: SSM 2016-5143



Strål
säkerhets
myndigheten

Swedish Radiation Safety Authority

Författare: SSM:s vetenskapliga råd om ultraviolett strålning

2016:34

Rapport från SSM:s vetenskapliga
råd om ultraviolett strålning 2015

Datum: November 2016

Rapportnummer: 2016:34 ISSN: 2000-0456

Tillgänglig på www.stralsakerhetsmyndigheten.se

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

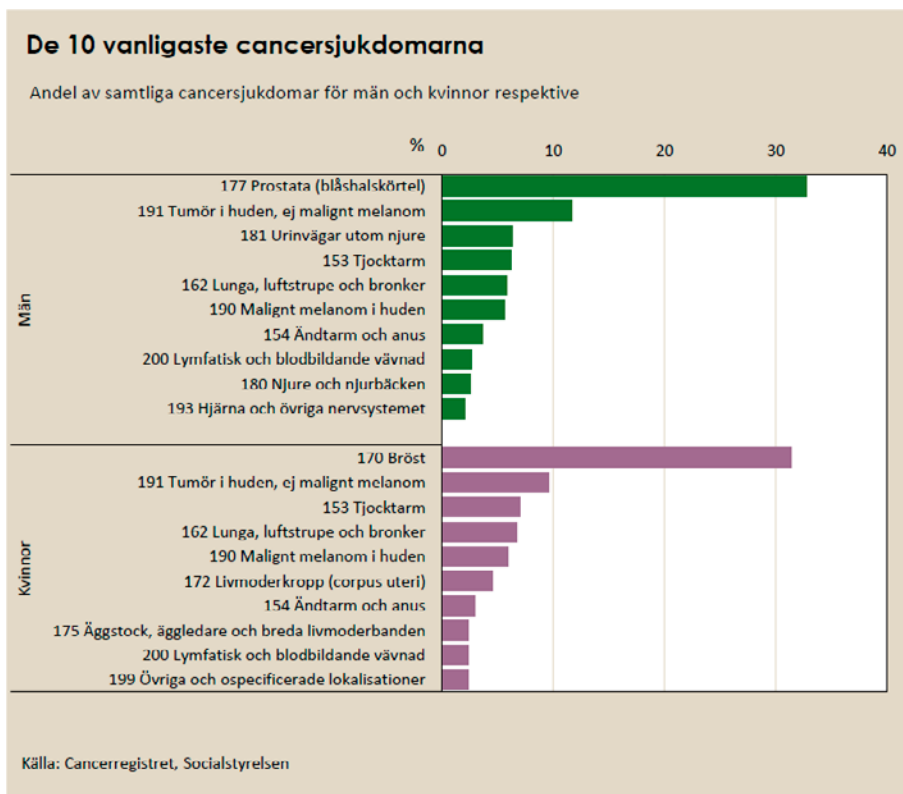
Innehåll

Epidemiologi vid maligna hudtumörer – aktuella trender.....	2
Malignt hudmelanom.....	3
Skivepitelcancer i huden.....	7
Basalcellscancer i huden.....	9
Sammanfattning.....	10
Rekommendation från UV-rådet.....	10
Referenser.....	11
Basalcellscancer - genetiska riskfaktorer och orsaker.....	12
Ärftliga sjukdomssyndrom med ökad risk för BCC.....	12
Genetiska riskfaktorer för BCC.....	13
Somatiska genetiska förändringar i BCC.....	14
Rekommendation från UV-rådet.....	15
Referenser.....	16
Kostnader för basalcellscancer.....	18
Kostnader för hudcancer och NMSC.....	18
Kostnaderna specifikt för BCC.....	19
Sammanfattning.....	19
Rekommendation från UV-rådet.....	19
Referenser.....	20
Läkemedelskostnader för behandling av spridd melanomsjukdom i Sverige.....	21
Immuncheckpoint inhibitorer.....	21
Målriktade behandlingar.....	21
Läkemedelskostnader.....	22
Sammanfattning.....	23
Rekommendation från UV-rådet.....	23
Referenser.....	24
Nevi hos barn i norra och södra Sverige speglar incidens och lokalisering av melanom hos yngre och medelålders vuxna.....	25
Sammanfattning.....	26
Rekommendation från UV-rådet.....	27
Referenser.....	27
Prognostiska faktorer och överlevnad i malignt melanom hos immigranter i Sverige.....	28
Rekommendation från UV-rådet.....	29
Referenser:.....	30
”Det är värt att bränna sig lite för att få en bra solbrun färg”.....	31
Attityder till en solbrun hud redovisas (Tabell 1).....	32
Skäl för att sola (Tabell 2).....	32
Solvanor och hudtonsideal (Tabell 3).....	33
Hudtonsideal avseende attraktivitet och hälsosamt utseende (Figur 1).....	33
Diskussion och slutsatser.....	34
Rekommendation från UV-rådet.....	35
Referenser.....	35
Vitamin D och cancerrisk.....	37
Rekommendation från UV-rådet.....	39
Referenser:.....	39

Epidemiologi vid maligna hudtumörer – aktuella trender

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

Hudtumörer, med huvudgrupperna malignt hudmelanom, skivepitelcancer och basalcellscancer, ökar snabbast i den svenska befolkningen och utgör 17 % av alla cancerfall som rapporterades 2014. I ”Cancerincidens i Sverige”, som årligen ges ut av Socialstyrelsen för att visa på aktuell cancerstatistik, kan man se att den genomsnittliga årliga incidensökningen det senaste decenniet ligger på 6,2 % för kvinnor och 5,0 % för män när det gäller maligna hudtumörer (1). Detta kan jämföras med ökningen för samtliga maligna tumörtyper (inklusive hudtumörer) som ligger på 2,0 % för kvinnor och 2,6 % för män. Ökningen kan bland annat förklaras med att vi har en åldrande befolkning, utökad screening och förbättrade diagnostiska tekniker men även skillnader i exponering av riskfaktorer. Ökningen i incidens för hudtumörer verkar dessutom accelerera med tiden då den genomsnittliga ökningen per år sett under de senaste 20 åren för melanom är 4,2 % (båda könen) medan den ligger på 5,3 % och 5,0 % för kvinnor respektive män under de senaste 10 åren. Skivepitelcancer har ökat de senaste 20 åren med 5,8 % och 4,4 % per år för kvinnor respektive män att jämföras med 6,2 % respektive 5,0% för det senaste årtiondet. Under 2014 rapporterades 10 555 fall av invasiv hudcancer i cancerregistret (exklusive basalcellscancer), vilket är 896 (8,5 %) fler tumörer än 2013 (1). Totalt sett diagnosticerades 10 035 kvinnor och 10 107 män med ett *in situ*- eller en invasiv tumör (in situ-tumör är ett förstadium till en invasiv tumör). Hudcancer är den näst vanligaste cancerformen hos både män och kvinnor (figur 1). För malignt hudmelanom är incidensökningen kopplad till en ökad dödlighet.

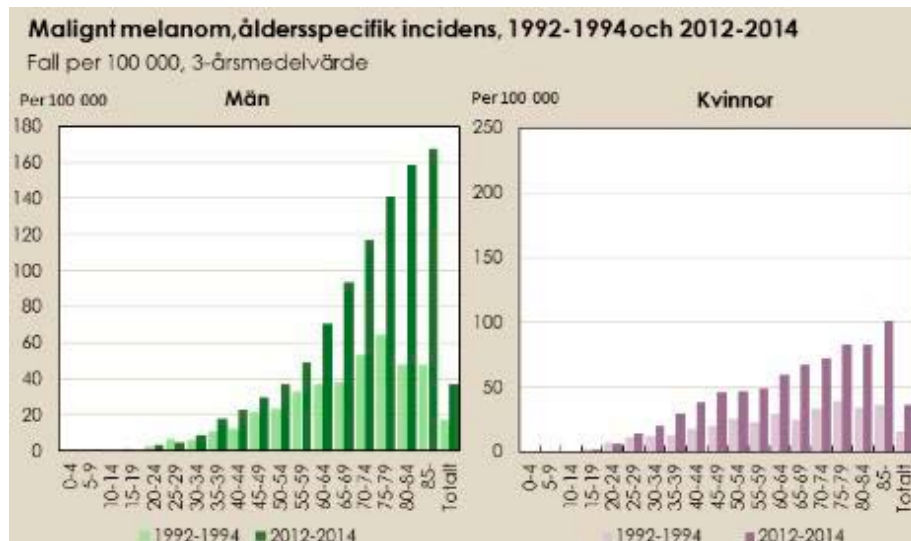


Figur 1. De vanligaste cancerformerna hos män (överst) och kvinnor (under). (Källa cancerregistret, från "Cancer Incidence in Sweden 2014". Socialstyrelsen 2015)

Nedan följer en kort redogörelse för respektive tumörtyp.

Malignt hudmelanom

Under 2014 diagnosticerades 3742 fall av malignt hudmelanom i Sverige, varav 1902 hos män (hos 1855 individer) och 1840 hos kvinnor (1813 individer) (1). Dessutom rapporterades totalt 3212 *in situ* melanom (förstadier), varav 1639 hos män och 1573 hos kvinnor, vilket är 17 % fler än 2013. Hudmelanom utgör 6,0 % av de maligna tumörer som rapporterats till cancerregistret och är därmed den sjätte vanligaste cancerformen hos män (5,8 % av alla tumörer) och den 5:e hos kvinnor (6,2 % av alla tumörer) (figur 1). Den kumulativa livstidsrisken upp till 75 år att utveckla hudmelanom är 2,3 % för båda könen. Den åldersstandardiserade incidensen per 100 000 invånare ligger på liknande nivåer för både män och kvinnor; 39,7 för män respektive 35,3 för kvinnor. Kvinnor har en högre åldersspecifik incidens upp till 50 år medan männen har en högre åldersspecifik incidens från 60 år och uppåt.



Figur 2. Ålderstandardiserad incidens för invasiva hudmelanom i Sverige under 1992-1994 och 2012-2014. (från "Cancer Incidence in Sweden 2014". Socialstyrelsen 2015)

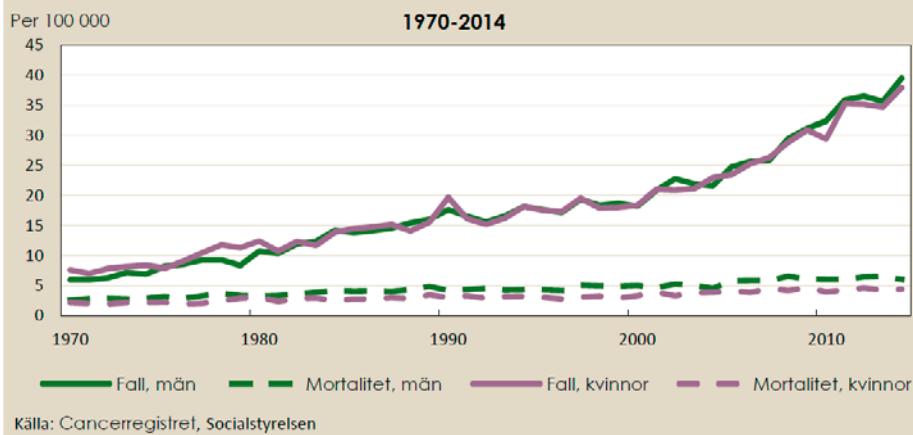
Incidensen av invasiva hudmelanom skiljer sig åt på olika platser i Sverige. Generellt ses de lägsta nivåerna i norra Sverige och de högsta på västkusten och i södra Sverige. Den högsta ålderstandardiserade incidensen för män återfanns i Hallands län (60,9 per 100 000 invånare) medan Blekinge län visade högst incidens för kvinnor (56,3 per 100 000 invånare). Lägst ålderstandardiserad incidens rapporterades från Norrbotten för män (13 per 100 000 invånare) och från Jämtland för kvinnor (16,3 per 100 000 invånare). Malignt hudmelanom utgör en av de vanligaste tumörsjukdomarna hos personer under 50 års ålder hos båda könen. Andelen malignt hudmelanom av totala antalet cancerfall är 16 % respektive 12 % för män och kvinnor i åldersgruppen 30-49; att jämföras med 5 % för både män och kvinnor i åldersgruppen 50-79 års ålder.

Malignt hudmelanom är en av de cancerformer som varierar med utbildningsnivå. Tillsammans med bröstcancer och prostatacancer är incidensen högre för individer med eftergymnasial utbildning jämfört med de som har grundskola som högsta utbildning. Motsatt förhållande ses framförallt vid lungcancer. För gruppen med eftergymnasial utbildning fick 58,7 män och 52,7 kvinnor per 100 000 invånare ett invasivt melanom jämfört med 35 män och 33,7 kvinnor per 100 000 invånare med grundskola som högsta utbildning.

Incidensen av hudmelanom i den svenska befolkningen har ökat dramatiskt ända sedan det Svenska Cancerregistret började sammanställa statistik (figur 3). Under den senare delen av 1990-talet förelåg en stabilisering av incidensen, men hudmelanom ökar återigen snabbt för både män och kvinnor. Under de senaste 20 åren har incidensen ökat med 4,2 % per år för båda könen. Ökningstakten har tilltagit och under det senaste årtiondet har antalet nya fall av melanom ökat med över 5,0 % per år för både män och kvinnor. Malignt hudmelanom är därmed den tumördiagnos som, efter skivepitelcancer i huden hos kvinnor, uppvisat den snabbaste relativa incidensökningen under denna tidsperiod.

