



Solstråling og melanomer - er det noen tvil om sammenhengen?

ARTIKKEL

MOAN J

I den senere tid er en rekke argumenter mot at melanomer kan være forårsaket av solstråling blitt fremsatt i fag- og ukepresse. De vitenskapelige argumentene for og imot en årsakssammenheng blir her gjennomgått. Mange av motargumentene faller bort dersom man antar at intermitterende solstråling er mer melanomfremkallende enn jevnt fordelt stråling, som utearbeidende personer er utsatt for. Ultrafiolett stråling kan ikke fremkalle melanomer hos vanlige mus, men hos en rekke andre forsøksdyr. Disse funnene, sammen med majoriteten av de epidemiologiske data, antyder sterkt at solstråling kan forårsake melanomer. UVA-stråling ser ut til å spille en vesentlig rolle. På bakgrunn av disse data foreslås en ny hypotese for melanominduksjon: Stråling som absorberes av melanin i melanocytter, danner frie radikaler som kan gi mutasjoner og malign transformasjon. Melanin i de øvre hudlag, derimot, virker beskyttende, siden de radikalene som dannes der, ikke kan nå DNA i melanocytene.

For noen måneder siden kunne vi i norsk presse lese at fremtredende engelske forskere mente at det ikke var noen sammenheng mellom kutant malignt melanom og solstråling, men at denne hudkreftformen har helt andre årsaker. Går vi til kildene, British Medical Journal og Lancet fra 1995 og 1996, finner vi sterkt motstridende utsagn som: "Melanomer er årsaksmessig knyttet til solesponering" (MacKie), "UV fra solen er den sterkeste og mest konsistente risikofaktor for malignt melanom" (Whiteman), "Noen forskere uttrykker en kvasireligiøs sikkerhet når det gjelder sammenhengen mellom solskinn og melanomer" (Rees), "Frykt blir skamløst brukt til å skremme folk ut av solen og inn i føflekk-klinikkene," "Melanomer blir oppfunnet, ikke funnet" (Shuster), "Sammenhengen mellom sol og melanomer er basert mer på tro enn på vitenskap" (Karnachow). Alle de nevnte personene er kjente forskere, og det er av interesse å se hva de bygger sine sterke utsagn på.

Jeg vil i det følgende gi en oversikt over de vitenskapelige fakta som taler for og imot at solstråling forårsaker maligne melanomer i huden.

VITENSKAPELIGE FUNN SOM TALER FOR OG IMOT EN ÅRSAKSSAMMENHENG MELLOM MELANOMER OG SOLSTRÅLING

En rekke forskere har forsøkt å finne ut om UV-stråling fra solen kan forårsake melanomer. I tabell 1 (1-4) er de viktigste funn som taler for at det er en positiv årsakssammenheng ført opp, mens i tabell 2 (1, 5-12) er observasjoner som taler mot en årsakssammenheng angitt.

EN VURDERING AV BETYDNINGEN AV DE ENKELTE OBSERVASJONER

Det at argumentene for er flere enn argumentene mot en årsakssammenheng, er selvsagt ikke noe bevis. Men mange av motargumentene (tab 2, punktene 2-5) faller dersom vi antar at malignt melanom ikke øker med totaldosen av UV-stråling, men med dosen av såkalt intermitterende stråling. Med intermitterende eksponering mener vi ikke-regulær solesponering, ofte med høy intensitet, som man skaffer seg under rekreasjon i helger og ferier. Huden gis da ikke tid til å utvikle beskyttelse ved pigmentering og fortykkelse av epidermis. Solbrenthet oppstår derfor ofte.

Hypotesen at melanomer i første rekke skyldes intermitterende solstråling, støttes av en rekke epidemiologiske funn, først og fremst case control-undersøkelser der man har spurt melanompasienter og kontrollpersoner om deres solingsvaner og hvor ofte de har vært solbrente (5). Slike undersøkelser har vært sterkt kritisert fordi mange mener pasienter lettere enn friske personer husker episoder eller handlingsmønstre som de har hørt kan være farlige (2). Dette kan for eksempel være hyppig soling, solkrembruk, solariebruk eller solforbrenning.

Andre epidemiologiske argumenter for hypotesen om intermitterende soling som årsaksfaktor for melanomer er mer uangripelige: Melanominsidensen har økt raskest på kroppsdeler som ikke eksponeres for sol regelmessig, men periodisk i ferier og helger. I perioden 1972-88 økte forekomsten av melanom i ansiktet hos norske kvinner med ca. 4,6% per år i gjennomsnitt, mens forekomsten på overkroppen økte med ca. 6% årlig (9). Toppløs soling var antakelig årsaken til at melanominsidensen på brystene økte med ca. 11,5% per år i denne perioden. Per flateenhet hud var melanomforekomsten på brystene en sjudel av forekomsten på resten av overkroppen, noe som sterkt indikerer UV-strålingens betydning. Dette stemmer godt med det man erfarer: Yngre generasjoner eksponerer større deler av kroppen for intermitterende solstråling enn eldre generasjoner. Menn født i perioden 1890-1909 hadde i 55-årsalderen gjennomsnittlig dobbelt så stor melanomhyppighet per flateenhet i ansiktet og nakken som på overkroppen (8). Menn født i perioden 1930-49 hadde i samme alder *lavere* melanomhyppighet i ansiktet og i nakken enn på overkroppen. Tilsvarende betraktninger gjelder for ansikt og nakke i forhold til legger hos kvinner født i de samme to periodene.

