

Årsaker til hudkreft av ikke-melanomtype

Hudkreft av ikke-melanomtype (basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom) blir vanligere både i Norge og på verdensbasis.

Basert på relevant forskningslitteratur fremskaffet ved søk på PubMed gis i denne artikkelen en oversikt over dagens kunnskap om etiologi og patogenese ved hudkreft av ikke-melanomtype.

DNA-skade induisert av ultrafiolett (UV) bestråling er den viktigste årsaken til hudkreft av ikke-melanomtype. Manglende reparasjon av slike mutasjoner fører til ukontrollert celledeling og tumordanning. Ultrafiolett stråling inducerer dessuten en relativ immunosuppresjon i huden som hindrer rekjesjon av kutan tumordanning. UV-spesifikke mutasjoner i tumorsuppressorgenet for p53 spiller antakelig en viktig rolle både gjennom tumorinitiering og celleseleksjon.

Leger bør råde sine pasienter til å unngå unødvendig solesponering og å ta i bruk solbeskyttende tiltak, bl.a. solfaktorkremer.

Hudkreft blir vanligere både i Norge og på verdensbasis. Økningen i insidens gjelder alle de tre viktigste formene for hudkreft: basalcellekarsinom, plateepitelkarsinom og malignt melanom.

Antallet registrerte tilfeller av kutant plateepitelkarsinom i Norge har steget jevnt og trutt de siste tiår (1). Opp mot 1000 nordmenn per år får nå diagnostisert denne kreftformen. Insidensøkningen for malignt melanom har vært enda større. For basalcellekarsinom, som er den aller vanligste form for hudkreft, mangler sikre insidenstall. Klinisk erfaring tyder likevel på at også denne formen for hudkreft har en økende insidens i vårt land. Det foreligger god dokumentasjon på økende insidens av alle tre former for hudkreft i både Australia, Storbritannia, USA og en rekke andre land (2, 3).

Noe av denne økningen kan skyldes at leger og sykehus er blitt flinkere til å melde fra om nye krefttilfeller til kreftregistrene. Folk kan ha lavere terskel for å søke lege enn tidligere, slik at hudkreft blir oppdaget på et tidligere tidspunkt i forløpet, noe som vil gi seg til kjenne som en gradvis økning i insi-

Petter Jensen Gjersvik

petter.gjersvik@rikshospitalet.no

Det medisinske fakultet

Universitetet i Oslo

og

Hudavdelingen

Rikshospitalet

0027 Oslo

Gjersvik PJ.

The etiology and pathogenesis of non-melanoma skin cancer.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 2052–6.

Background. Most countries are experiencing an increased incidence of non-melanoma skin cancer (basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma).

Material and methods. Based on relevant literature found by search in the PubMed database, an overview of the present knowledge of the etiology and pathogenesis of non-melanoma skin cancer is given.

Results. DNA damage caused by ultraviolet (UV) radiation from the sun is the main cause of non-melanoma skin cancer. Failure to repair these genetic alterations leads to unrestrained growth and ultimately tumour formation. In addition, ultraviolet radiation induces a relative immunosuppression in the skin that prevents cutaneous tumour rejection. UV-specific mutations in the p53 tumour suppressor gene probably play an important role through both tumour initiation and cell selection.

Interpretation. Physicians should advise their patients to avoid unnecessary sun exposure and to use sun protection, including sun screen creams.

Basert på prøveforelesning, selvvalgt emne, for den medisinske doktorgrad, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo 14.6. 2000

dens. Det kan heller ikke utelukkes at de diagnostiske kriterier for hudkreft ved histologisk undersøkelse kan ha endret seg noe over tid. Men selv for fratrekk for slike faktorer tyder svært mye på at den økte insidensen av hudkreft er reell.

Hva er årsaken til økningen i forekomsten av hudkreft? Flere og flere undersøkelser tyder på at den viktigste forklaringen er denne (4): Vi eksponerer oss for langt mer sollys enn tidligere. Levestandarden har økt, vi har mer fritid og foretar flere reiser til solfylte land. Vi lever dessuten lenger, slik at solinduserte skader i huden tidlig i livet får tid til å manifestere seg klinisk. Hvorvidt uttynning av ozonlaget i atmosfæren er av betydning, er omdiskutert (5).

Denne artikkelen tar for seg faktorer som bidrar til utvikling av hudkreft. Både kliniske, epidemiologiske og molekylærbiologiske aspekter omtales, med vekt på de to hudkreftformene som er vanligst på verdensbasis, nemlig basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom. Disse to hudkrefttypene utgjør det som kan kalles hudkreft av ikke-melanomtype, selv om denne betegnelsen strengt tatt også omfatter andre, mer sjeldne hudkreftformer. Årsaksforholdene ved malignt melanom er tidligere omtalt i Tidsskriftet (6, 7).