Maligt melanom, incidens och mortalitet

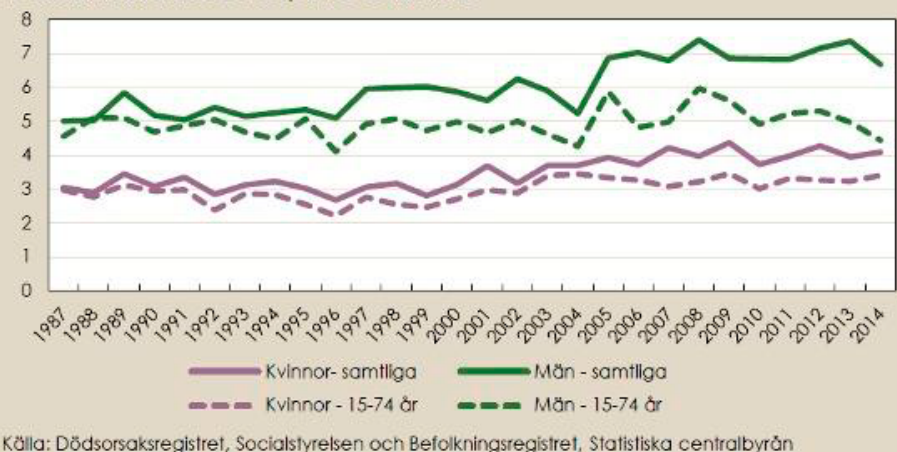
Fall per 100 000 och döda per 100 000



Figur 3. Incidens och mortalitet för invasiva hudmelanom i Sverige mellan 1970 och 2014. (från "Cancer Incidence in Sweden 2014". Socialstyrelsen 2015)

Dödlighet i maligt melanom (ICD-10 C43) år 1987-2014, kvinnor respektive män totalt samt i åldrarna 15-74 år

Åldersstandardiserade dödstal per 100 000 invånare



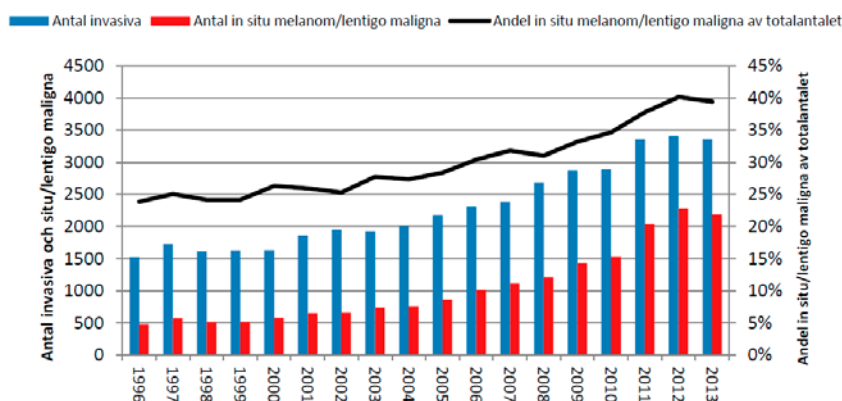
Figur 4. Åldersstandardiserad dödlighet i maligt melanom 1987-2013 (dödstal per 100 000), samtliga kvinnor, samtliga män samt åldern 15-74 år. (från Dödsorsaker 2014. Socialstyrelsen 2015)

De allra flesta som avlider på grund av hudcancer gör det på grund av maligt hudmelanom. Det finns en svagt uppåtgående trend av dödligheten på grund av maligt hudmelanom sedan 1987 i Sverige (figur 4). Under 2014 låg nivån på 7 dödsfall för män per 100 000 invånare och 4 för kvinnor per 100 000 invånare (3). Totalt avled 292 män och 214 kvinnor till följd av sin melanomsjukdom under 2014, vilket är något fler kvinnor och något färre män än under 2013. Dödligheten har också minskat något för åldersgruppen 15-74 år. Insjuknandeåldern för patienter med maligt hudmelanom har enligt rapporten från det nationella kvalitetsregistret ökat, 1990 var medianåldern 62 år för män och 57 för kvinnor medan den 2014

var 68 år för män och 63 år för kvinnor. Detta kan vara en faktor som påverkar dödligheten eftersom äldre melanompatienter tenderar att ha större andel tjocka tumörer (>4mm) vid diagnos (2).

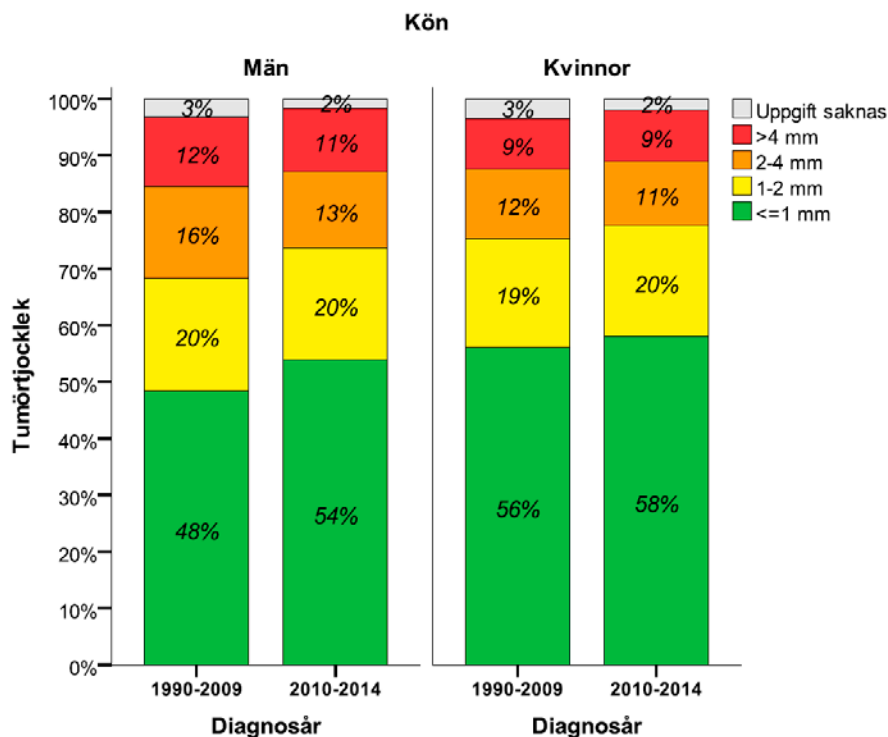
Beaktar man dödsorsak i olika åldersgrupper är malignt hudmelanom en inte helt ovanlig dödsorsak även hos yngre och medelålders personer. I åldersgruppen 15-44 år står melanom för 7,6 % av alla tumörassocierade dödsfall, medan motsvarande siffra bland äldre åldersgrupper var 3,1 % (45-64 år), 2,2 % (65-74 år) samt 1,9 % (75 år och äldre). I en studie genomförd av Autier och kollegor analyserades långsiktiga tidstrender i melanomassocierad dödlighet (4). För att nå tillräcklig statistisk kraft grupperades länder i relativt homogena områden, till exempel grupperades Sverige tillsammans med Danmark, Finland, Island och Norge (benämnda som Norra Europa). Data erhöles från WHO:s mortalitetsregister tillsammans med information om ålder och kön. Livstidsrisken att avlida av malignt hudmelanom varierade mellan olika generationer. Högsta risk noterades för individer födda 1941-1942. Därefter erhöles en minskning av livstidsrisken att avlida till följd av malignt hudmelanom för kommande generationer. Författarnas slutsats är, att med tiden kommer melanomassocierade dödsfall att minska i de yngre åldersgrupperna och koncentreras till de äldre åldersgrupperna för att nå låga nivåer år 2040-2050 (4).

Den ökande incidensen av melanomtumörer kan inte bara tillskrivas en ökning av tunna melanom med god prognos (T1 tumörer med tumörtjocklek upp till och med 1,0 mm) utan även av mer avancerade melanom (T2-4 tumörer med tumörtjocklek överstigande 1,0 mm) (figur 5). Detta kan vara en förklaring till den ökning av dödligheten som registrerats över tiden. (2).



Figur 5. Antalet invasiva melanom respektive in situ melanom/lentigo maligna (förstadier) samt andelen in situ melanom/lentigo maligna i Sverige, 1996-2013

I den nationella kvalitetsrapporten (2) kan man se att fördelningen av tumörtjocklek är relativt konstant mellan diagnosår 1990-2009 och 2010-2014, dock med en viss ökning av andelen T1 tumörer (figur 6).



Figur 6. Fördelning av tumörtjocklek i fördelat på kön och diagnosår 1990-2009 och 2010-2014-2014. (från Hudmelanom. Nationell kvalitetsrapport för diagnosår 1990-2014. Nationella hudmelanomregistret)

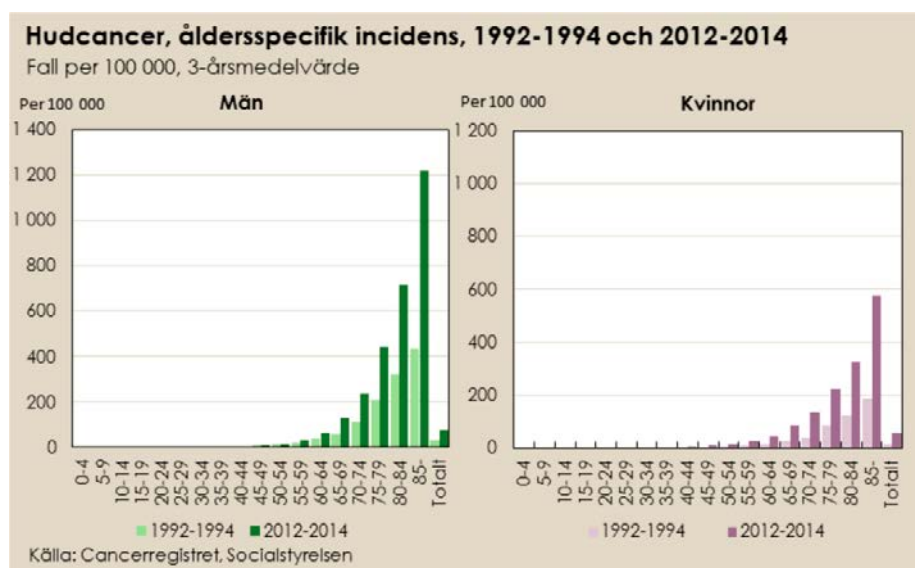
För att motverka den ökade dödligheten på grund av malignt hudmelanom är det av stor vikt att nya läkemedelsbehandlingar, som visat sig kunna öka överlevnaden vid metastaserande melanom, såsom anti-CTLA-4 antikroppar (5) och MAPK-hämmare (6), används inom sjukvården.

Skivepitelcancer i huden

Skivepitelcancer är den näst vanligaste cancerformen hos både män (11,7 % av alla tumörer) och kvinnor (9,5 % av alla tumörer) i den svenska befolkningen. Under år 2014 rapporterades 6803 fall av invasiv skivepitelcancer i huden, varav 3865 bland män (3452 individer) och 2938 hos kvinnor (2654 individer) (1). Dessutom rapporterades 9033 *in situ* tumörer (förstadiet) under 2014 vilket är en ökning med nästan 10 % jämfört med 2013. Av dessa återfanns 4142 hos män och 4891 hos kvinnor. Invasiv skivepitelcancer utgör i nuläget 10,9 % av alla tumörer registrerade i cancerregistret under 2014.

Den kumulativa livstidsrisken upp till 75 år att utveckla en skivepitelcancer är 2,4 % för män och 1,7 % för kvinnor. Liksom för malignt hudmelanom föreligger geografiska skillnader i incidens. Som redovisats tidigare är den åldersstandardiserade incidensen högst för både män och kvinnor i Halland (152,5 respektive 108,4 fall per 100 000 invånare). Lägst incidens rapporterades från Västerbotten för män och från Norrbotten för kvinnor (28,8 respektive 15,5 fall per 100 000 invånare).

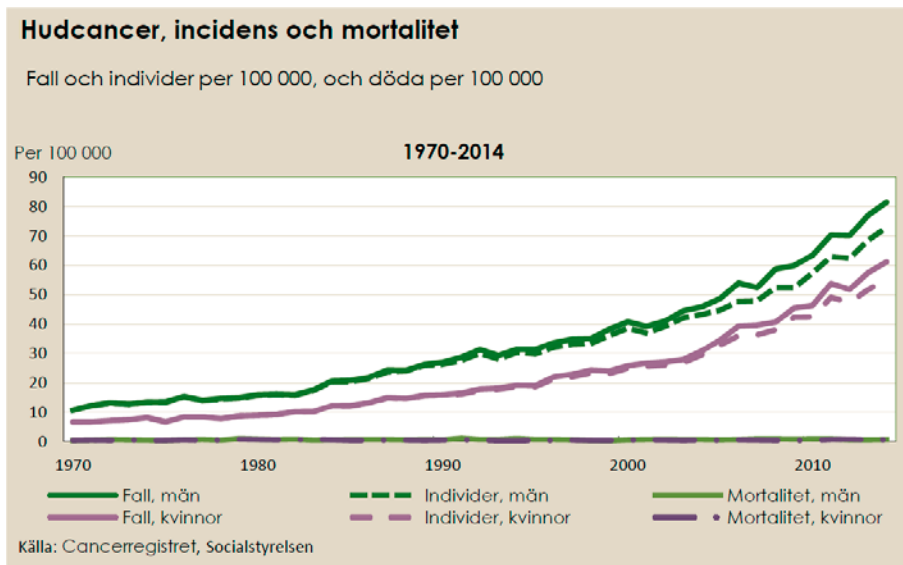
För invasiv skivepitelcancer är den åldersstandardiserade incidensen betydligt högre hos män (81,4/100 000) jämfört med hos kvinnor (61,1/100 000). Denna skillnad förefaller minska med tiden eftersom incidensökning är större hos kvinnor än män (se nedan). De största incidensskillnaderna mellan könen ses över 70 års ålder (figur 7).