VARIASJON AV MELANOMINSIDENS MED BREDDEGRAD

Figur 1 (8-10, 13, 14) antyder at insidensen av alle de tre nevnte hudkreftformene øker med avtakende breddegrad. Men det må innrømmes at spredningen av punktene er stor. Ser vi på en enkelt befolkning som er fordelt over en stor nord-sør-distans, som den norske, er spredningen av punktene langt mindre (9). Dette er ikke rart, siden vi må anta at forskjellige befolkningsgrupper har forskjellige solingsvaner. Videre er det stor genetisk variasjon selv i den hvite befolkning. Går vi langs en breddegrad fra vest mot øst i Europa, finner vi at melanominsidensen øker (13). Dette er motsatt av det som predikeres av observasjon 5 i tabell 1, men stemmer med antakelsen at lyse og solfølsomme hudtyper er hyppigere i Øst-Europa enn i Vest-Europa.

Hvis vi antar at insidensen av plateepitelkarsinom øker med den årlige dosen av erytemogen solstråling som en befolkning mottar, og at den biologiske forsterkningsfaktoren A_b (se nedenfor) er nær 2, slik de norske undersøkelsene antyder (9), lar det seg gjøre å anslå den årlige dosen D av erytemogen solstråling ut fra insidensen R av plateepitelkarsinom etter formelen $D = k R^{1/A_b}$, der k er en konstant. Vi kan på denne måten sammenholde melanominsidensen i forskjellige hvite befolkningsgrupper med dosen av erytemogen solstråling beregnet ut fra insidensen av plateepitelkarsinom. Figur 2 viser at melanominsidensen øker med solstrålingsdosen, men økningen ser ut til å flate ut for store doser. Dette er i samsvar med det andre har funnet ut (15). Utflatningen kan skyldes at befolkninger som bor ved lave breddegrader eller som eksponerer seg hyppig for sol, oppnår beskyttelse mot melanomer ved pigmentering og hudfortykkelse. Vi skal imidlertid se at en annen forklaring kan tenkes.

Samme metode til dosebestemmelse kan vi anvende til å anslå de dosene forskjellige

kroppsdeler i en gjennomsnittsbefolkning utsettes for. Så kan vi sammenholde melanominsidensen med disse. Figur 3 (16) viser hvordan en slik figur ser ut for den svenske befolkningen. For den norske og danske befolkningen er kurvene helt tilsvarende. Vi ser at i store trekk øker melanomtetheten (insidensen per år per 100000 per flateenhet hud) med dosen. Noen anomalier er det dog: I motsetning til plateepitelkarsinom oppstår melanomer meget sjelden på øyelokk. Melanomtetheten på leggene hos kvinner og på overkroppen hos menn er oppsiktsvekkende høy. Dette stemmer imidlertid med at det er nettopp disse kroppsdelenes som er mest utsatt for intermitterende helge-og-fritids-soling. Det faktum at plateepitelkarsinom ser ut til å ha en overhyppighet på tynn hud (17) (f.eks. over neseryggen), mens melanomer har en overhyppighet på noe tykkere hud, forstyrrer selvsagt denne betraktningen, men forkludrer den slett ikke helt.

NYE DYREMODELLER FOR KUTANT, MALIGNT MELANOM

Det er ikke mulig å indusere kutant, malignt melanom på vanlige mus, verken på barberte mus eller på nakne mus, med UV-stråling. Dette ble lenge ansett som et bevis på at solstråling ikke kan ha noe med melanomer hos mennesker å gjøre. I den senere tid er imidlertid flere dyremodeller for malignt melanom blitt beskrevet (tab 3) (18-21).

I tillegg til disse dyremodellene, hvor UV-stråler virker som et komplett karsinogen, kan vanlige, nakne mus nyttes til å studere de siste prosessene i fotokarsinogenesen. Implanterte melanomceller vokser mye raskere til melanomer i mus etter en UV-bestråling. Dette antyder at immunsuppresjon er viktig i fotokarsinogenesen. Bruk av vanlig UVB-solkrem hindrer at musene blir solbrente, men ikke at melanomcellene får akselerert vekst (22). UVA-stråling kan derfor spille en viktig rolle i immunsuppresjonen.

KLINISKE OG EPIDEMIOLOGISKE FUNN

En rekke kliniske og epidemiologiske observasjoner gir også viktig informasjon som er relevant for etiologien til malignt melanom (tab 4) (3, 23-26).