Kliniske aspekter

Både basalcellekarsinom (fig 1) og kutant plateepitelkarsinom (fig 2) er epidermale, keratinocyttderiverte hudsvulster. Basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom har mange fellestrekk, men har også viktige ulikheter, både hva gjelder årsaksfaktorer, forløp og prognose.

Fordi basalcellekarsinom vokser svært sent og praktisk talt aldri metastaserer, er det mange som ikke helt regner den som «ekte» kreft. Men basalcellekarsinomer er maligne, både histologisk og klinisk, og svulstene kan vokse infiltrativt og være mutilierende og sågar dødelige dersom de forblir ubehandlet over lengre tid (8). Det er (minst) tre kliniske hovedtyper basalcellekarsinom: nodulært, overflatisk og morfealiknende basalcellekarsinom, men en og samme tumor kan ha elementer av alle disse typene. Insidensen av basalcellekarsinom begynner å øke etter 30 års alder og er særlig høy etter 70 år.

Kutant plateepitelkarsinom er ikke så vanlig som basalcellekarsinom, men kan metastasere, først til de regionale lymfeknuter, senere til interne organer (9). Andelen pasienter som utvikler metastaser anføres noe forskjellig, opptil 5 % innen fem år i visse studier, men andelen kan være høyere i visse grupper (10). Samlet dør om lag 1 % av pasienter med plateepitelkarsinom som følge av hudkreften. Av de tre omtalte hudsvulsttypene har plateepitelkarsinom høyeste median pasientalder ved diagnosetidspunktet, 60–65 år.

Insidenstall for plateepitelkarsinom i hud er beheftet med en viss usikkerhet av flere grunner. Graden av underrapportering er ukjent, og enkelte hudsvulster kan det være vanskelig å skille fra plateepitelkarsinom både klinisk og histologisk. Dette gjelder i særlig grad keratoakantom (11). Keratoakan-

tom er en initialt rasktvoksende kuppelformet tumor med sentralt keratinfylt krater, og den går spontant tilbake i løpet av 6–10 måneder (12). Svulsttypen regnes derfor som en benign tumor, til tross for at den histologisk kan ha trekk til felles med plateepitelkarsinom. Carcinoma in situ (Bowens sykdom) er et intraepidermalt karsinom som kan utvikle seg til et plateepitelkarsinom (9).

Hudkreft og soleksponering

Man har lenge vært klar over at lys hudtype og langvarig eksponering overfor ultrafiolett stråling fra solen er viktige årsaksfaktorer ved hudkreft av ikke-melanomtype. Dette bygges bl.a. på epidemiologiske studier fra Amerika, Europa og – ikke minst – Australia (2, 3).

Australia, der befolkningen for en stor del består av personer av britisk avstamning med lys hudtype og der soleksponeringen er særlig sterk, har den høyeste insidens i verden av både basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom. I 1995 var det per 100 000 innbyggere 788 nye tilfeller av basalcellekarsinom og 321 nye tilfeller av plateepitelkarsinom i Australia (3). Det siste tallet er mer enn 30 ganger høyere enn for Norge (1). I den nordligste delen av Australia, altså nærmest ekvator, var insidenstillene for plateepitelkarsinom nesten dobbelt så høye, altså mer enn 50 ganger høyere enn i Norge. Hudkreft av ikke-melanomtype opptrer oftere hos australiere av britisk opprinnelse som er født og oppvokst i Australia enn hos dem med britisk opprinnelse som immigrerte først i voksen alder (2). Varigheten av og når i livet soleksponeringen finner sted, ser altså ut til å spille en rolle.

Pasienter med hudkreft har gjerne lys hudtype og dårlig evne til å bli brune ved soling, og personer med fregner og rødt hår har særlig høy risiko. Det ser ut til at forholdet til UV-eksponering er noe forskjellig for basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom (3, 13). Solforbrenning i ung alder og UV-stråling i fritiden ser ut til å spille en større rolle ved basalcellekarsinom enn ved plateepitelkarsinom, slik det for øvrig også er påvist for kutant malignt melanom (6), men plateepitelkarsinom har likevel i større grad enn basalcellekarsinom predileksjon for soleksponerte hudområder. Yrkesrelatert UV-eksponering og akkumulert UV-eksponering, inkludert soleksponering senere i livet, ser ut til å spille en større rolle ved plateepitelkarsinom enn ved basalcellekarsinom (13).