Figur 7. Ålderstandardiserad incidens för skivepitelcancer i huden i Sverige under 1992-1994 och 2012-2014. (från "Cancer Incidence in Sweden 2014". Socialstyrelsen 2015)

Skivepitelcancer är den tumörform som ökar snabbast i den svenska befolkningen (figur 8). Mellan perioderna 1992-1994 och 2012-2014 har incidensen ökat dramatiskt. Beaktar man de senaste 20 åren har den årliga incidensökningen varit 4,4 % för män och 5,8 % för kvinnor. Under den senaste 10 års-perioden har den legat ännu högre; 5,0 % hos män och 6,2 % hos kvinnor. För hela denna tidsperiod var ökningen 178 % för män >85 år. Störst ökning för kvinnor registrerades i åldersgruppen 65-69 år, där incidensen ökat med hela 230 % från 1992-1994 till 2012-2014.

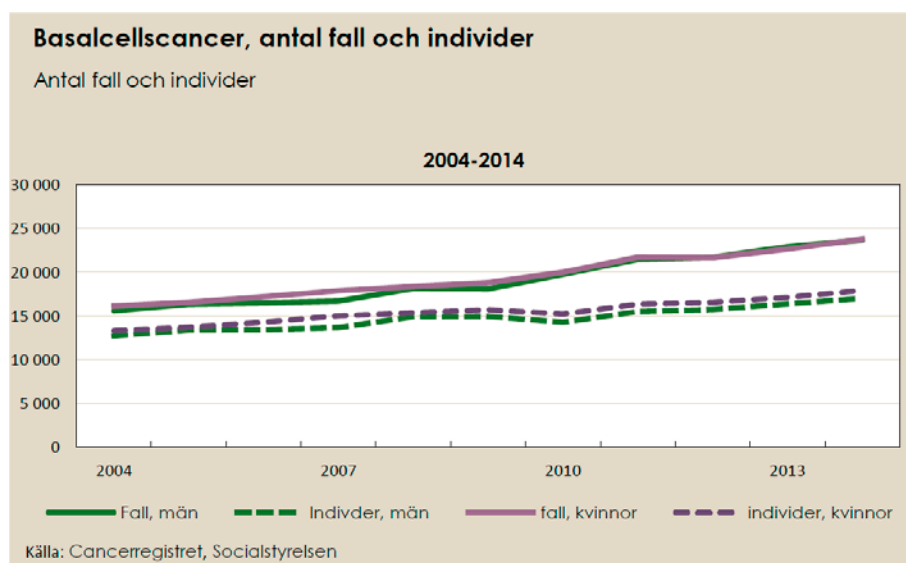
Skivepitelcancer i huden är mer åldersberoende än andra cancerformer, och är mest förekommande efter 85 år för både män och kvinnor. Eftersom den svenska befolkningen blir allt äldre kommer en fortsatt ökning av skivepitelcancer i huden hos äldre sannolikt innebära ett växande folkhälsoproblem i Sverige. (1). Få individer avlider till följd av sin skivepitelcancer, dödligheten är låg och ligger på cirka 0,7 per 100 000 invånare för både män och kvinnor.



Figur 8. Incidens för skivepitelcancer i Sverige mellan 1970 och 2014 (från "Cancer Incidence in Sweden 2014". Socialstyrelsen 2015).

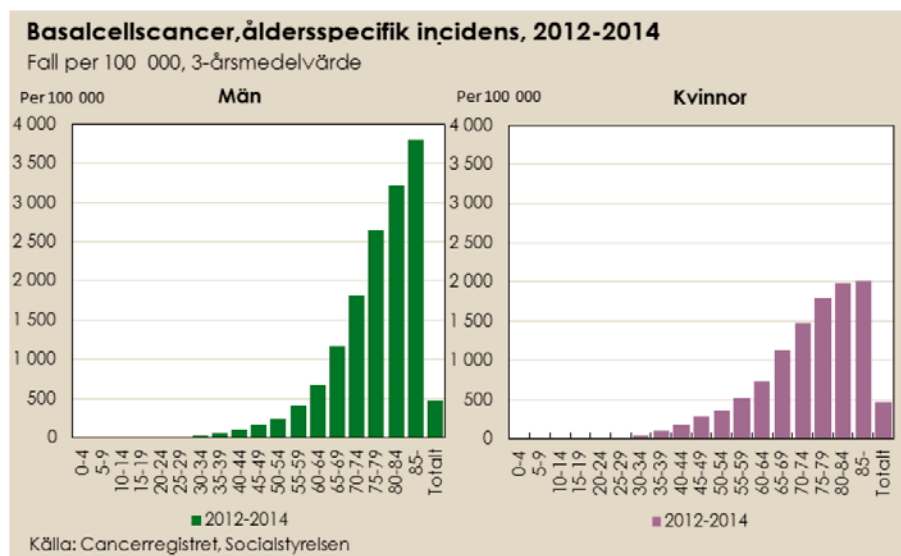
Basalcellscancer i huden

Basalcellscancer (BCC) saknar förmågan att metastasera och är i regel en långsamt växande tumör. BCC började först år 2003 att registreras i cancerregistret (som i huvudsak har varit inriktat på att samla uppgifter om tumörer med spridningsförmåga). Nuvarande lag om rapporteringsskyldighet (SOFs, 2003:13) innebär att, i likhet med andra elakartade tumörer, landets patologi- och cytologiavdelningar skall rapportera alla nya fall av BCC till registret. Det finns troligen ett stort mörkertal av BCC-fall, då rapporteringen enbart sker från patologavdelningar och ett okänt antal BCC behandlas utan att prov sändes till patolog.



Figur 9 Antal fall av BCC i Sverige mellan 2004 och 2014 (från "Cancer Incidence in Sweden 2014". Socialstyrelsen 2015)

Antalet fall som rapporteras till cancerregistret visar en långsam årlig ökning (figur 9). År 2004 rapporterades 31 770 BCC. Under 2014 hade antalet BCC-fall ökat till 47 532. Ungefär 30 000-35 000 personer drabbas varje år av basalcancers och det är inte ovanligt med fler än en tumör. Risken för att under livet drabbas av basalcancers är 7,4 %. Sjukdomen förekommer främst hos äldre, medelålder 70 år, och är relativt sällsynt före 50 års ålder. Ungefär lika många kvinnor som män drabbas, även om förekomsten är högre hos män vid högre åldrar (figur 10). Eftersom andelen äldre i befolkningen ökar kommer sannolikt antalet fall av BCC fortsätta att öka framöver.



Figur 10. Åldersspecifik incidens för BCC i Sverige mellan 2012 och 2014 från "Cancer Incidence in Sweden 2014". Socialstyrelsen 2015

Sammanfattning

Samtliga typer av hudcancer uppvisar en oroväckande ökad incidens i den svenska befolkningen. Aktuella data visar att denna ökning tycks accelerera, framförallt under de senaste 10 åren. Ökningen av maligna hudmelanom är kopplad till en ökad mortalitet. Även den vanligaste formen av hudcancer, BCC, visar på en snabb incidensökning under de år som statistik finns tillgängligt. För att kunna vända den negativa utvecklingen krävs ökade insatser för prevention. Utvecklingen bör följas med årliga analyser av incidenstrender via det Nationella kvalitetsregistret för hudmelanom och Socialstyrelsens rapporter från Cancerregistret.

Rekommendation från UV-rådet

Strålsäkerhetsmyndigheten bör fortsätta att följa utvecklingen av samtliga former av hudtumörer och arbeta vidare med preventionsåtgärder som påverkar både incidens och mortalitet. Rådet rekommenderar ökade insatser inom både primär och sekundär prevention. Myndigheten bör uppmärksamma sjukvårdsansvariga på det växande problemet och behovet av preventionsinsatser.

Referenser

1. Cancer incidence in Sweden 2014 = Cancerförekomst i Sverige 2014. Socialstyrelsen, 2015.
2. Hudmelanom. Nationell kvalitetsrapport för diagnosår 1990 –2014. Från nationella hudmelanomregistret 2015.
3. Dödsorsaker 2014. Causes of death 2014. Board of Health and Welfare, 2015.
4. Autier P, Koechlin A & Boniol M. The forthcoming inexorable decline of cutaneous melanoma mortality in light-skinned populations Eur J Cancer, 51: 869-878, 2015
5. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med, 363: 711-723.
6. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med, 364: 2507-2516.

Basalcellscancer - genetiska riskfaktorer och orsaker

Rune Toftgård, Centrum för Biovetenskaper, Karolinska Institutet Huddinge

Basalcellscancer (BCC) utgör den helt dominerande delen av non-melanoma hudcancer och är starkt kopplad till UV-exponering. I Sverige rapporterades 47 532 nya fall under år 2014 och incidensen är i likhet med observationerna för övrig hudcancer starkt ökande (se tidigare avsnitt).

I det följande beskrivs kunskapsläget när det gäller genetiska riskfaktorer innefattande både familjära syndrom och genetiska polymorfier associerade med ökad risk samt gällande de genetiska förändringar i tumörceller som kan driva tumörutvecklingen.

Ärftliga sjukdomssyndrom med ökad risk för BCC

Vid ett antal olika ärftliga men sällsynta sjukdomssyndrom är en kraftigt förhöjd risk att utveckla BCC en del av symtombilden.

Basalcellsnevussyndrom eller Gorlin's syndrom uppskattas i England ha en prevalens i storleksordningen 1:31 000 och andelen nymutationer är 25-30 % (1). Det finns emellertid inga tillförlitliga uppgifter om antalet fall i Sverige men det kan antas vara i samma storleksordning vilket kan översättas till ca 300 fall.

Hos ljushyade patienter karakteriseras syndromet av en mycket hög risk att utveckla ett stort antal BCC samt även en överrisk för bl.a. medulloblastom och meningiom. I de allra flesta fall beror sjukdomen på en medfödd inaktiverande mutation i tumörsuppressorgen PTCH1 (receptor för Hedgehog peptidligander) som leder till att Hedgehog (Hh) signalvägen är överaktiv. I tumörcellerna är oftast även den andra kopian av PTCH1 genen inaktiverad vilket medför ett ännu högre och konstant påslag av Hh-signalering. Under den senaste tiden har det visat sig att Basalcellsnevussyndrom ibland även kan orsakas av inaktiverande mutationer i SUFU och aktiverande mutationer i SMO. Det har även rapporterats att mutationer i PTCH2 kan orsaka Basalcellsnevussyndrom men denna association är ännu inte säkerställd.

Samtliga ovan beskrivna genetiska förändringar leder till hyperaktivering av Hh-signalering vilket är det som driver utvecklingen av BCC. Detta stöds ytterligare av en fallrapport som visar att en aktiverande mutation i SHH genen kan kopplas till uppkomst av BCC.

Identifieringen av den genetiska orsaken till Basalcellsnevussyndrom har också lett till att vi nu vet att alla BCC tumörer, även det stora antalet sporadiska BCC, beror på genetiskt aktiverad Hh-signalering i tumörcellerna (2).

I det närbesläktade syndromet *Multiple Hereditary Infundibulocystic Basal Cell Carcinoma Syndrome/Basaloid Follicular Hamartoma* beskrevs under förra året att den underliggande genetiska förändringen är en mutation i

SUFU (3). Likartade tumörer uppkommer även i en musmodell med heterozygot inaktivering av Sufu. Prevalensen för detta syndrom är okänd. Även i det besläktade *Multiple Familial Trichoepithelioma/Brooke-Spiegler Syndrome*, huvudsakligen orsakat av mutationer i CYLD genen och med okänd prevalens, ses uppkomst av BCC tillsammans med trichoepitheliom. Aktivering av Hh-signalering förekommer också i trichoepitheliom liksom somatiska mutationer i PTCH1.

Sammantaget etablerar detta en bild av nära besläktade tumörtyper (Basaloida Follikulära Hamartom, BCC, Trichoepitheliom) som drivs av genetiska förändringar kopplade till Hh-signalvägen.

I flera mycket ovanliga ärftliga syndrom, med ett fåtal eller inga drabbade i Sverige, beroende på defekter i reparationsmekanismerna för uppkomna skador på DNA finns en ökad risk för BCC. Denna grupp av syndrom inkluderar *Xeroderma Pigmentosum* (mutationer i gener som styr nucleotide excision repair), *Rothmund-Thomson syndrome* och *Bloom's syndrome* (mutationer i gener som kodar för DNA-helikaser) och ett nyligen beskrivet syndrom kopplat till mutationer i BRCA1-associated protein-1 (BAP1) (4,5). Karakteristiskt för denna grupp av ärftliga syndrom är att de predisponerar för ett flertal olika cancerformer inte bara eller främst BCC beroende på den ökade instabiliteten i cellernas arvs massa. Det är sannolikt att sekundära somatiska mutationer i Hh-signalvägens gener i tumörcellerna driver uppkomsten av BCC även hos dessa patienter.

Ytterligare ovanliga syndrom där BCC är överrepresenterad är *Rombo syndrome* och *Bazex-Dupré-Christol syndrome* för vilka sjukdomsgenerna ännu inte har identifierats samt *Cartilage-hair hypoplasia* (mutationer i genen för RMRP som är viktig för funktionen hos cellens ribosomer och associerad med immunbrist) och *Oculocutaneous albinism type 1 and 2* (mutationer i generna TYR eller OCA2) med defekt pigmentbildning. Det senare syndromet uppskattas ha en prevalens på 1:20000 vilket innebär ca 500 patienter i Sverige.

