

2015



# **Føflekkreft - forekomst, årsaker og forebyggende tiltak**

En kunnskapsoversikt



# **Føflekkreft – forekomst, årsaker og forebyggende tiltak**

En kunnskapsoversikt

Utgitt av Nasjonalt folkehelseinstitutt  
Januar 2015

**Tittel:**

Føflekkreft – forekomst, årsaker og forebyggende tiltak  
En kunnskapsoversikt

**Forfattere:**

Per Magnus  
Gunnar Brunborg

**Bestilling:**

Rapporten kan lastes ned som pdf  
på Folkehelseinstituttets nettsider: [www.fhi.no](http://www.fhi.no)

Rapporten kan også bestilles fra  
Nasjonalt folkehelseinstitutt  
Postboks 4404 Nydalen  
NO-0403 Oslo  
[publikasjon@fhi.no](mailto:publikasjon@fhi.no)  
Telefon: 21 07 82 00  
Telefaks: 21 07 81 05

**Grafisk designmal:**

Per Kristian Svendsen og Grete Sjøimer

**Layout omslag:**

Unni Harsten

**Opplag:** 100 + Print on demand

**Foto omslag:**

Colourbox

ISBN 978-82-8082-657-2 trykt utgave  
ISBN 978-82-8082-658-9 elektronisk utgave

## Forord

Føflekkreft er en sykdom som har økt raskt i hyppighet. Norge har høy forekomst og høy dødelighet av denne sykdommen sammenlignet med andre land. Dette er en kreftform der vi vet mye om årsakene og der det er et betydelig potensiale for forebygging. Det er behov for å sammenstille kunnskapen om forekomst, årsaker og forebyggende tiltak.

Helse- og omsorgsdepartementet har i 2014 bedt Nasjonalt folkehelseinstitutt om en kunnskapsoppsummering på disse punktene. Denne oppsummeringen er utarbeidet av Per Magnus og Gunnar Brunborg. Jan Alexander ved Folkehelseinstituttet, Lill Tove N. Nilsen fra Statens strålevern og Marit B. Veierød fra Universitetet i Oslo har lest og kommentert det siste utkastet.

Oslo, januar 2015

Camilla Stoltenberg  
direktør



## Innhold

<b>Forord</b>	<b>3</b>
<b>Sammendrag</b>	<b>6</b>
Forekomst	6
Årsaker	6
Forebyggende tiltak	6
<b>Innledning</b>	<b>7</b>
<b>Forekomst</b>	<b>8</b>
Insidens	8
Mortalitet	9
<b>Årsaker</b>	<b>12</b>
UV-stråling og solly	12
Arvelige faktorer	14
Hårfarge, øyenfarge og fregner	14
Antall føflekker	15
Solvaner	15
<b>Forebyggende tiltak</b>	<b>17</b>
Solkrem	17
Endring i soleksponering	17
Medikamenter	17
Noen vurderinger om forebygging	17
<b>Referanser</b>	<b>19</b>

## Sammendrag

### Forekomst

I Norge registreres det årlig omtrent 1550 nye tilfeller av føflekkreft, like mange hos kvinner som hos menn. Når man sammenligner perioden 1953 til 2012, har det vært en ti-dobling i insidens (antall nye tilfeller sett i forhold til befolkningens størrelse). Insidensen er dobbelt så høy i sørlige som i nordlige fylker. Insidensen er betydelig høyere for personer over 65 år. I Europa er det bare Sveits og Danmark som har høyere insidens enn Norge.

Norge har verdens høyeste dødelighet av føflekkreft etter New Zealand. Det dør over 300 personer hvert år i Norge av denne sykdommen. Omtrent 0,5 % av den totale sykdomsbyrde i Norge kan tilskrives føflekkreft.

### Årsaker

Hovedårsaken til økningen i føflekkreft de siste tiårene er endringer i befolkningens eksponering for ultrafiolett stråling. Solbrenthet er en indikator for sterk stråling. Antallet og typen av føflekker hos en person påvirker risikoen for kreft. Personer med blondt eller rødt hår har høyere risiko for sykdommen enn personer med mørkt hår. Bruk av solarier øker risikoen for føflekkreft. Arvelige faktorer har betydning for hvem som blir syke. I dag vet man noe om disponerende gener, men ikke tilstrekkelig til at det har betydning for forebyggende arbeid.