Figur 1 Basalcellekarsinom, nodulær type

Sammenhengen mellom soling og hudkreft har altså vært kjent lenge, men det er først de siste tiår at molekylærbiologisk forskning har gitt oss innsikt i hvordan ultrafiolett lys påvirker huden og hvordan UV-stråling forårsaker hudkreft (14, 15).

Sollys

Solen sender ut elektromagnetiske stråler av ulik bølgelengde (fig 3) (16). Gammastråler og røntgenstråler har lav bølgelengde og blir, sammen med svært kortbølgede ultrafiolette stråler, UV-C, absorbert av ozonlaget i atmosfæren og når ikke jordoverflaten. Mesteparten av de kortbølgede ultrafiolette strålene, UV-B, med bølgelengde mellom 290 og 320 nm, og all langbølget UV-stråling, UV-A, med bølgelengde mellom 320 og 400 nm, går gjennom atmosfæren og når jordoverflaten. Det samme gjelder synlig lys og infrarød stråling (5).

UV-A-stråler penetrerer i stor grad epidermis og når et stykke ned i dermis. Mesteparten av UV-B-strålene, derimot, blir absorbert i stratum corneum – bare om lag 10% av UV-B-strålingen når dermis. UV-B-stråler er langt mer biologisk potente og langt mer karsinogene enn UV-A-stråler.

Soleksponering har mange positive sider. Sol og pent vær gjør oss glade og tilfredse.



Figur 2 Plateepitelkarsinom på leppe

Kunstig UV-bestråling fra lysrør brukes sågar til behandling av visse typer depresjoner. UV-B-bestråling fremmer produksjonen av vitamin D₃, og både UV-A- og UV-B-bestråling stimulerer pigmenteringen, noe de fleste av oss fortsatt oppfatter som sosialt attraktivt.

Med UV-eksponering over en viss dose vil det alltid inntre et erytem i huden: en solforbrenning. Man angir gjerne hvithudede kaukasieres følsomhet overfor sollys i fire typer, definert som hudens tilbøyelighet til å bli brent og til å bli brun, type 1 til 4. Høye UV-doser kan gi akutte skader i huden som ødem, bulladanning,

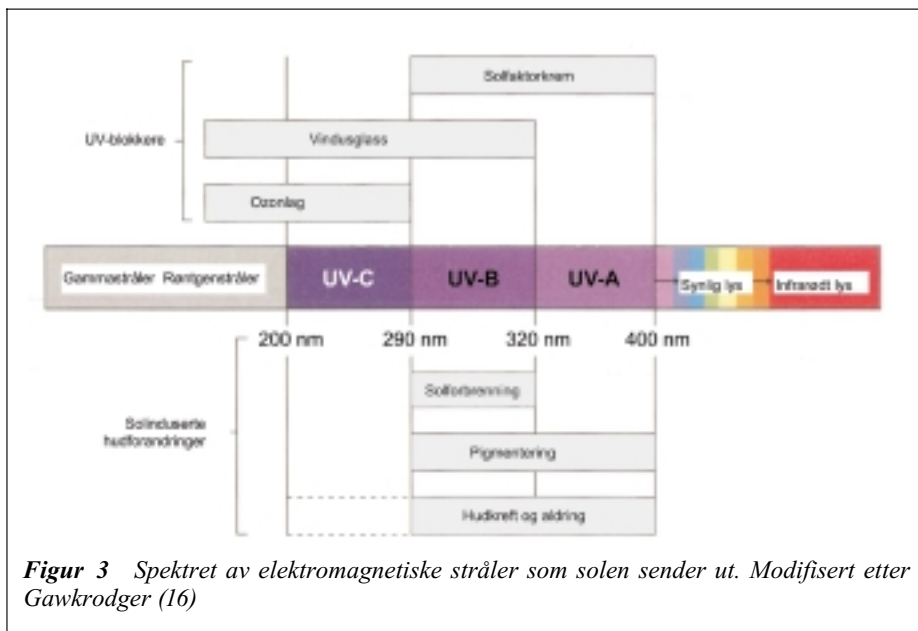
smarter og eventuelt redusert allmenntilstand, og kronisk UV-eksponering gir nedbrytning av bindevevet i dermis, rynkedanning og irregulær pigmentering. Mange vil utvikle premaligne keratotiske lesjoner, såkalte solare keratoser. Slike lesjoner kan utvikle seg til plateepitelkarsinomer (9).