Alldeles nyligen rapporterades för första gången att det likaledes ovanliga *DICER1 syndrome* associerat med mutationer i DICER1 genen, som deltar i bildningen av mikroRNA, kan predisponera för BCC (6).

I en studie av BCC med debut före 50 år visades att förekomst av BCC hos en nära familjemedlem är en väsentlig riskfaktor även efter att hänsyn tagits till andra riskfaktorer vilket indikerar existensen av ännu oidentifierade genetiska förändringar som predisponerar för uppkomst av BCC (7).

Ett gemensamt drag för de ovan beskrivna ärftliga syndromen är att BCC uppkommer vid en tidigare ålder än vad som gäller för sporadiska BCC. Vid BCC hos unga patienter finns därmed alltid misstanke om förekomst av ärftlig predisposition.

Genetiska riskfaktorer för BCC

De ärftliga sjukdomssyndrom som beskrivits i föregående avsnitt medför en mycket hög risk för uppkomst av BCC som motiverar särskild uppmärksamhet och uppföljning. Genom att metoder för storskaliga

genetiska analyser blivit tillgängliga har studier, innebärande genomvida eller riktade analyser av stora patientmaterial, kunnat genomföras med målsättning att identifiera vanligt förekommande genetiska varianter som ökar risken att utveckla BCC. En svårighet med dessa studier är att det inte alltid varit möjligt att koppla associerade genvarianter till en specifik förändring av genaktivitet eller att reproducera funna associationer i oberoende undersökningar. I många fall är även storleken på observerade riskökningar liten.

Ett klart och reproducerbart samband mellan ett flertal olika varianter av melanocortin-1-receptor (MC1R) genen och risk för BCC är beskrivet (7-9). Riskökningen varierar i olika studier mellan 1,5 - 3 gånger och är oberoende av kopplingen till röd hårfärg. Sambandet gäller även för tidigt debuterande BCC (7) och hos patienter med Gorlin's syndrom finns en association till lägre debutålder (10).

En andra association som påvisats i flera studier är koppling till genvarianter i telomerase reverse transcriptase (TERT) locus medförande riskökningar på mellan 1-2 gånger (10-12). Hypotesen som ännu inte är verifierad är att genvarianterna orsakar en högre telomerasaktivitet medförande ökad potential till celltillväxt.

Studier av den isländska befolkningen har lett till identifiering av ett flertal andra möjliga genvarianter som ger ökad risk för BCC. Riskökningarna är små och i flera fall ännu inte reproducerade i oberoende studier. I en studie observerades en 2-faldig riskökning associerad med en genvariant som förändrade polyadenyleringssignalen i tumörsuppressorgenen p53 (13). Analys av genvarianter i relevanta kandidatgener som DNA-reparationsgener och cytotokingener har i olika studier givit motstridiga resultat.

Det är i dagsläget svårt att konklusivt belägga ett orsakssamband mellan ovan beskrivna genvarianter och uppkomst av BCC och underliggande mekanismer är fortfarande oklara. En annan begränsning gäller möjligheterna att översätta resultaten till individuell riskprofil. Framsteg görs emellertid i dessa avseenden och det är viktigt att följa utvecklingen inom området för att se när resultaten motiverar praktiska åtgärder.

Somatiska genetiska förändringar i BCC

Som beskrivits under avsnittet om ärftliga syndrom och Basalcellsnevussyndrom är aktivering av Hh-signalering en förutsättning för uppkomst av BCC. I sporadiska BCC sker detta genom somatiska mutationer i gener som kodar för centrala komponenter i Hh-signalvägen.

I två studier har förekomsten av olika mutationer i arvsmassans kodande del analyserats (14,15). Resultaten visar att BCC har den högsta frekvensen av mutationer (65 per megabase DNA) av alla tumörtyper som hittills analyserats. Orsaken till detta är den vanliga expositionen av hudens celler för solens UV-strålar. Upp till 90 % av de identifierade mutationerna kan kopplas till just UV-strålning.

Som kunde förväntas identifierades mutationer i komponenter i Hh-signalvägen i 80-85 % av tumörerna (PTCH1 73 %, SMO 20 % och SUFU 8 %). Den näst högsta mutationsfrekvensen, 61 %, förekom i

tumörsuppressorgenen p53. För både PTCH1 och p53 var i de flesta fall båda genkopiorna inaktiverade i tumörcellerna.

I den senaste och större studien (15) påträffades ytterligare mutationer i cancer-relaterade gener i 85 % av tumörerna inkluderande mutationer i MYCN, PIK3CA, RAS och FBXW7 med flera gener. Av speciellt intresse är vanligt förekommande mutationer i Notch1 och Notch2 eftersom en tumörsuppressorfunktion hos dessa avseende BCC också visats i möss. Mutationsmönstret pekade också starkt på en aktivering av N-MYC och Hippo-YAP signaltransduktionsvägarna vilket kunde konfirmeras genom påvisande av förhöjd expression av relevanta målgener. Just aktivering av Hippo-YAP signalvägen har också implicerats i utvecklingen av BCC i en experimentell studie (16) där aktivering av Hh-signalering drevs genom inaktivering av GNAS, genen som kodar för G α s heterotrimeric G protein. Det är intressant i detta sammanhang att notera att mutationer i GNAS nyligen har visats förekomma hos patienter med medulloblastom karakteriserade av hög aktivitet i Hh-signalvägen (17).

Någon övergripande analys av förändringar i de icke-kodande delarna av DNA har ännu inte gjorts men även i detta fall kan en hög mutationsfrekvens förväntas. Genom analys av kandidatregioner har i tre studier vanligt förekommande (i 50-80% av sporadiska BCC) mutationer i den reglerande promotorregionen för telomerase reverse transcriptase (TERT) genen visats (18-20). Dessa resultat tillsammans med den i föregående avsnitt beskrivna associationen mellan polymorfier i TERT locus och risk att utveckla BCC indikerar att det finns ett orsakssammanhang mellan hög telomerasaktivitet och BCC.

Den centrala betydelsen för BCC av konstant aktiverad Hh-signalering stöds starkt av observationen att genetiska förändringar som medför resistens mot behandling av BCC med SMO-inhibitorer domineras av mutationer som leder till just bibehållen hög Hh-aktivitet (21, 22).

Det är mot denna bakgrund sannolikt att progression av BCC, efter initiering genom aktivering av Hh-signalering, drivs av flera genetiska förändringar som samverkar till en bibehållen hög nivå av Hh-signalering.

Rekommendation från UV-rådet

Strålsäkerhetsmyndigheten rekommenderas att följa utvecklingen inom området för att se om möjligheter finns att identifiera särskilda högriskgrupper aktuella för preventiva insatser, rådgivning och uppföljning.

Referenser

1. Evans DG et al., Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet*, 152A, 327-332, 2010.
2. Kasper M et al., Basal Cell Carcinoma - molecular biology and potential new therapies. *J Clin Invest*, 122, 1-9, 2012.
3. Shulman JM et al. Multiple Hereditary Infundibulocystic Basal Cell Carcinoma Syndrome associated with a germline *SUFU* mutation. *JAMA Dermatol*, 152, 323-7, 2015.
4. Jaju PD et al. Familial skin cancer syndromes. *J Am Acad Dermatol*, 74, 437-51, 2016.
5. Mochel MC et al. Loss of *BAP1* expression in Basal Cell Carcinomas in patients with germline *BAP1* mutations. *Am J Clin Pathol*, 143, 901-4, 2015.
6. Mehraein Y et al. *DICER1* syndrome can mimic different genetic tumor predispositions. *Cancer Letters*, 370, 275-8, 2016.
7. Berlin NL et al. Family history of skin cancer is associated with early-onset basal cell carcinoma independent of the *MC1R* genotype. *Cancer Epidemiol*, 39, 1078-83, 2015.
8. Nan H et al. Genome-wide association study identifies novel alleles associated with risk of cutaneous basal cell carcinoma. *Hum Mol Genet*, 20, 3718-24, 2011.
9. Tagliabue E et al. *MC1R* gene variants and non-melanoma skin cancer: a pooled-analysis from the M-SKIP project. *British J Cancer*, 113, 354-363, 2015.
10. Yasar B et al. Common variants modify the age of onset for basal cell carcinomas in Gorlin syndrome. *Eur J Hum Genet*, 23, 708-710, 2015.
11. Stacey SN et al. New common variants affecting susceptibility to basal cell carcinoma. *Nat Genet*, 41, 909-914, 2009.
12. Yang X et al. Association between *TERT-CLPTM1L* rs401681[C] allele and NMSC cancer risk: a meta-analysis including 45,184 subjects. *Arch Dermatol Res*, 305, 49-52, 2013.
13. Stacey SN et al. A germline variant in the *TP53* polyadenylation signal confers cancer susceptibility. *Nat Genet*, 43, 1098-1103, 2011.
14. Jayaraman SS et al. Mutational landscape of basal cell carcinomas by whole-exome sequencing. *Journal of Invest Dermatol*, 134, 213-220, 2014.
15. Bonilla X et al. Genomic analysis identifies new drivers and progression pathways in skin basal cell carcinoma. *Nat Genet*, 48, 398-406, 2016.
16. Iglesias-Bartolome R et al. Inactivation of a $\text{G}\alpha_{\text{s}}$ -PKA tumour suppressor pathway in skin stem cells initiates basal-cell carcinogenesis. *Nat Cell Biol*. 17, 793-803, 2015.
17. He X et al. The G protein alpha subunit $\text{G}\alpha_{\text{s}}$ is a tumor suppressor in Sonic hedgehog-driven medulloblastoma. *Nat Med*, 20, 1035-42, 2014.
18. Griewank KG et al. *TERT* promoter mutations are frequent in cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *PLoS One*, 18, e80354, 2013.

19. Scott GA et al. Mutations of the TERT promoter are common in basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Mod Pathol*, 27, 516-523, 2014.
20. Populo H et al. TERT promoter mutations in skin cancer: The effects of sun exposure and X-irradiation. *Journal Invest Dermatol*, 134, 2251-7, 2014.
21. Atwood SX et al. Smoothened variants explain the majority of drug resistance in basal cell carcinoma. *Cancer Cell*, 27, 342-353, 2015.
22. Sharpe HJ et al. Genomic Analysis of Smoothened inhibitor resistance in basal cell carcinoma. *Cancer Cell*, 27, 327-341, 2015.

Kostnader för basalcellscancer

Bernt Lindelöf, Hudkliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Basalcellscancer (BCC) i huden är människans vanligaste cancerform. Den växer ofta långsamt och är lokalt invasiv. Metastasering är extremt sällsynt, liksom dödsfall. Solexponering är den viktigaste riskfaktorn. Registreringen i Svenska Cancerregistret började först i slutet av 2003 och 2013 registrerade 45590 nya BCC i Sverige. Med säkerhet är incidensen större eftersom många ytliga BCC behandlas på enbart kliniska grunder utan mikroskopisk analys, speciellt hos patienter med stor tumörbörda t.ex. immunsupprimerade.

I många länder har man ingen separat statistik för BCC utan man slår samman all hudcancer utom malignt melanom (MM) till NMSC (Non-melanoma skin cancer) som består av BCC, skivepitelcancer (SCC) samt enstaka extremt sällsynta tumörer som Kaposi Sarkom och Merkel Cell Karzinom m.m. NMSC består alltså i princip av BCC och SCC. I Sverige registrerades 2013 totalt 6384 SCC. BCC utgör således ca 88 % av alla NMSC i Sverige. Vid internationella jämförelser är en rimlig uppskattning att BCC utgör ca 80 % av alla NMSC.

Den kraftigt ökande incidensen av NMSC är ett globalt problem med stor betydelse för hälso- och sjukvårds ekonomi. Förutom solexposition förklaras ökningen av solarieanvändning. I en dansk studie påvisades en signifikant ökning av BCC hos patienter < 40 år och förklarade ökningen som en sen effekt av solarieanvändning (1).

Kostnader för hudcancer och NMSC

I en systematisk genomgång av publicerade hälsoekonomiska studier fram till 2013 inkluderades studier som uppfyllde kvalitetskriterierna från 10 länder. Australien och Nya Zeeland hade de högsta kostnaderna för hudcancer följt av Danmark och Sverige i relation till populationernas storlek. Brasilien och Kanada hade de lägsta kostnaderna. Den totala kostnaden för NMSC var betydligt större än för MM i Australien, Nya Zeeland, USA, England och Tyskland. I de övriga länderna var MM kostnaderna högre eller likartade (2).

NMSC drabbar 3,5 miljoner patienter i USA varje år och har nått epidemiska proportioner. Det är den mest vanliga cancerformen och incidensen är samma som för all annan cancer tillsammans. BCC utgör 80 % av dessa, dvs. 2,8 miljoner fall per år (3). I USA har kostnaderna för NMSC ökat med 4 % per år under perioden 1992-2008 (4-5). Även om kostnaderna för en enskild behandling av en NMSC bara är 5-10 % av motsvarande kostnad för andra cancerformer gör det stora antalet att NMSC var den 5:e kostsammaste cancerformen avseende behandling i USA efter lung-, prostata-, colon- och bröstcancer (6).