### Forebyggende tiltak

Den forebyggende gevinsten ved bruk av solkremer er omdiskutert. Det er vanskelig å vise effekt av informasjonskampanjer. Likevel er gjentatt informasjon om solbeskyttelse et viktig tiltak. Søking mot skygge, bruk av beskyttende klær, pauser fra soling og bruk av solkrem er alminnelige anbefalinger. Målrettede tiltak i skoler, barnehager og for andre grupper som er særlig utsatt bør innføres på en slik måte at effektene kan evalueres. Forbud mot solarier er gjennomført i andre land. Konsekvensene av et forbud i Norge bør utredes.



## Innledning

Helse- og omsorgsdepartementet har i 2014 gitt Nasjonalt folkehelseinstitutt i oppdrag å gjennomføre en kunnskapsoppsummering om forekomst, årsakssammenhenger og tiltak for å forebygge føflekkreft.

Bakgrunnen er at det har vært en økende forekomst og dødelighet av føflekkreft i Norge de siste tiårene. Det har spesielt vært oppmerksomhet rettet mot den høye dødeligheten. På verdensbasis er det bare New Zealand som har høyere dødelighet.

Dødeligheten bestemmes av insidensen i befolkningen (hvor mange nye tilfeller av sykdommen som oppdages i et visst tidsrom sett i lys av befolkningens størrelse) og av letaliteten (hvor stor andel av pasientene med sykdommen som dør i løpet av et visst tidsrom). I tillegg til sykdommens naturlige forløp, vil letaliteten avhenge av hvor tidlig sykdommen diagnostiseres, og den er avhengig av effekten av den behandlingen som tilbys.

Denne oppsummeringen vil i liten grad gå inn på spørsmål om tidlig diagnose eller effekt av behandling. Det er viktige tema, men ville ha krevd en mye grundigere gjennomgang av diagnostiske og kliniske prosedyrer sammen med eksperter fra spesialisthelsetjenesten.

Kunnskapsoppsummeringen gjelder altså forekomst, årsaker og tiltak for å forebygge at føflekkreft i det hele tatt oppstår som sykdom. Når det gjelder forekomst er vår presentasjon basert på publiserte tall fra Kreftregisteret i Norge og fra internasjonale kilder som Verdens helseorganisasjons senter for kreftforskning, International Agency of Research on Cancer i Lyon, og Institute of Health Metrics and Evaluation ved University of Seattle i USA.

Når det gjelder årsaker og forebyggende tiltak er det en omfattende nasjonal og internasjonal vitenskapelig litteratur å hente informasjon fra. Fremfor å gjøre en fullstendig systematisk kunnskapsoppsummering der man søker gjennom all originallitteratur på feltet, har vi valgt å gå gjennom vitenskapelige artikler fra de siste 10 årene som oppsummerer originallitteraturen. Vi har søkt etter kunnskapsoppsummeringer på Helsebiblioteket.no under Kunnskapssenteret, og vi har gjort systematiske søk i Medlinedatabasen.

## Forekomst

### Insidens

På verdensbasis er det beregnet at det oppstår omtrent 200 000 nye tilfeller av føflekkreft hvert år (1). Livstidsrisikoen for en person i et nordisk land er omtrent 1 %. I Norge har vi god oversikt over antallet nye krefttilfeller som registreres i helsevesenet. Alle nyoppdagede tilfeller skal meldes til Kreftregisteret, som etter en omfattende kvalitetskontroll publiserer statistikk på sine hjemmesider (2). Fra Tabell 1 ser man at det har vært en betydelig økning i antallet nye tilfeller per 100 000 personår i perioden 1953 til 2012. Disse tallene er aldersjustert. Derfor skyldes ikke økningen endret alderssammensetning av befolkningen. Det var relativt liten økning i perioden 1988 til 2007, men så har det kommet en ny økning. Det har hele tiden vært en liten tendens til at kvinner har høyere insidens. Dersom man dividerer insidenstallet (19,5) for siste periode for menn med insidenstallet (1,8) for første periode, får man 10,8; altså nesten en 11-dobling. Tilsvarende tall for kvinner er 9,4. Samlet kan man si at det dreier seg om en tidoblet risiko i løpet av 60 år.

Tabell 1

Aldersjustert insidens (antall nye tilfeller per 100 000 personår) av føflekkreft i Norge for menn og kvinner i perioden 1953-2012 basert på registreringer i Kreftregisteret.