DNA og DNA-skade

All genetisk informasjon er som kjent samlet i cellenes DNA. DNA består av lange dobbeltråder av nukleotider, der hvert nukleotid inneholder én av fire baser: adenin (A), guanin (G), cytosin (C) og tymin (T). En adeninbase er alltid koblet til en tyminbase i motstående nukleotidkjede, mens en cytosinbase alltid er koblet til en guaninbase. Tre nukleotider etter hverandre i DNA-kjeden danner ett kodon, som koder for en spesiell aminosyre eller har andre funksjoner under transkripsjonen fra DNA til RNA og senere translasjonen fra RNA til protein. Utskifting av én base i et kodon som koder for en spesiell aminosyre, kan endre kodon til å kode for helt andre aminosyrer.

Slike baseutskiftninger, mutasjoner, i DNA skjer både spontant, ved kjemisk påvirkning og ved stråling. Dersom disse forandringene ikke blir reparert, bringes de videre til neste generasjon celler etter celledeling. Dersom slike forandringer ikke er i såkalt stumme områder, kan dette bevirke endringer i proteindanning eller på andre måter gi funksjonelle endringer.

Studier gjennom flere tiår har vist at mutasjoner fremkalt av UV-B-stråling er særpreget uansett om det er virus, bakterier, mus eller menneske som studeres (14, 15). Ved to nukleotider med hver sin base vil fotoner fra UV-B bli absorbert av DNA slik at det skjer en molekylær rearrangering av basen. Det oppstår en kovalent binding mellom basene, en pyrimidindimer. Et slikt foto-produkt fører til unormal struktur eller konfigurasjon av DNA-kje-



Figur 3 Spektret av elektromagnetiske stråler som solen sender ut. Modifisert etter Gawkrødger (16)

den, eller at det oppstår en åpning i DNA-kjeden.

To tredeler av basesubstitusjonene etter UV-B-eksponering er C-til-T-substitusjoner (14, 15). I om lag 10 % av tilfellene blir to cytosiner ved siden av hverandre mutert, altså CC-til-TT-substitusjoner. Slike CC-til-TT-mutasjoner er unike for UV-B-indusert DNA-skade og vil praktisk talt utelukke all annen årsak til DNA-skade. Man snakker gjerne om *molekylære fingeravtrykk* fra UV-B-stråling. Denne type DNA-skader kan også oppstå ved suberytemogene UV-doser, altså lavere UV-B-doser enn det som skal til for å gi erytem. Årsaken til at det er cytosin som hyppigst er gjenstand for utskiftning, er ikke klarlagt (15).

Reparasjon av DNA-skade

Alle organismer som normalt lever under UV-bestråling, har utviklet mekanismer for reparasjon av UV-induserte DNA-skader (15), hvorav de viktigste er eksisjonsreparasjon og rekombinasjonsreparasjon. Ved eksisjonsreparasjon blir de delene av DNA-kjeden som inneholder skade, for eksempel en pyrimidindimer, kuttet av, fjernet og erstattet av korrekt DNA dannet med den motstående DNA-kjeden som templat. Skader som ikke blir reparert ved denne mekanismen, kan bli tatt hånd om etter DNA-replikasjon ved rekombinasjonsreparasjon.

Studier tyder på at evnen til reparasjon av DNA-skade svekkes med alderen, og er noe redusert hos personer som har utviklet hudkreft av ikke-melanomtype (15). Sykdommen xeroderma pigmentosum er en genetisk betinget tilstand, kjennetegnet av en generelt sterkt nedsatt evne til reparasjon av UV-indusert DNA-skade, noe som forklarer at disse pasientene har en svært høy risiko for epidermal hudkreft.

DNA-skade og p53

Tumorsuppressorgener er gener som normalt har en hemmende effekt på vekst og kreftutvikling. Ved mutasjoner i disse genene vil denne hemmingen opphøre. Protoonkogene er normale gener som ved mutasjoner kan bli genetisk aktive og kode for proteiner som fremmer vekst og kreftutvikling – onkogene. Det finnes svært mange tumorsuppressorgener og protoonkogene. Et av de viktigste tumorsuppressorgener er det såkalte p53-genet, som finnes på kromosom 17p (14).

p53 har (minst) to viktige funksjoner. Ved DNA-skade aktiveres p53 og sørger for at cellesyklus forlenges. På den måten får cellen mer tid til å reparere DNA-skaden og kreftutvikling hindres. Denne funksjonen har gitt p53 betegnelsen *arvematerialets beskytter* (17).

Aktivering av p53 fører dessuten til økt programmert celledød av DNA-skadede celler, apoptose. Celler med DNA-skade går på den måten til grunne, og kreft forhindres. Denne funksjonen for p53 kalles gjerne *cellulær korrekturlesing*. Man kan si det slik at p53 avgjør om en DNA-skadet celle skal repareres eller skal gå til grunne (14, 15).