I Sverige finns beräkningar av kostnaden för NMSC för år 2011 (ca 400 miljoner kronor, 24 % av totalkostnaden för all hudcancer). Om man

approximerar att 80 % av denna är att hänföra till BCC blir kostnaden 320 miljoner kronor per år (7). Av totalkostnaden för all hudcancer inklusive MM och benigna förändringar i England 2008, svarade NMSC för 61.5 %, MM för 21 % och benigna förändringar för 17,5 % (8). NMSC svarade för 9 % av den totala kostnaden för alla typer av cancer i Australien (9). I England beräknades totalkostnaden för hudcancer till mer än 270 miljoner pund varav NMSC svarade för 45 % (10).

Kostnaderna specifikt för BCC

Kostnaderna för att behandla BCC beror på vald metod (vanlig kirurgi, histologiskt kontrollerad kirurgi = Mohs kirurgi, kyrettage med diatermi, kryoterapi, immunmodulerande krämer, fotodynamisk terapi = PDT, strålbehandling, med mera). Därutöver påverkas kostnaderna beroende på typ av BCC (aggressiviteten) och vilken kroppsdel som drabbats och om biopsi tagits före behandlingen. Ytterligare en faktor som påverkar kostnaderna är var behandlingen sker: t.ex specialistkliniker på sjukhus, specialist öppenvård eller primärvård. Enstaka patienter med svårbehandlade aggressiva BCC där standard behandlingar inte är lämpliga får också behandling med ett nytt kostsamt läkemedel (Vismodegib). Med många faktorer att ta hänsyn till blir kostnadsanalyserna komplicerade och endast övergripande analyser är tillgängliga i litteraturen.

I amerikanska studier är kostnaden för behandlingen av en BCC med hjälp av kyrettage med diatermi 50-60 % jämfört med kirurgi. Däremot är kostnaden för några icke kirurgiska metoder som immunmodulerande kräm (Imiquimod) jämförbar med kirurgi. Kyrettage med diatermi, kryoterapi och icke kirurgiska metoder är reserverade för låg-risk BCC (3). Om man på kliniska grunder utan biopsi behandlade BCC reducerades den totala kostnaden med 15 % (11). I en holländsk randomiserad klinisk studie visades bl.a. att vid behandling av ytliga BCC var totalkostnaden för Imiquimod 526 dollar jämfört med med 680 dollar för PDT (12).

Sammanfattning

BCC är världens vanligaste cancerform. Den utgör ca 80 % av alla NMSC och trots att den är lågmalign överstiger kostnaden för NMSC den för MM i många länder. Det finns en stor mängd alternativa behandlingsformer förutom kirurgi som har betydelse för kostnaderna.

Rekommendation från UV-rådet

BCC kräver stora och ökande sjukvårdresurser varför solpreventionsarbetet är mycket viktigt för att på sikt minska patientlidande och sjukvårdskostnader.

Referenser

1. Birch-Johansen F, Jensen A, Mortensen L, Olesen AB, Kjaer SK. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancer in Denmark 1978-2007: Rapid incidence increase among young Danish women. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2010;127(9):2190-8.
2. Gordon LG, Rowell D. Health system costs of skin cancer and cost-effectiveness of skin cancer prevention and screening: a systematic review. *European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*. 2015;24(2):141-9.
3. Kauvar AN, Cronin T, Jr., Roenigk R, Hruza G, Bennett R. Consensus for nonmelanoma skin cancer treatment: basal cell carcinoma, including a cost analysis of treatment methods. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2015;41(5):550-71.
4. Rogers HW, Weinstock MA, Harris AR, Hinckley MR, Feldman SR, Fleischer AB, et al. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006. *Archives of dermatology*. 2010;146(3):283-7.
5. Donaldson MR, Coldiron BM. No end in sight: the skin cancer epidemic continues. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2011;30(1):3-5.
6. Housman TS, Feldman SR, Williford PM, Fleischer AB, Jr., Goldman ND, Acostamadiedo JM, et al. Skin cancer is among the costliest of all cancers to treat for the Medicare population. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003;48(3):425-9.
7. Eriksson T, Tinghög G. Societal cost of skin cancer in Sweden in 2011. *Acta dermato-venereologica*. 2015;95(3):347-8.
8. Vallejo-Torres L, Morris S, Kinge JM, Poirier V, Verne J. Measuring current and future cost of skin cancer in England. *Journal of public health (Oxford, England)*. 2014;36(1):140-8.
9. Welfare AIOHa. Health system expenditures on cancer and other neoplasms in Australia 2000-01. 2005; Report No 22.
10. NCHOD. Data from National Clinical and Health Outcomes Knowledge Base of UK 2004-2006.
11. Wu X, Elkin EB, Jason Chen CS, Marghoob A. Traditional versus streamlined management of basal cell carcinoma (BCC): A cost analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;73(5):791-8.
12. Arits AH, Spoorenberg E, Mosterd K, Nelemans P, Kelleners-Smeets NW, Essers BA. Cost-effectiveness of topical imiquimod and fluorouracil vs. photodynamic therapy for treatment of superficial basal-cell carcinoma. *The British journal of dermatology*. 2014;171(6):1501-7.

Läkemedelskostnader för behandling av spridd melanomsjukdom i Sverige

Johan Hansson, Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset, Solna
Ulla Wilking, Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Spritt hudmelanom med fjärrmetastaser är en obotlig sjukdom som har haft en kort förväntad medelöverlevnad på endast ca 6-9 månader. Fram till senare år har möjligheterna till medicinsk behandling varit begränsade och ingen behandling har visats kunna förlänga överlevnaden hos dessa patienter. De senaste 5 åren har, glädjande nog, nya läkemedel med betydligt bättre effekt introducerats, vilket helt revolutionerat behandlingsmöjligheterna vid spridd melanomsjukdom.

De nya läkemedlen kan indelas i två huvudgrupper immuncheckpoint inhibitorer respektive målriktade behandlingar (targeted drugs).

Immuncheckpoint inhibitorer

Dessa läkemedel är antikroppar som binder till och inaktiverar inhibitoriska receptorer på T-celler (CTLA-4 respektive PD-1), som resulterar i en kraftigt ökad T-cellsaktivitet, som kan leda till immun-medierade antitumorala effekter. Det första läkemedlet som introducerades var den CTLA-4 blockerande antikroppen ipilimumab (Yervoy®), som visade sig förlänga överlevnaden hos patienter med spridd melanomsjukdom (1). En genomgång av ett stort antal studier har visat att behandling med ipilimumab leder till långtidsöverlevnad överstigande 3 år hos över 20% av patienter med spridd melanomsjukdom (2). Behandlingen ger dock risk för, ibland allvarliga, immunrelaterade biverkningar. År 2015 godkändes två hämmare av PD-1 receptorn, nivolumab (Opdivo®) och pembrolizumab (Keytruda®), som visats ha bättre antitumoral effekt och mindre risk för allvarliga immunrelaterade biverkningar (3, 4).

Målriktade behandlingar

Efter att det 2002 påvisats att omkring hälften av alla hudmelanomtumörer bär på förvärvade mutationer på samma plats i BRAF genen (BRAFV600 mutationer), vilka är nödvändiga för tumörens tillväxt och överlevnad, har specifika hämmare av det muterade proteinet utvecklats. Det första läkemedlet av denna typ, vemurafenib (Zelboraf®), godkändes 2012 i Sverige och ytterligare en BRAF-hämmare, dabrafenib (Tafinlar®), godkändes påföljande år (5, 6). Efter att randomiserade studier påvisat att kombinationsbehandling med BRAF-hämmare med MEK-hämmare, som verkar mot samma signalväg, är mera effektivt än BRAF-hämmare som enda läkemedel godkändes även MEK-hämmarna trametinib (Mekinist®) och cobimetinib (Cotellic®) år 2015 (7-9). Denna kombination av målriktade läkemedel används nu alltmer.

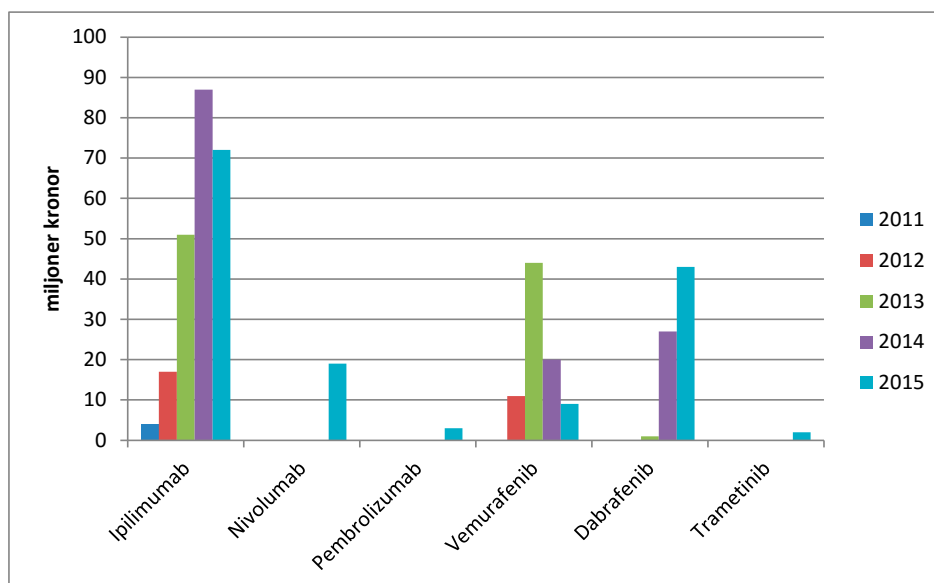
Läkemedelskostnader

Det hävdas ibland i debatten att kostnaderna för nya läkemedel skenar iväg, utgör ett hot för sjukvårdens ekonomi och riskerar att tränga ut andra viktiga verksamheter. Vi vill i denna korta rapport redovisa hur kostnaderna för användningen av dessa läkemedel utvecklats sedan introduktionen av det första medlet år 2011 (källa: Läkemedelsstatistik Concise från e-Hälsomyndigheten 2016.

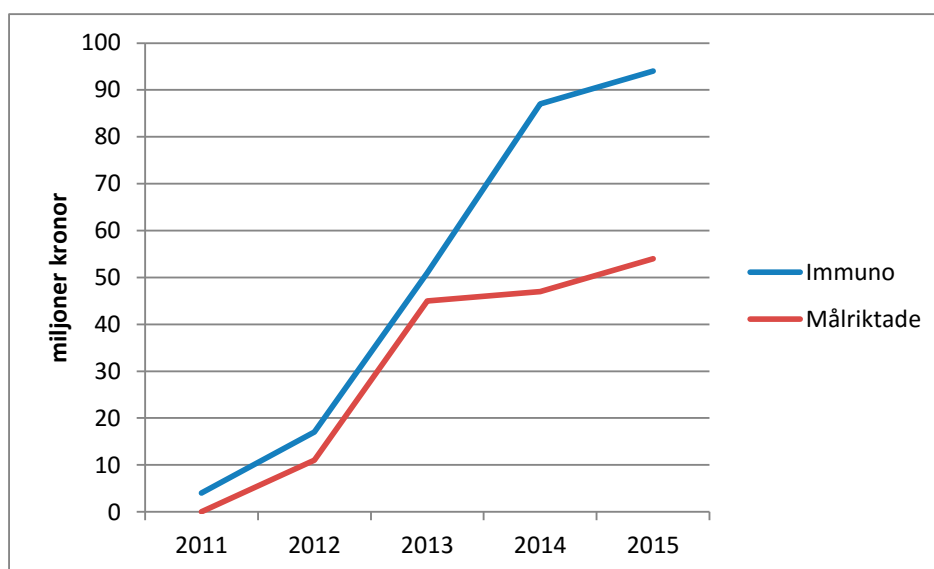
<http://www.ehalsomyndigheten.se/Sok/?q=Concise>). Vi redovisar här endast läkemedelskostnader, inte kostnader för sjukhusbesök, provtagningar, mutationstestning av tumörer, infusionsbehandlingar, biverkningshantering etc. som utförs i anslutning till behandling och uppföljning av dessa patienter.

Utöver kliniska prövningar har dessa läkemedel använts sedan 2011 i Sverige, men först sedan 2012 i någon större omfattning, vilket beror på ett fördröjt införande av ipilimumab samt att en första målsökande läkemedlet, vemurafenib, godkändes 2012 (Figur 1). Sedan 2012 har det skett en relativt snabb ökning av användning av och kostnader för dessa läkemedelsgrupper. Under 2012-2013 var kostnaderna ungefär lika fördelade mellan immunläkemedlet ipilimumab och målsökande terapier. Under 2014-2015 har däremot kostnaderna för immunterapier nästan fördubblats, medan kostnaderna för målriktade behandlingar legat relativt konstant.

Under 2015 var totalkostnaden för dessa läkemedel 150 milj. kronor, av vilket ca 2/3 för immunterapier och 1/3 för målriktade behandlingar (Fig 2). Bland enskilda läkemedel var 2015 kostnaden för ipilimumab störst med drygt 70 milj. kronor. Kostnaderna för detta läkemedel visar en nedåtgående trend, då det i allt större utsträckning börjat ersättas av PD-1 hämmare under 2015. Denna utveckling kan förväntas fortsätta, även om ett europeiskt godkännande av kombinationsbehandling med nivolumab och ipilimumab förväntas under 2016, vilket kan leda till en ökad användning av ipilimumab, men sannolikt på en lägre nivå än tidigare. Kostnaderna för målriktade behandlingar kan förväntas öka då kombinationsterapi med BRAF och MEK hämmare numera rekommenderas framför behandling med enbart BRAF hämmare.



Figur 1. Försäljning av de nya läkemedlen för malignt hudmelanom i Sverige åren 2011-2015



Figur 2. Total försäljning av de olika läkemedelsgrupperna för malignt hudmelanom.