5 års periode	Menn	Kvinner
1953-57	1,8	2,1
1958-62	2,8	3,0
1963-67	3,9	4,3
1968-72	5,4	5,7
1973-77	7,4	9,1
1978-82	8,9	10,4
1983-87	10,6	13,7
1988-92	14,7	16,0
1993-97	14,8	16,7
1998-02	14,5	15,2
2003-07	15,4	16,7
2008-12	19,5	19,8

Insidenstallet er svært lavt før 20-årsalder. Tabell 2 viser insidensen av føflekkreft etter 5-års aldersgrupper (3). Vi ser at det er et høyere antall nye tilfeller per 100 000 personår etter 65 års alder, både for kvinner og menn. Av tabellen sees det at insidensen er omtrent 9 ganger høyere for menn i alderen 75-79 år sammenlignet med menn som er 35-39 år. For kvinner er kontrasten mindre, omtrent 3 ganger høyere ved å sammenligne de samme to aldersgruppene. Det er interessant å legge merke til at insidensen hos kvinner er høyere enn hos menn opp til 60-års alder, mens etter denne alderen er insidensen høyest hos menn. Årlig blir det registrert rundt 1550 nye tilfeller av føflekkreft i Norge, omtrent like mange hos kvinner som hos menn.

Trude Robsahm og medarbeidere ved Kreftregisteret har analysert insidensdataene fra 1954 til 2008, og funnet at økningen i insidens har vært mest markert for kvinner og menn i alderen over 50 år (4). Et gledelig funn er at det er en tendens til lavere insidens blant

personer under 49 år i den siste perioden. De fant også at insidensen er omtrent dobbelt så høy i sørlige som i nordlige deler av landet vårt. Det har imidlertid vært en klar økning i alle landsdeler. For menn ser det ut til å være størst økning i føflekkreft på overkroppen, mens det hos kvinner er mest økning på overkropp og ben (4).

Et viktig, og til dels ubesvart, spørsmål er i hvilken grad økningen i insidens over tid kan knyttes til økt oppmerksomhet i befolkningen, og dermed økt legesøkning og diagnostikk av denne kreftformen. Siden 1990 har det vært betydelig oppmerksomhet på soling og kreft. Kreftforeningen har gjennomført opplysningskampanjer, men økt legesøkning og diagnostikk som følge av disse kan ikke forklare økningen i 1970- og 1980-årene.

**Tabell 2**

Insidens (antall nye tilfeller per 100 000 personår) og årlig antall nye tilfeller av føflekkreft i 5-års aldersgrupper i perioden 2008-2012 basert på registreringer i Kreftregisteret.

Alders-gruppe	20-24 år	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
Menn Insidens	2.2	3.1	9.9	14.6	23.4	25.6	34.4	50.1	69.9	96.1	114,8	136,7	152,4	144,2
Menn Antall	4	5	16	27	44	45	56	76	102	111	89	80	67	50
Kvinner Insidens	4,7	11,9	14,5	24,8	32,8	36,8	39,2	52,8	55,8	76,1	76,5	76,0	92,9	95,1
Kvinner Antall	7	18	23	43	59	62	62	78	80	90	66	56	60	73

Sammenlignet med andre europeiske land, ligger Norge på tredjeplass i insidens av føflekkreft. Sveits og Danmark har høyere insidens, mens Nederland og Sverige følger etter Norge (5).

## Mortalitet

I 2013 døde 188 menn og 140 kvinner av føflekkreft i Norge (6). Dødsfallene registreres i Dødsårsaksregisteret på basis av meldinger fra leger. Insidensen av død kalles mortalitet, og angir antallet personer som dør per 100 000 personår. Det har vært økende mortalitet av føflekkreft de siste 20 årene, spesielt for menn (tabell 3). Selv om insidensen av føflekkreft er høyere hos kvinner, er mortaliteten høyere hos menn. Dette kan ha sammenheng med ulikheten i aldersfordeling i insidens for kvinner og menn, som vist i tabell 2, men også med svulstens stadium ved diagnostetidspunktet og med risikoen for å dø når man først har fått sykdommen.

**Tabell 3**

Mortalitet av føflekkreft (antall personer som er døde av føflekkreft per 100 000 personår) for menn og kvinner i Norge i perioden 1989 til 2013.