I 1980- og 1990-årene ble det påvist mutasjoner i p53-genet i flertallet av alle kreftformer, og svært mye forskningsinnsats er lagt ned i studiet av dette genet, også innen dermatologisk kreftforskning. Brash og medarbeidere påviste i 1991 p53-mutasjoner i om lag 90 % av plateepitelkarsinomsulster i hud (18). To tredeler av mutasjonene var C-til-T-substitusjoner, inkludert en god del CC-til-TT-substitusjoner, samsvarende med mønsteret for UV-B-indusert DNA-skade. Disse funnene er senere i stor grad blitt bekreftet av en rekke andre forskere (15).

p53-mutasjoner er også påvist i basalcellekarsinomer, men bare i om lag halvparten

av lesjonene (15). Dette indikerer andre mekanismer enn p53-mutasjoner for utvikling av basalcellekarsinom, i hvert fall i om lag halvparten av tilfellene. Solare keratoser og carcinoma in situ kan ha ulike p53-mutasjoner, men nesten alltid vil det være samme type mutasjon i én og samme lesjon (15). Dette indikerer at en gitt mutasjon har sitt opphav i én og samme celle, som senere gjennomgår celledeling, en klonal proliferasjon.

Clustere av p53-muterte celler er påvist i normal, soleksponert hud, men i vesentlig mindre grad enn i hudsvulster. CC-til-TT-substitusjoner er vanligere i hudområder som har vært mye eksponert for sol og er vanligere hos personer med hudkreft enn hos friske (15). Slike funn tyder på at mutasjoner i p53-genet skjer tidlig og lenge før kreftutviklingen manifesterer seg klinisk. Dette samsvarer med resultater fra epidemiologiske studier. Soleksponering over lang tid og soleksponering mange tiår før kreften kommer til uttrykk klinisk, har altså betydning for utvikling av hudkreft (14).

Modell for UV-indusert kutan karsinogenese

I normal hud eksponert for UV-stråling vil det oppstå DNA-skader. Celler med fungerende p53 vil være i stand til å reparere disse skadene, andre vil gå i apoptose (fig 4, venstre del) (9). En celle med DNA-skade i p53-genet vil imidlertid ha mindre evne til DNA-reparasjon og til å gå i apoptose, og DNA-skaden i p53-genet vil dermed bringes videre ved celledeling (fig 4, høyre del). Cellen slipper altså unna den cellulære korrekturlesingen. Cellens naboceller – med intakt p53 – vil ved UV-indusert DNA-skade forsvinne gjennom apoptose. Dette vil gi plass til en klonal ekspansjon av de p53-muterte cellene. Sollys virker altså både ved å gi skade i p53-genet og gjennom en seleksjon av p53-muterte celler. Den p53-muterte celleklonen blir utsatt for ytterligere DNA-skade gjennom gjentatte soleksponeringer, og vil overleve ytterligere UV-stråling. UV-stråling opptrer altså både som en *tumorinitiator* gjennom skade av DNA, og som en *tumorpromotor*, gjennom en p53-relatert seleksjon av p53-muterte celler (14, 15).

Andre mekanismer for kutan karsinogenese

Det er kommet en økende mengde studier vedrørende proteiner som påvirker p53-indusert apoptose, bl.a. *bcl-2*, *bax*, *bcl-xL* og *bad*. Vi vil etter hvert få større klarhet i hvilken rolle disse proteinene og endringer i genene som koder for dem, har for utvikling av hudkreft av ikke-melanomtype (15).

Det finnes også en rekke p53-uavhengige mekanismer for regulering av cellesyklus hos både normale og DNA-skadede celler, og forstyrrelser i slike reguleringsmekanismer kan spille en rolle ved kreftutvikling. Skader i protoonkogene kan også være vik-

tige. Bl.a. er det vist i in vitro-studier at inkorporering av visse onkogener i normale keratinocytter fører til malign celletransformasjon (15). Skader på kromosom 9q kan være av betydning ved basalcellekarsinom, slik det er vist ved nevoid basalcellekarsinomsyndrom (19). Det er for tiden økende oppmerksomhet knyttet til betydningen av frie oksygenradikaler i huden, bl.a. i forhold til utvikling av hudkreft. Det er viktig å huske på at karsinogenese er en svært komplisert prosess der en lang rekke molekylære mekanismer er involvert.