Sammanfattning

Det har skett en snabb utveckling av nya läkemedelsbehandlingar vid melanomsjukdom. Dessa har kraftigt förbättrat prognosen vid spridd melanomsjukdom. Det är viktigt att SSM är informerad om utvecklingen. De direkta läkemedelskostnaderna motsvarande ca 150 miljoner kronor utgör för närvarande mindre än 10 %, av de beräknade totala kostnaderna på minst 1,6 miljarder kronor för hudcancer i Sverige (10).

Rekommendation från UV-rådet

Då nya behandlingar vid spridd melanomsjukdom utvecklas snabbt är detta ett viktigt område för SSM att bevaka.

Referenser

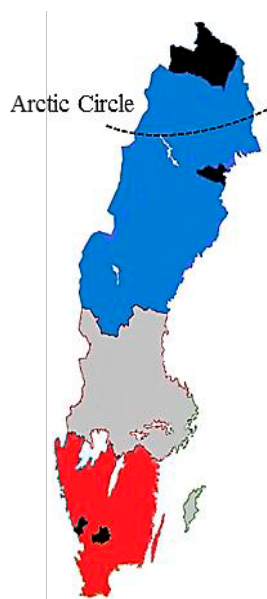
1. Hodi, F.S., et al., Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2010. **363**(8): p. 711-23.
2. Schadendorf, D., et al., Pooled Analysis of Long-Term Survival Data from Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(17): p. 1889-94.
3. Robert, C., et al., Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*, 2015. **372**(4): p. 320-30.
4. Ribas, A., et al., Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2015. **16**(8): p. 908-18.
5. Chapman, P.B., et al., Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*, 2011. **364**(26): p. 2507-16.
6. Hauschild, A., et al., Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 2012. **380**(9839): p. 358-65.
7. Long, G.V., et al., Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med*, 2014. **371**(20): p. 1877-88.
8. Robert, C., et al., Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*, 2015. **372**(1): p. 30-9.
9. Larkin, J., et al., Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*, 2014. **371**(20): p. 1867-76.
10. Eriksson, T. and G. Tinghog, Societal cost of skin cancer in Sweden in 2011. *Acta Derm Venereol*, 2015. **95**(3): p. 347-8.

Nevi hos barn i norra och södra Sverige speglar incidens och lokalisation av melanom hos yngre och medelålders vuxna

Bernt Lindelöf, Hudkliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna
Maria Karlsson, Hudkliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

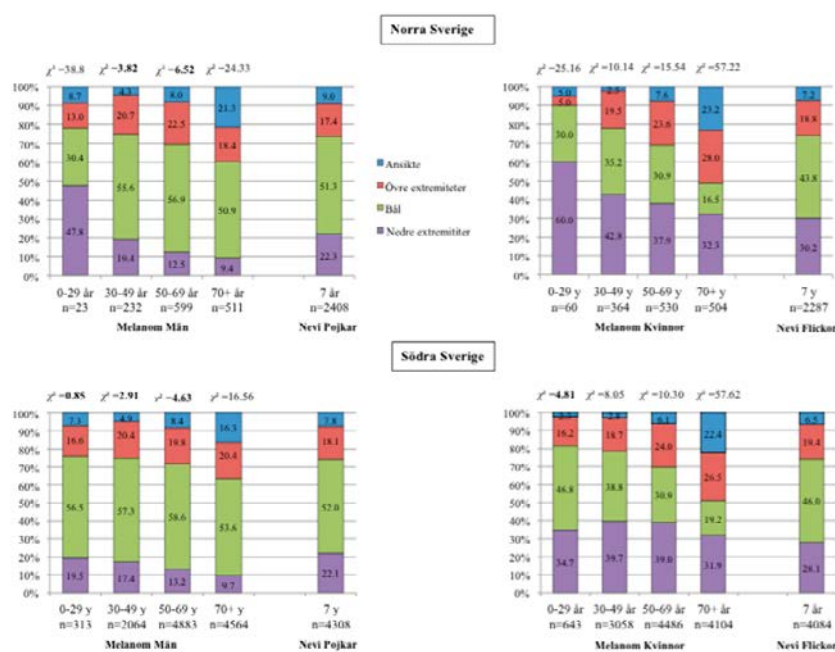
Utvecklingen av vanliga, förvärvade pigmentnevi (födelsemärken) är nära kopplad till graden av solexposition. Stark solexposition, särskilt under barndomen, ger utveckling av fler nevi (födelsemärken eller andra typer av pigmentfläckar på huden) liksom den påverkar individens framtida risk att få hudmelanom (melanom). Barn som bor på olika breddgrader i Sverige uppvisar stor skillnad i antalet nevi (1). I södra Sverige är antalet nevi hos sjuåriga barn nästan 80 % högre jämfört med norra Sverige. Detta speglar incidensen av melanom hos vuxna vilken är nästan dubbelt så hög i södra Sverige. Vidare har visats att antalet nevi hos barn minskar parallellt med att föräldrar rapporterar förbättrat solskydd av sina barn (2). Förekomsten av nevi kan följas på ett systematiskt sätt genom räkning i realtid eller indirekt via teledermatologi (3). Dessa studier stödjer att antalet nevi hos barn på populationsnivå kan fungera som ett indirekt mått på solexposition och potentiellt även som en biomarkör kopplad till framtida melanomrisk.

I den aktuella populationsbaserade tvärsnittsstudien undersöktes associationen mellan den anatomiska lokaliseringen av nevi hos barn boende i norra respektive södra Sverige med melanomlokalisering hos vuxna boende i samma geografiska områden (4) (figur 1). Totalt 5695 nevi hos 679 sjuåriga barn i norra Sverige och 8392 nevi hos 681 sjuåriga barn i södra Sverige registrerades. Resultaten jämfördes sedan med lokaliseringen av melanom som registrerats i Cancerregistret 1990-2012 för respektive geografisk region (2823 fall i norra Sverige och 24 115 fall i södra Sverige).



Figur 1. Den anatomiska lokaliseringen av melanom i norra (blått) respektive södra (rött) Sverige baseras på data från Cancerregistret 1990-2012. Svarta områden markerar de fyra kommuner som ingick i de populationsbaserade nevistudierna 2002 på sjuåriga barn i norra Sverige (Kiruna och Piteå) och södra Sverige (Ljungby och Falkenberg).

Resultaten visade att fördelningen av nevi på olika kroppsytor hos sjuåriga barn i norra respektive södra Sverige bäst överensstämde med distributionen av melanom hos yngre och medelålders vuxna. Både flest nevi och melanom återfanns på intermittent solexponerade ytor såsom bål och extremiteter. Däremot fanns ingen signifikant association mellan nevi hos barn och melanomdistribution hos äldre vuxna 70+ (som har fler melanom på kroniskt solexponerad hud i ansiktet). Procentuellt fördelade sig något fler melanom respektive nevi på bålen i södra jämfört med norra Sverige. Gemensamma könsprofiler mellan melanom och nevi påvisades; män och pojkar hade flest melanom respektive nevi på bålen medan kvinnor och flickor hade fler melanom respektive nevi på benen. Intressant nog återfinns störst andel melanom på benen i norra Sverige hos yngre (0-29 år) av båda könen.



Figur 2. Fördelning av nevi hos barn och distribution av melanom hos vuxna i norra och södra Sverige uppdelat efter kön.

Sammanfattning

Att ha många nevi är starkt associerat med en ökad melanomrisk. Resultaten av studierna som presenteras ovan har visat att utvecklingen av nevi redan hos så pass unga barn som sju år uppvisar en samvariation både med rapporterad solexponering och boende på olika breddgrad likväl som med incidens, distribution och könsfördelning av melanom.

Resultaten pekar på att solexposition tidigt i livet utgör en viktig miljöfaktor för melanom och att rutiner för ett sunt solbeteende bör grundläggas tidigt under barnaåren för att ha en optimal primärpreventiv effekt.

Rekommendation från UV-rådet

I syfte att minska melanomincidensen är det viktigt att fortsätta ge tydliga, vetenskapligt underbyggda solråd till föräldrar till yngre barn och även rikta sig till ungdomar t.ex. genom att verka för en lagmässig begränsning av solarieanvändning före 18 års ålder.

Referenser

1. Rodvall Y, Wahlgren CF, Ullén H, Wiklund K. Common melanocytic nevi in 7-year-old schoolchildren residing at different latitudes in Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Jan;16(1):122-7.
2. Karlsson MA, Wahlgren CF, Wiklund K, Rodvall Y. Parental sun-protective regimens and prevalence of common melanocytic naevi among 7-year-old children in Sweden: changes over a 5-year period. *Br J Dermatol.* 2011 Apr;164(4):830-7.
3. Karlsson MA, Lindelöf B, Wahlgren CF, Wiklund K, Rodvall Y. Mobile teledermatology is a valid method to estimate prevalence of melanocytic naevi in children. *Acta Derm Venereol.* 2015 Mar;95(3):303-6.
4. Karlsson MA, Rodvall Y, Wahlgren CF, Wiklund K, Lindelöf B. Similar anatomical distributions of childhood naevi and cutaneous melanoma in young adults residing in northern and southern Sweden. *Eur J Cancer.* 2015 Sep;51(14):2067-75.

Prognostiska faktorer och överlevnad i malignt melanom hos immigranter i Sverige

Hanna Eriksson, Institutionen för onkologi-patologi, Karolinska Institutet

Malignt melanom, som är den allvarligaste formen av hudcancer, ökar snabbt i Sverige liksom i övriga västvärlden. I tidigt skede kan melanom botas genom kirurgisk behandling och överlevanden är hög. Melanom som metastaserat, det vill säga spridit sig i kroppen, är som regel en obotlig sjukdom med kort överlevnad, ca 6-9 månader. Tyvärr har det i Sverige skett en ökning av andelen tjocka melanom som har sämre prognos. Tidig upptäckt och operation av melanom är fortfarande avgörande för överlevnaden i sjukdomen. Det är därför av värde att hitta grupper i befolkningen där särskilda åtgärder skulle kunna göras, så kallade sekundärpreventiva insatser, för att hitta tumörerna i tid och på så sätt förbättra överlevnaden i sjukdomen (1-2).

Vi har tidigare visat att det finns flera subgrupper i befolkningen som har sämre prognos i sjukdomen, till exempel klarar sig patienter med låg utbildning sämre än patienter med hög utbildning (3). Även ensamstående män har sämre prognos jämfört med sammanboende män. Detta kan bero på att patienter med låg utbildning eller som bor ensamma söker vård senare och deras melanom identifieras i ett senare skede.

Det finns flera kända prognostiska faktorer vid melanom, till exempel är högre ålder, manligt kön och speciella mikroskopiska förändringar i tumörerna kopplade till sämre prognos. Tidigare studier, främst från USA, har även visat att vissa etniska grupper där melanom egentligen är mindre vanligt förekommande har sämre överlevnad i sjukdomen (4). Patienter med mörkare hudtyp har dessutom mer frekvent melanom på mer ovanliga kroppslokaler som man sällan exponerar för solen, till exempel så kallade akrala melanom, som finns i handflatorna och under fotsulorna. Den sämre prognosen i dessa patientgrupper kan bero på att man inte tror sig vara i riskzonen för just hudcancer och söker därför inte läkarbedömning i tid. I Sverige vet vi dock inte om sådana skillnader existerar i befolkningen.

I Sverige har vi möjlighet att genom populationsbaserade nationella register studera frågeställningar och orsakssamband för olika sjukdomar inklusive melanom vilket inte är möjligt i de flesta länder utanför Norden. Ett sådant register är det Nationella Kvalitetsregistret för melanom som innehåller information om alla melanom som diagnosticerats i Sverige sedan år 1990 fram till idag. De data som registreras omfattar tumörkaraktäristika, kirurgisk behandling och uppföljning. Vi har i den här studien kopplat ihop melanomregistret med olika databaser vid Statistiska centralbyrån och Socialstyrelsen för att kunna studera om det finns skillnader i melanomöverlevanden hos första och andra generationens immigranter jämfört med etniskt svenska patienter i Sverige (1). Detta är den första studien i sitt slag som är gjord i Europa. Tidigare vetenskapliga rapporter inom området kommer främst från USA.

Specifikt för studiens syfte var att vi definierade första generationens immigranter som de individer födda utanför Sverige liksom deras föräldrar och att andra generationens immigranter hade en eller båda föräldrarna födda utanför Sverige men var själva födda i Sverige. Europa delades in i olika regioner för att jämföras med Sverige. Statistiska beräkningar avseende relativa risker för mer avancerad sjukdom vid diagnos och melanomdöd analyserades och korrigerades för kända faktorer som också påverkar överlevnaden i melanom. I den här studien ingick 25 370 patienter födda i Sverige och relativt få, 1865 patienter (6,8 %), var immigranter. Majoriteten av immigranter i Sverige kommer från de nordiska grannländerna som har liknande förekomst av melanom och dödlighet i sjukdomen. Immigranter diagnosticerades med melanom vid yngre åldrar (55 års ålder i median hos immigranter jämfört med en medianålder på 62 år i den så kallade svenska gruppen).

Första generationens immigranter från södra Europa diagnosticerades med mer avancerad sjukdom, dvs tjockare melanom och senare stadier av sjukdomen, jämfört med den så kallade svenska patientgruppen. Första generationens kvinnliga immigranter specifikt från före detta Jugoslavien hade signifikant sämre melanomöverlevnad jämfört med svenska kvinnor vilket vi inte fann för männen. Vi fann inga skillnader i melanomprognos för andra generationens immigranter. Det fanns inga skillnader mellan immigranter och etniskt svenska patienter i tid som förflöt mellan första och andra operationen av melanomförändringarna.