HVILKE DELER AV SOLSPEKTERET GIR MELANOMER?

Dette er et viktig spørsmål i forbindelse med virkningen av solkremer. Forsøk med Xiphophorus og Monodelphis domestica viser at UVA-delen av solspekteret spiller en viktig rolle for melanominduksjon (27, 28). Dette er ikke tilfellet for plateepitelkreft hos mus, der aksjonsspekteret bare har en liten skulder i UVA-området, men ellers ligger nær opptil DNA-spekteret. DNA absorberer praktisk talt ikke UVA-stråling. Mange har derfor spekulert på om melanin kan være kromofor for melanominduksjon ved siden av DNA. UVB-strålingen varierer mye mer med breddegraden enn UVA-strålingen. Dette skyldes selvsagt at ozonlaget absorberer mye av UVB-strålingen, men ikke av UVA-strålingen. Øverste del av figur 4, hvor årsdosene av UVA- og UVB-stråling er beregnet som funksjon av breddegrad, illustrerer dette. Nederste del av figuren viser at insidensen av hudkreft av ikke-melanomtypene er 11-22 ganger høyere i Australia enn i Norge, mens melanominsidensen bare er en faktor 1,7 høyere. Denne observasjonen støtter antakelsen at UVA-delen av solstrålingen er viktig for melanominduksjon. Figur 1 og 2 støtter også dette: Insidensen av ikke-melanomer dobles rundt regnet for hver 9. breddegrad vi går mot ekvator, mens insidensen av malignt melanom dobles for hver 15. breddegrad. Utflatingen av melanominsidensen (fig 2) for høye UVB-doser er i kvalitativt samsvar med disse argumentene. En nylig publisert epidemiologisk observasjon fra Sverige (29) kan betraktes som nok et argument for at UVA-stråling er et karsinogen for melanomer: En relativt større del av en gruppe melanompasienter enn av kontrollpersoner oppgir å ha brukt solkremer under soling. Som kjent inneholdt solkremene inntil nylig svært lite UVA-filer. Observasjonen kan selvsagt også tolkes ved å anta at melanompasienter har en ekstra solfølsom hud og derfor ofte bruker solbeskyttelsesmidler. Hvis dette er tilfellet, blir konklusjonen at kremene ikke gir fullgod beskyttelse.

EN HYPOTESE FOR MELANOMINDUKSJON

Melanin, både eumelanin og pheomelanin, har et bredt absorpsjonsspektrum som strekker seg gjennom UVB, UVA og synlig lys. Under belysning dannes det frie radikaler i melanin.

Jeg vil sette frem en hypotese for melanominduksjon som sier at lysinduserte frie melaninradikaler kan reagere med DNA i melanocytter og indusere mutasjoner som også gir malign transformasjon. Radikalene har begrenset levetid og rekkevidde in vivo. Dannes de i stratum corneum eller i de øvre deler av epidermis, vil de ikke nå DNA i melanocytene og derfor ikke kunne transformere dem. Denne hypotesen vil derfor kunne forklare hvorfor negere har mye lavere hudkreftinsidens enn hvite. Melaninet i de øvre hudlagene hos negere virker som et godt lysfilter. Melanin i melanocytene kan, når melanocytene ikke er skjermet av melanin i stratum corneum og i de øvre deler av epidermis, virke som et fotokarsinogen.

Hypotesen er i samsvar med at negere har mindre risiko for å få hudkreft, av alle typer, enn hvite, samtidig som forskjellen er mindre for melanomer enn for ikke-melanomer. Den er også i samsvar med at albino negere og hvite albinoer har relativt liten risiko for å få melanomer i forhold til å få ikke-melanomer. Videre stemmer den med de epidemiologiske undersøkelsene som antyder at solkremer ikke beskytter tilstrekkelig mot melanominduksjon. Endelig støttes den av formen på aksjonsspekteret for melanom hos Xiphophorus så vel som av de epidemiologiske data fra Norge og Australia beskrevet i figur 4. UVA-stråling trenger dypere ned i huden enn UVB-stråling.

Det kan imidlertid ikke utelukkes at eksogene fotokarsinogener har betydning. Det er tankevekkende at en undersøkelse antyder at svømming i klorholdig vann kan øke risikoen for melanomutvikling (30).

KONKLUSJON

Holdepunktene for at solstråling er hovedårsak til en stor del av melanomtilfellene hos den hvite befolkning, er meget sterke. Videre antyder så vel resultatene av dyreforsøk som epidemiologiske undersøkelser at UVA-stråling kan spille en vesentlig rolle. Melanin i de øvre hudlag kan virke beskyttende, mens melanin i melanocytene kan være et fotokarsinogen.

Jeg takker Arne Dahlback, Fysisk institutt, Universitetet i Oslo, som har beregnet UV-dosene, Vladimir Iani, Radiumhospitalet, som har laget figurene og Kreftregisteret som har tilveiebrakt epidemiologiske data for Norge.

Publisert: 17. oktober 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI:

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no