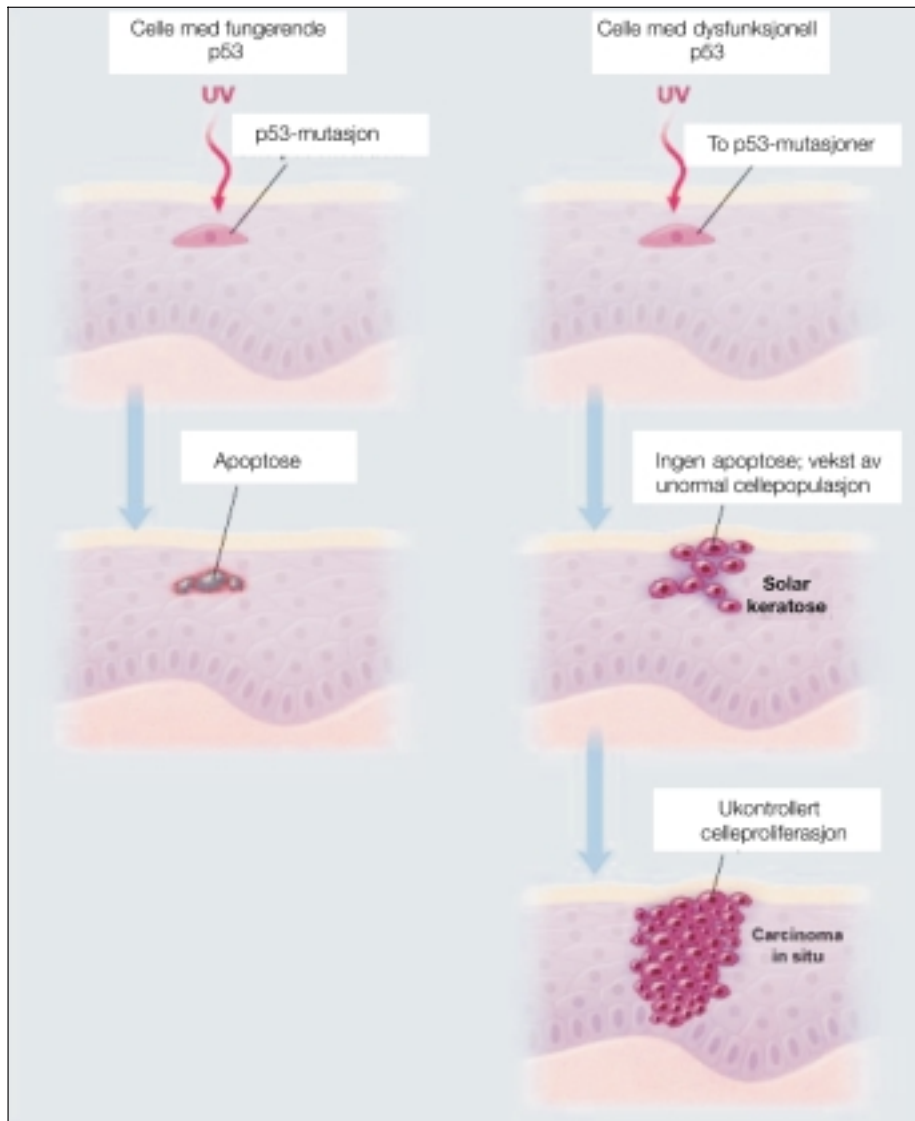
UV-indusert immunsuppresjon

Begrepet *immunologisk tumorovervåking* ble introdusert allerede i 1950-årene. Teorien innebærer at immunapparatet tar hånd om tilløp til kreft i organismen, og at immunsuppresjon øker hyppigheten av kreft. Mange studier, også fra Norge, har vist at kutant plateepitelkarsinom og basalcellekarsinom er langt vanligere blant organtransplanterte pasienter enn i normalbefolkningen (20–22). Risikoen øker med økende immunsuppresjon (22, 23). Også visse lymfomer, Kaposi sarkom, en sjelden sarkomvariant som særlig sees i hud, og til en viss grad livmorhalskreft hos kvinner er vanligere blant organtransplanterte enn ellers (24). For de vanligst forekommende former for kreft, slik som brystkreft, lungekreft og tykktarmskreft, er det imidlertid ikke påvist forhøyet forekomst blant immunsupprimerte pasienter.

Basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom skiller seg noe fra hverandre med hensyn til graden av overhyppighet blant organtransplanterte. I en nederlandsk studie var risikoen for å utvikle plateepitelkarsinom om lag 250 ganger høyere enn i normalbefolkningen, mens risikoen for basalcellekarsinom var om lag ti ganger høyere (20). Dette tyder på at medikamentell immunsuppresjon spiller en viktig rolle for utviklingen av hudkreft av ikke-melanomtype, men også på viktige patogenetiske ulikheter for disse to formene for hudkreft.