Den vanligaste typen av melanom kallas superficiellt eller ytligt spridande melanom och var vanligast förekommande hos samtliga patienter i studien. Immigranter från södra Europa hade dock oftare så kallade nodulära melanom vid diagnos. Dessa melanom anses vara mer aggressiva i sitt växtsätt och har sämre prognos. Immigranter från utomeuropeiska länder hade ofta så kallade lentiginösa melanom vid diagnos.

Sammanfattningsvis kunde vi visa att det inte är några större överlevnadsskillnader för immigranter med melanom i Sverige. Vi fann dock att första generationens patienter från södra Europa diagnosticerades med mer avancerade melanom, men överlevnadsskillnader återfanns endast för första generationens kvinnliga immigranter från före detta Jugoslavien. Dessa resultat tillsammans talar för att sekundär prevention riktad mot specifika patientgrupper kan förbättra överlevanden i melanom.

Rekommendation från UV-rådet

Rådets rekommendation är att myndigheten ska verka för riktad information mot specifika målgrupper för att öka effekten av preventiva insatser.

Referenser:

1. Simberg-Danell C, Lyth J, Månsson-Brahme E, Frohm-Nilsson M, Carstensen J, Hansson J and Eriksson H. Prognostic factors and disease-specific survival among immigrants diagnosed with cutaneous malignant melanoma in Sweden. *Int J Cancer*, accepted manuscript online: 23 mars 2016
2. Måsbäck A, Westerdahl J, Ingvar C, Olsson H, Jonsson N. Cutaneous malignant melanoma in south Sweden 1965, 1975, and 1985. A histopathologic review. *Cancer*. 1994 Mar 15;73(6):1625-30.
3. Eriksson H, Lyth J, Månsson-Brahme E, Frohm-Nilsson M, Ingvar C, Lindholm C, Naredi P, Stierner U, Carstensen J, Hansson J. Later stage at diagnosis and worse survival in cutaneous malignant melanoma among men living alone: a nationwide population-based study from Sweden. *J Clin Oncol*. 2014 May 1;32(13):1356-64
4. Wu XC, Eide MJ, King J, Saraiya M, Huang Y, Wiggins C, Barnholtz-Sloan JS, Martin N, Cokkinides V, Miller J, Patel P, Ekwueme DU, et al. Racial and ethnic variations in incidence and survival of cutaneous melanoma in the United States, 1999-2006. *J Am Acad Dermatol* 2011;65: S26-37

”Det är värt att bränna sig lite för att få en bra solbrun färg”

*Yvonne Brandberg, Institutionen för onkologi-patologi, Karolinska Institutet
Magnus Bäcklund, Institutionen för Medicin Solna, Karolinska Institutet*

Hudcancer är den cancerform som ökar snabbast i Sverige. UV-exponering räknas som den avgjort största riskfaktorn. I SSM:s UV-rådsrapport 2014 belystes hur det rådande skönhetsidealet att ha en solbrun hud styr UV-relaterat beteende och attityder (1). Där refererades aktuell forskning på området och resultaten från två examensuppsatser på Läkarprogrammet på Karolinska Institutet. I den ena uppsatsen undersöktes samband mellan UV-relaterat beteende och hudtonsel hos patienter på en hudmottagning i Stockholm (2). I den andra uppsatsen undersöktes gymnasieungdomars solvanor och deras hudtonsel, potentiella associationer mellan dem, samt om skälen för att sola skiljer sig utifrån individernas kön och socioekonomiska status (3). Slutsatsen från båda undersökningarna, där data samlats in 2013, var att det finns en stark koppling mellan välmående och solbrunhet. SSM rekommenderades att fortsatt följa forskningen gällande samband mellan utseendeideal och UV-exponering (1).

Hösten 2015 genomfördes en förnyad undersökning med syfte att studera solvanor, hudtonsel och relaterade attityder hos svenska gymnasieungdomar samt att analysera potentiella associationer mellan solvanor och hudtonsel (4). Denna gång inkluderades gymnasieungdomar från två skolor, Kungsholmens gymnasium (KG) i Stockholm (samma skola som undersöktes 2013) och St:Petri skola (SP) i Malmö. Totalt svarade 186/193 tillfrågade elever (96%) på frågeformuläret som delades ut och samlades in under lektionstid.

I föreliggande rapport redovisas en sammanställning av resultaten från de tre mätningarna, Malmö 2015, Stockholm 2015 och Stockholm 2013.

Attityder till en solbrun hud redovisas (Tabell 1)

Tabell 1: Attityder till en solbrun hud¹

Påstående	Malmö 2015 N (%)	Stockholm 2015 N (%)	Stockholm 2013 N (%)
”Det är snyggt att vara solbrun”	129 (91 %)	132 (93 %)	151 (93 %)
”Jag känner mig snyggare när jag är solbrun”	114 (80 %)	115 (81 %)	136 (83 %)
”Det är hälsosamt att vara solbrun”	66 (48 %)	61 (45 %)	74 (47 %)
”Jag känner mig mer hälsosam när jag är solbrun”	82 (58 %)	93 (66 %)	111 (69 %)
”Jag känner mig bättre när jag är solbrun”	82 (58 %)	86 (61 %)	91 (55 %)
”Det är värt att bränna sig lite för att få en bra solbrun färg”	26 (18 %)	45 (32 %)	33 (20 %)

¹ Antal och proportion som ”instämmer” redovisas i tabellen.

Frågorna besvarades genom att markera ett av fyra svarsalternativ: ”Stämmer inte alls”, ”Stämmer inte”, ”Stämmer”, ”Stämmer helt och hållet”. Fler än 90 % tyckte att det är ”snyggt att vara solbrun”. Likaså kände sig över 80 % snyggare när de är solbruna. Siffrorna är lägre när det gäller huruvida det är hälsosamt att vara solbrun och om man känner sig mer hälsosam. Färre tyckte att det är hälsosamt att vara solbrun (45-48 %), men trots det kände fler sig hälsosamma när de är solbruna (58-69 %). Noteras bör att en tredjedel av ungdomarna från Stockholm 2015 tyckte att det är värt att bränna sig för att få en bra solbrun färg. Det är en ökning från 20 % år 2013. Arton procent av ungdomarna i Malmö instämde i detta påstående, en statistiskt signifikant mindre andel än ungdomarna i Stockholm 2015 (32 %) ($p=0,008$). I övrigt tycks attityderna till en solbrun hud inte, utifrån dessa frågor, ha förändrats under de två åren mellan mätningarna (se tabell 1).

Skäl för att sola (Tabell 2)

Tabell 2. Skäl för att sola¹

Påstående	Malmö 2015 N (%)	Stockholm 2015 N (%)	Stockholm 2013 N (%)
”Jag solar för att bli brun”	115 (80 %)	113 (79 %)	126 (78 %)
”Jag solar för att jag tycker att det är skönt”	105 (73 %)	111 (78 %)	133 (81 %)

”Jag solar för att det är avkopplande”	109 (76 %)	112 (78 %)	128 (78 %)
”Jag solar för att mina vänner solar”	43 (30 %)	48 (34 %)	37 (23 %)

¹ Antal och proportion som ”instämmer” redovisas i tabellen.

De främsta skälen för att sola är ”för att bli brun” (78-80 %), ”för att det är skönt” (73-81 %) och ”för att det är avkopplande” (76-78 %). Färre anger att de solar för att de har vänner som solar (23-34 %). Dock angav en större andel av ungdomarna från Stockholm 2015 (34 %) detta skäl jämfört med mätningen på samma skola 2013 (23 %). I övrigt tycks inte svaren ha förändrats från mätningen 2013.

Solvanor och hudtonsideal (Tabell 3)

Tabell 3: Hur påverkas solvanor av hudtonsideal¹?

	Malmö 2015 N (%)	Stockholm 2015 N (%)	Stockholm 2013 N (%)
Påverkar utseendeideal andras solvanor?	143 (100 %)	142 (99 %)	163 (99 %)
Påverkar utseendeideal dina solvanor?	122 (85 %)	122 (85 %)	135 (82 %)
Hur mycket skulle du sola om det inte ansågs attraktivt?	109 (79 %)	117 (82 %)	135 (84 %)
Hur mycket skulle andra sola om det inte ansågs attraktivt?	108 (74 %)	126 (88 %)	147 (90 %)

¹ Frågorna besvarades genom att markera ett utav fyra svarsalternativ: ”Inte alls”, ”Väldigt lite”, ”I viss utsträckning”, och ”I stor utsträckning”. Svaren ”I viss utsträckning” och ”I stor utsträckning” redovisas sammanslagna.

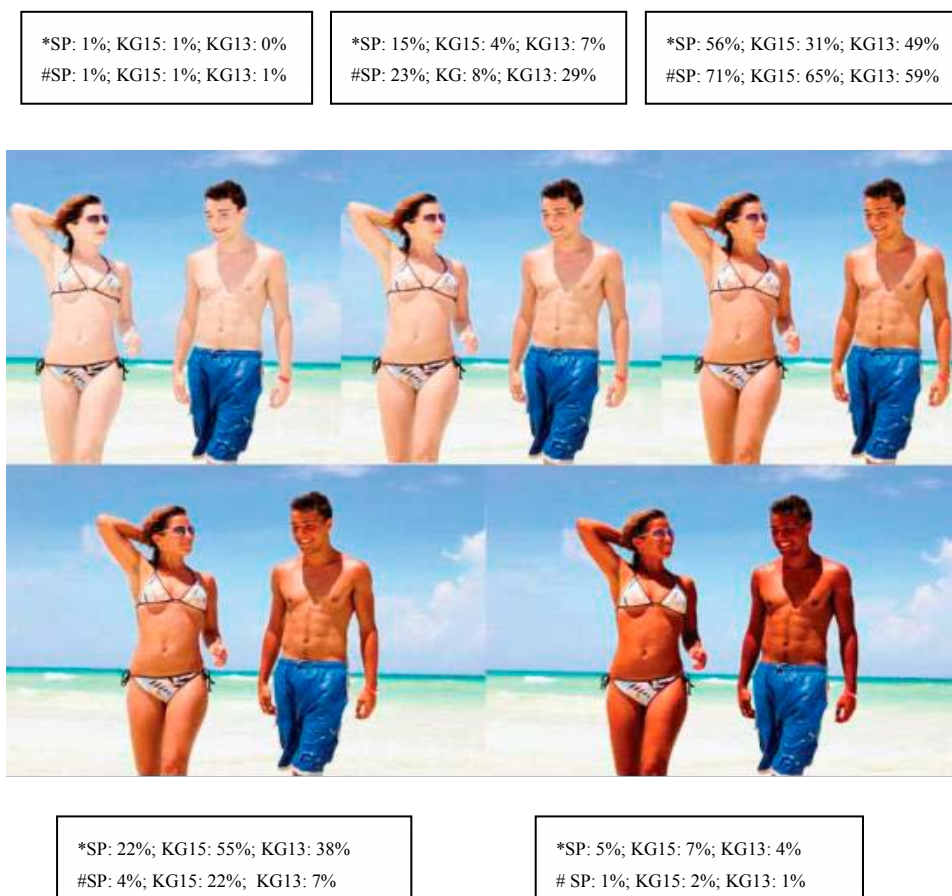
Så gott som samtliga ungdomar ansåg att utseendeideal påverkar andras solvanor. Däremot var det något färre som ansåg att utseendeideal påverkade deras egna solvanor, även om också detta var ett vanligt svar (82-85 %). En majoritet ansåg att de själva och andra skulle sola mycket även om det inte ansågs attraktivt (74-90 %). Fler i Malmö ($p=0,038$) jämfört med Stockholm 2015 ansåg att andra inte skulle sola om det inte var attraktivt.

Hudtonsideal avseende attraktivitet och hälsosamt utseende (Figur 1)

Ungdomarna ombads att markera på vilken av nedanstående bilder som paren såg mest attraktiva respektive hälsosamma ut.

Sammanfattningsvis tyckte ungdomarna att paret på bild nummer 3 och 4 var mest attraktiva och såg mest hälsosamma ut. I Malmö valdes bild nummer 3 av 56 % som mest attraktiv, medan bild nummer 4 valdes av 55 % av ungdomarna i Stockholm 2015. Motsvarande siffra från Stockholm 2013 var

38 %. Bild nummer 3 valdes av alla grupper som den där paret såg mest hälsosamma ut.



Figur 1. På vilken av bilderna tycker du att personerna ser mest attraktiva (*) respektive hälsosamma (#) ut?

Diskussion och slutsatser

Det är av stort intresse att undersöka ungdomars solvanor och hudtonsideal, då de är den åldersgrupp som solar mest och därmed utsätter sig för risker att i framtiden få hudcancer [5]. Alla tre undersökningarna visar att ungdomar tycker att det är attraktivt med en solbrun hud och att detta påverkar deras UV-exponering. De tyckte ha viss kunskap om att solbrun hud inte i sig är hälsosamt, men trots detta tyckte omkring 60% att de kände sig mer hälsosamma när det var bruna. Dessutom angav en tredjedel av Stockholmsungdomarna 2015 att de tyckte att det var värt att bränna sig i solen för att få en bra solbränna. Sammantaget tyder resultaten på att utseendeidealet är av stor betydelse för UV-relaterat beteende, och i studien finns inga tecken på att detta minskar.

De skäl som finns för att sola är starka förstärkare för detta beteende i ungdomsåren och svåra att påverka med information. Solande leder till att man blir attraktivt brun, känner sig hälsosam och är dessutom skönt och avkopplande medan det pågår. Intressant är att skälet att vänner solar tycks ha förstärkts i Stockholm 2015 jämfört med 2013.