Hva så med UV-indusert immunsuppresjon og hudkreft? UV-stråling reduserer organismens evne til sensibilisering overfor kontaktallergener og reduserer den immunologiske reaksjonen ved eksponering for antigener organismen er sensibilisert overfor. Denne immunsuppressive effekten av UV-stråler utnyttes klinisk i behandlingen av immunologisk medierte sykdommer i huden, slik som kontaktdermatitt, atopisk dermatitt og psoriasis. Hemningen av immunresponsen skjer gjennom prosesser som involverer langerhansceller, makrofager, T-celler og cytokiner.

I dyremodellstudier, bl.a. av Kripke og medarbeidere, er det vist at UV-bestråling hindrer immunologisk avstøting av UV-induserte hudtumorer som er transplantert mellom genetisk identiske mus (25, 26). I dyremodellstudier og i in vitro-studier er det



Figur 4 Modell for UV-indusert kutan karsinogenese: Ultrafiolett (UV) bestråling inducerer DNA-skader i keratinocytene. Ved intakt funksjon av p53 vil slike celler gå i apoptose (venstre side). Ved UV-indusert skade i genet for p53 (tumorsuppressorgen) og dysfunksjonelt p53 vil cellen ikke ha evne til å gå i apoptose og det oppstår en krefttumor. Modifisert etter Alam & Ratner (9)

påvist økning i en lang rekke cytokiner som bidrar i den UV-induserte immunrespons. UV-indusert immunsuppresjon er vist å bidra i utviklingen av hudkreft hos mus (25), og mye tyder på at det samme er tilfellet for kreft i menneskehud (27).

Andre årsaksfaktorer

Soleksponering er altså den viktigste årsak til hudkreft av ikke-melanomtype, både hos ikke-immunsupprimerte pasienter og etter organtransplantasjon, men andre årsaksfaktorer bør også omtales (9).

I en klassisk artikkel i 1775 postulerte Potts at eksponering for sot fra kull måtte være ansvarlig for den kraftige økte forekomsten av skrotalt karsinom blant feiere i London. Senere har en lang rekke eksperimentelle studier dokumentert den karsinogene effekt av tjære og beslektede stoffer. Lokalbehandling med steinkulltjære er

imidlertid brukt mot psoriasis og eksem i mange tiår uten at det er påvist økt kreftutvikling blant slike pasienter. Røyking er assosiert med plateepitelkarsinom på leppene. Tobakk inneholder en rekke karsinogene stoffer som forklarer en slik sammenheng.

Inntak av arsenikk ble på 1800- og i første halvdel av 1900-tallet benyttet som terapi mot en rekke tilstander av ulik art, bl.a. syfilis, akne, depresjoner og slapphet. Slike pasienter utviklet ofte basalcellekarsinom flere tiår senere. Mekanismen for dette er ukjent. Etter oppdagelsen av røntgenstråler for vel 100 år siden ble røntgenterapi benyttet på en lang rekke indikasjoner og i altfor høye doser. Det er mange eksempler på utvikling av basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom på hudområder som tidligere var blitt behandlet med røntgenstråler. PUVA-behandling innebærer at pasienten tilføres et fotoaktivt stoff, psoralen, enten lokalt eller

systemisk, og at huden bestråles med UV-A. Denne behandlingen er mye brukt mot bl.a. psoriasis og er vist å gi økt risiko for utvikling av plateepitelkarsinom i hud etter lengre tids bruk. Plateepitelkarsinom kan oppstå i tilknytning til kroniske ulcerasjoner, bl.a. leggsår.

En sammenheng mellom kutant plateepitelkarsinom og infeksjon med humant papillomavirus har lenge vært mistenkt (28). Mistanken bygger bl.a. på en assosiasjon mellom vanlige vorter (som skyldes humant papillomavirus) og plateepitelkarsinom hos organtransplanterte, og på molekylærbiologiske studier. Visse papillomavirusgener koder for E6-proteinet, som binder seg til og inaktiverer p53. Det foreligger imidlertid ikke tilstrekkelige data til å fastslå en årsaksammenheng mellom plateepitelkarsinom i hud og humant papillomavirus (28). Et mulig unntak er pasienter med den sjeldne hudsykdommen epidermodysplasia verruciformis.

Avslutning

Soleksponering er altså den viktigste årsaksfaktor til hudkreft av ikke-melanomtype. For å forebygge hudkreft bør man derfor unngå unødvendig soling (5). Unngå særlig solen midt på dagen når UV-strålingen er på det sterkeste. Bruk gjerne bredbremmet hatt og klær som beskytter huden mot å bli eksponert for solen. Smør huden med solfaktorkremer med høy solfaktor, men benytt ikke slike midler ukritisk ved å være for lenge ute i solen (29). Disse rådene er særlig viktige for personer med lys hudtype og for organtransplanterte pasienter. Det er en utfordring for leger og annet helsepersonell å informere pasienter og publikum om solens skadelige virkninger på en måte som ikke ødelegger gleden ved å være ute i sol og friluft.

Litteratur

1. Kreft i Norge 1996. Oslo: Kreftregisteret, 2000.
2. Strom SS, Yamamura Y. Epidemiology of nonmelanoma skin cancer. *Clin Plast Surg* 1997; 24: 627–36.
3. Staples M, Marks R, Giles G. Trends in the incidence of non-melanocytic skin cancer (NMCS) treated in Australia 1985–95: are primary prevention programs starting to have an effect? *Int J Cancer* 1998; 78: 144–8.
4. Armstrong BK, Kricger A. Skin cancer. *Dermatol Clin* 1995; 13: 583–94.
5. Lim HW, Cooper K. The health impact of solar radiation and prevention strategies. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 81–99.
6. Helsing P. Etiologi ved malignt melanom – hva vet vi? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997; 117: 969–71.
7. Moan J. Solstråler og melanomer – er det noen tvil om sammenhengen? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 2321–5.
8. Goldberg LH. Basal cell carcinoma. *Lancet* 1996; 347: 663–7.
9. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2001; 344: 975–83.
10. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL jr. Prognostic factors, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip: implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 976–90.
11. Cribier B, Asch P, Grosshans E. Differentiating squamous cell carcinoma from keratoacanthoma using histopathological criteria. Is it possible? A study of 296 cases. *Dermatology* 1999; 199: 208–12.
12. Schwartz RA. Keratoacanthoma. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 1–19.
13. Rosso S, Zanetti R, Martinez C, Tormo MJ, Schraub S, Sancho-Garnier H et al. The multicentre south European study «Helios». II: Different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer* 1996; 73: 1447–54.
14. Brash DE, Ziegler A, Jonason AS, Simon JA, Kunala S, Leffell DJ. Sunlight and sunburn in human skin cancer: p53, apoptosis, and tumor promotion. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1996; 1: 136–42.
15. Grossman D, Leffell DJ. The molecular basis of nonmelanoma skin cancer. New understanding. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1263–70.
16. Gawkrödger DJ. *Dermatology. An illustrated colour text*. 2. utg. London: Churchill Livingstone, 1997.
17. Lane DP. p53, guardian of the genome. *Nature* 1992; 133: 1263–70.
18. Brash DE, Rudolph JA, Simon JA, Lin A, McKenna GJ, Baden HP et al. A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci* 1991; 88: 10124–8.
19. Johnson RL, Rothman AL, Xie J, Goodrich LV, Bare JW, Bonifas JM et al. Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Science* 1996; 272: 1668–71.
20. Hartevelt MM, Bavinck JNB, Kootte AM, Vermeer BJ, Vandenbroucke JP. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation* 1990; 49: 506–9.
21. Bavinck JNB, Hardie DR, Green A, Cutmore S, MacNaught A, O'Sullivan B et al. The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. A follow-up study. *Transplantation* 1996; 61: 715–21.
22. Jensen P, Hansen S, Møller B, Leivestad T, Pfeffer P, Geiran O et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 177–86. Erratum i *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 307.
23. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, Giral M, Blancho G, Dreno B et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet* 1998; 351: 623–5.
24. Birkeland SA, Storm HH, Lamm LU, Barlow L, Blohme I, Forsberg B et al. Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries 1964–86. *Int J Cancer* 1995; 60: 183–9.
25. Nishigori C, Yarosh DB, Donawho C, Kripke ML. The immune system in ultraviolet carcinogenesis. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1996; 1: 143–6.
26. Strickland FM, Kripke ML. Immune response associated with nonmelanoma skin cancer. *Clinics Plast Surg* 1997; 24: 637–47.
27. Leffell DJ. The other side of the sun. *Lancet* 2000; 356: 699.
28. McGregor JM, Proby CM. The role of papillomaviruses in human non-melanoma skin cancer. *Cancer Surv* 1996; 26: 219–36.
29. Jensen P. Forebygger solfaktorkremer hudkreft? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 2610.

KONTORFELLESKAP COLOSSEUM PARK

Leger, fysioterapeuter, psykologer, m.m.

Noen ledige kontorer i nytt og moderne bygg på Majorstuen. Tilrettelagt for medisinsk virksomhet. Parkering, barneparkering, gym og annen behandlende virksomhet i bygget og området for øvrig.

For avtale om visning,
ta kontakt med
Axel Eide
Tlf. 22 12 98 31/908 28 225