Nästan alla ungdomar ansåg att hudtonsidealet drev solandet i hög utsträckning, både deras eget och andras. Motsägelsefullt nog ansåg många att de och andra ungdomar skulle sola även om det rådande skönhetsidealet ändrades. Man kan då spekulera i om det är det faktum att det anses som skönt och avkopplande som skulle upprätthålla detta riskbeteende.

Inget i undersökningarna tyder på att hudtonsidealet ändrats så att de bilder där paret är ljusare föredras. Tvärt om tycks ungdomarna i Stockholm 2015 i högre utsträckning värdesätta det mer bruna paret än i 2013 års undersökning.

Malmöungdomarna tenderade att rapportera positiva attityder till solning och till ett brunbränt ideal i lägre utsträckning än Stockholmsungdomarna 2015. Siffrorna är dock ändå höga och vi har ingen jämförelse över tid gällande Malmö.

Sammanfattningsvis tyder resultaten av undersökningarna på att hudtonsidealet är starkt drivande när det gäller ungdomars solvanor, att det anses attraktivt och hälsosamt att ha en brun hudton och att detta inte tycks ha förändrats i positiv riktning under de två åren mellan Stockholmsmätningarna. Enligt en översiktsartikel tyder studier på att interventioner inriktade på de negativa utseendeffekterna av UV-exponering och de positiva effekterna av solskydd kan vara framgångsrika [6]. Dessa interventioner är dock individuella och för att förändra svenska ungdomars utseendeideal krävs att idealet förändras. Dessutom har vi i Sverige ett mer brunbränt hudtonsideal än i andra länder och speciella insatser krävs här [5]. Den långa mörka vintern, det opålitliga vädret och det faktum att många svenskar njuter i solen är särskilda utmaningar när det gäller att förändra det UV-relaterade beteendet i Sverige.

Rekommendation från UV-rådet

SSM bör fortsatt följa utvecklingen av forskningen gällande samband mellan utseendeideal och UV-exponering. Resultaten från studien är alarmerande, då hudtonsidealet är starkt drivande bland ungdomar. Myndigheten bör därför uppmärksamma och reagera på när media och andra aktörer använder det brunbrända skönhetsidealet för att stärka sin marknadsföring. Dessutom bör UV-rådet rikta information syftande till att förändra det solbruna hudtonsidealet speciellt framtagen till vissa målgrupper, tex högriskgrupper, och då anpassa informationskanalerna till målgrupperna

Referenser

1. Strålsäkerhetsmyndigheten. UV-rådsrapport 2014:37.
2. Strandh M. Samband mellan hudtonsideal och solningsvanor hos patienter på en hudmottagning. [Examensarbete, Läkarprogrammet]. Stockholm: Karolinska Institutet; 2013.
3. Hallgren A. Enkätstudie om svenska ungdomars solvanor och koppling till hudtonsideal: Finns skillnader avseende kön och socioekonomisk status? [Examensarbete, Läkarprogrammet]. Stockholm: Karolinska Institutet; 2014.
4. Ström O. Enkätstudie om solvanor, hudtonsideal och relaterade attityder hos svenska gymnasieungdomar. [Examensarbete,

- Läkarprogrammet]. Stockholm: Karolinska Institutet; 2016.
5. Bränstrom R, Kasparian NA, Chang YM, Affleck P, Tibben A, Aspinwall LG, et al. Predictors of sun protection behaviors and severe sunburn in an international online study. *Cancer Epidemiol Bi- omarkers Prev* 2010; 19: 2199-210.
 6. Williams AL, Grogan S, Clark-Carter D, Buckley E. Appearance-based interventions to reduce ultraviolet exposure and/or increase sun protection intentions and behaviours: A systematic review and meta- analyses. *Br J Health Psychol* 2013; 18: 182–217.

Vitamin D och cancerrisk

*Veronica Höiom, Institutionen för onkologi-patologi, Karolinska Institutet
Desiree Wiegleb Edström, Hudkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset*

Vitamin D är ett förstadium till det livsnödvändiga hormonet calcitriol. Flera viktiga biologiska funktioner i kroppen påverkas och regleras av den aktiva formen av vitamin D. Till exempel är adekvata nivåer av aktivt vitamin D viktiga för att bibehålla kalkbalansen i vårt skelett och våra tänder, vilket regleras genom kalciumnivån i blodet. Aktivt vitamin D är också viktigt för hormonbalansen i kroppen och för immunsystemet. Aktivt vitamin D har både en stimulerande och en supprimerande effekt på immunförsvaret. Den dämpande effekten på immunsvaret sker genom en minskad mängd av proinflammatoriska cytokiner, ökad mognad av vissa immunceller (dendritiska celler) och minskad mognad av andra (B-celler som producerar antikroppar) samt aktivering en typ av T-celler som motverkar immunsvaret. Genom laboratorieundersökningar har man sett att den aktiva formen av vitamin D främjar cellmognad samt motverkar celledelning, det vill säga visar på cancerförebyggande egenskaper.

Vi tillgodogör oss vitamin D dels genom vår kost, exempelvis är fet fisk och ägg rika på vitamin D, och det finns flera mejeriprodukter som är berikade för vitamin D. Vitamin D-nivåer påverkas också när vi exponeras för UVB-strålning. Vitamin D syntetiseras i huden då vi exponeras för solljus, och ofta är en kort exponering tillräcklig då maximala nivåer av syntetiserat vitamin nås efter en sub-minimal erytemdos. Därefter nås jämnvikt och syntetiserat vitamin bryts ner i samma takt som det bildas. Det är därför mer effektivt med fler korta exponeringar än en längre för att öka vitamin D-nivåerna.

Mängden vitamin D som syntetiseras i huden är individuell och påverkas av flera faktorer, en del individspecifika såsom hudpigmentering – ljus hud syntetiserar vitamin D effektivare än mörkare hudtyper, ålder – hudens förmåga att syntetisera vitamin minskar med åldern och vikt – högt BMI associerar med lägre D-vitaminnivåer. Dessutom påverkas vitamin D-nivåerna i blodet av nedärvd variation i gener som reglerar metabolism, transport och nedbrytning av vitamin D. Exempel på detta är gener som kodar för vitamin D-receptorn (VDR) och ”vitamin D-binding protein”. Hur mycket vitamin D som syntetiseras beror också på vilken latitud individen befinner sig på, då starkare UVB-strålning ökar produktionen av vitamin D. I en nyligen publicerad studie mättes vitamin D-nivåerna under perioden januari till maj på individer boende i Västerbotten och Norrbotten. Studien visade att cirka 80 % hade adekvata nivåer (≥ 50 nmol/l). Insufficianta nivåer (25-49.9 nmol/l) var vanligast hos unga personer (25-34 år) där framför allt unga män (41 %) hade låga vitamin D nivåer (1). Däremot visade en annan studie från norra Sverige, att endast 27 % av personer från Afrika och Mellanösten hade adekvata eller optimala nivåer. Detta tros bero på solvanor och skyddande kläder (2). Ljuskänsliga patienter är en annan grupp som kan riskera låga vitamin D nivåer. Rhodes och medarbetare rapporterar att dessa patienter kan ha låga vitamin D-nivåer under hela året.

Det är därför av vikt att diskutera kost och vitamin D-tillskott med denna patientgrupp (3).

Under 1980-talet publicerades de första studierna som visade en koppling mellan vitamin D och ökad cancerrisk (4-5). Sedan dess har många genetiska och epidemiologiska studier genomförts i försök att bestämma huruvida vitamin D har en cancerförebyggande effekt eller inte. Hittills har resultaten inte varit entydiga. Den cancerform som visat på starkast korrelation till ”ökad risk-låga vitamin D-nivåer” är tjocktarmscancer, som var den cancerform som beskrevs som associerad med vitamin D i de första publicerade studierna. För tjocktarmscancer visar vissa studier på signifikanta data medan andra inte gör det (sammanfattas i 6-7). En studie av patienter med adenom (potentiella förstadier till tarmcancer) publicerad 2015, visade inte på någon skillnad i återinsjuknande i adenom om patienten fått vitamin D-tillskott. Detta var en randomiserad, multicenter, dubbelblind, placebo-kontrollerad studie där vitamin 25OH mättes i serum vid starten (base-line) och efter 3 och 5 år (8).

När det gäller andra cancerformer är data än mer otydliga. För bröstcancer visar de flesta studierna inte någon association mellan låga vitamin-D nivåer och ökad cancerrisk (9-10). Även data för prostata cancer är inkonsekventa (9). I vissa studier har man registrerat en viss korrelation mellan låga vitamin-D nivåer och ökad dödlighet men inte en koppling till ökad cancerrisk. Dock visar en sammanfattning över 13 prospektiva studier av vitamin D och cancer mortalitet att en sådan korrelation inte kunde bekräftas (11). När det gäller hudcancer, inklusive melanom, har ingen skyddande effekt av vitamin D kunnat bevisas. Olika fall-kontrollstudier har visat både skyddande och ogynnsam association mellan vitamin D och risk för hudcancer (12). I en nyligen publicerad meta-analys av vitamin D:s roll och risken för melanom och annan hudcancer, baserad på 20 vetenskapliga artiklar, kunde man inte se någon association mellan vitamin D-nivåer och ökad risk för melanom medan risken för annan hudcancer visade en positiv association (dvs höga vitamin D-nivåer ökade risken för hudcancer) (13). Man kunde se en viss koppling mellan låga vitamin-D nivåer och tjockare melanomtumörer vid diagnos, vilket skulle kunna leda till en sämre överlevnad. Association mellan låga vitamin D-nivåer och sämre överlevnad vid melanomsjukdom kunde även ses i en prospektiv studie gjord på över 1 000 melanompatienter som publicerades nyligen (14).

Till skillnad mot de osäkra resultaten för vitamin D och hudcancer finns det starka bevis för att melanom och annan hudcancer orsakas av UV-strålning (15). Hudcancer är dessutom den cancerform som ökar mest i den svenska befolkningen, och man bör därför inte uppmuntra till en ökad UV-exponering för att höja nivåerna av vitamin D. Att ett ökat intag av vitamin D skulle kunna minska risken för en rad olika sjukdomar inklusive cancer kan inte anses vara fastställt även om det inte kan uteslutas att vitamin D kan ha en positiv effekt på cancerprevention, progression och överlevnad. Frågan är också om cancerrisken minskas på grund av ett ökat intag av vitamin D eller om höga vitamin D-nivåer är en naturlig följd av en sund livsstil som i sig minskar risken för cancer.

”The American Academy of Dermatology” rekommenderar att tillfredställande nivåer av vitamin D bör komma från en bra kost, baserat på

mat och dryck som naturligt innehåller vitamin D eller är berikat på vitamin D. Man kan även komplettera sin kost med ett intag av kosttillskott. Dock bör man inte öka sin UV-exponering med syfte att höja sina vitamin D-nivåer. Att förbättra sin vitamin D-status genom ökad UV-exponering kan leda till potentiellt farliga DNA mutationer i arvsmassan (16). Man har tidigare kunnat koppla ökade vitamin D-nivåer med ökad frekvens av UV-inducerade DNA-skador. För mycket UV-exponering ökar risken att drabbas av hudcancer och det finns inte någon ”säker” nivå när det gäller UV-exponering (17-18). Vilka vitamin D-nivåer som skulle behövs för att nå en preventiv effekt är dessutom inte klarlagt.

Rekommendation från UV-rådet

Rådets fortsatta rekommendation är att vitamin D-frågan inte ska påverka aktuella preventiva strategier gällande hudcancer.

Referenser:

1. Ramnemark A, Norberg M, Pettersson-Kymmer U and Eliasson M. Adequate vitamin D levels in a Swedish population living above latitude 63°n: the 2009 northern Sweden Monica study. *Int J Circumpolar Health* 74: 27963. 2015
2. Granlund L, Ramnemark A, Andersson C et. al. Prevalence of vitamin D deficiency and its association with nutrition, travelling and clothing habits in an immigrant population in Northern Sweden. *Eur J Clin Nutrition* 1 – 7. 2015
3. Rhodes LE, Webb AR, Berry JL et al. Sunlight exposure behaviour and vitamin D status in photosensitive patients: longitudinal comparative study with healthy individuals at U.K. latitude. *Br J Dermatol* 171: 1478–1486. 2014
4. Garland CF & Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol* 9(3): 227-231, 1980
5. Garland CF, Comstock GW, Garland FC et al. serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: Eight-year prospective study. *Lancet* 2(8673) 1176-1178, 1989
6. Autier P, Boniol M, Pizot C and Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diab. Endocrinol.*, 2, 76-89, 2014
7. Jacobs E, Kohler L, Kunihiro A and Jurutka P. Vitamin D and Colorectal, Breast, and Prostate Cancers: A Review of the Epidemiological Evidence. *J Cancer*. 7(3): 232–240
8. Baron JA, Barry EL, Mott LA et al A trial of calcium and vitamin D for the prevention of colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2015;373:1519-30
9. Gandini S, Boniol M, Haukka J et. al. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *Int J Cancer*. 128: 1414-24, 2011



2016:34

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

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

Strålsäkerhetsmyndigheten sorterar under Miljödepartementet. Hos oss arbetar drygt 300 personer med kompetens inom teknik, naturvetenskap, beteendevetenskap, juridik, ekonomi och kommunikation. Myndigheten är certifierad inom kvalitet, miljö och arbetsmiljö.

Strålsäkerhetsmyndigheten
Swedish Radiation Safety Authority

SE-17116 Stockholm
Solna strandväg 96

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

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