Kilde: Dødsårsaksregisteret

Periode	Menn	Kvinner
1989-93	6,9	4,0
1994-98	7,3	4,3
1999-03	8,0	4,2
2004-08	9,4	5,0
2009-13	10,2	5,6

Norge har verdens nest høyeste mortalitet av føflekkreft ifølge en liste som ble utarbeidet av Institute of Health Metrics and Evaluation (7) i 2010 i forbindelse med arbeidet med å lage en analyse av den globale sykdomsbyrden. Tallene på verdensbasis varierer litt fra år til år og avhenger av hvilken datakilde som benyttes, men det går igjen fra flere kilder at Norge sammen med Australia og New Zealand ligger høyest. I artikkelen som sammenligner forekomst og mortalitet og diskuterer ulikhetene mellom europeiske land, går det også klart frem at Norge ligger høyest i Europa (5).

**Tabell 4**  
Landene i verden i 2010 med høyest aldersjustert mortalitet (per 100 000 personår) av føflekkreft.  
Kilde: Institute of Health Metrics and Evaluation, Seattle

Land	Mortalitet av føflekkreft
New Zealand	7,3
Norge	6,0
Australia	5,7
Kiribati	5,4
Sverige	5,3
Slovenia	5,2
Danmark	4,9
Nederland	4,5
Sveits	4,4

Andelen av pasienter med føflekkreft som dør i løpet av et visst tidsrom (letaliteten) kan beregnes ved å koble data fra Kreftregisteret med data fra Dødsårsaksregisteret. I en slik analyse trekker man fra dødsfall av andre årsaker, slik at man beregner bare såkalt relativ letalitet, altså dødelighet som skyldes den aktuelle sykdommen. Hvis man ser på alle kreftformer samlet er 5-års relativ letalitet for menn omtrent 31 % i Norge, mens letaliteten av føflekkreft for menn er 22 % (2). For kvinner er tallene 30 % og 11 %. Det er altså en betydelig forskjell for menn og kvinner. Kvinner lever lenger etter å ha fått diagnosen. Dette er også kjent fra andre land (8).

Letaliteten av føflekkreft har vært nokså uendret de siste 15-20 år (3). Letaliteten avhenger av hvilket stadium (lokal, spredning i nærhet eller spredning til mer fjerntliggende organer) sykdommen er i når den oppdages. De aller fleste nyoppdagete tilfeller er lokaliserte.

Samlet sett ser vi at Norge har en høy og økende mortalitet av føflekkreft. Som nevnt i innledningen er mortaliteten en funksjon av insidens og letalitet, og bør vurderes særskilt for kvinner og menn, siden det er systematiske ulikheter i både insidens og letalitet mellom kjønnene. Når letaliteten av føflekkreft er relativt konstant, vil en økende insidens medføre økende mortalitet. Men graden av økning i mortalitet vil avhenge av i hvilke aldersgrupper insidensen øker mest, og i hvilket stadium sykdommen er når den oppdages.

På basis av antallet tapte leveår og antallet år med nedsatt helse og livskvalitet på grunn av sykdom er den totale sykdomsbyrden i Norge beregnet for 2010 (7). Omtrent 15,5 % av den totale sykdomsbyrden kan tilskrives kreft. Føflekkreft er ansvarlig for 0,5 %, noe som er på nivå med nyrekreft og kreft i eggstokkene, men klart mindre enn brystkreft (1,2 %) og lungekreft (2,9 %).

De økonomiske kostnadene knyttet til føflekkreft er ikke beregnet for Norge så langt vi kjenner til. For 2006 beregnet Statens strålskyddsinstitut i Sverige at de totale utgiftene til behandling av alle former for hudkreft var 600 millioner SEK i året. Hvis man tok med indirekte samfunnsutgifter var tallet rundt 2 milliarder SEK, mens det ble brukt 18 millioner til forebyggende arbeid (9). I tillegg må man se på utgiftene til legebesøk og diagnostikk ved fjerning av mistenkte hudforandringer som viser seg ikke å være føflekkreft (10). Utgiftene til dette i Sverige er beregnet til 100 millioner SEK årlig (9).

Det er viktig å forebygge føflekkreft, men helsemyndighetene bør også se nærmere på om denne kreftformen diagnostiseres tidlig og presist nok i helsevesenet, og man bør vurdere om behandlingen som tilbys er god nok. Disse siste to spørsmålene faller utenfor denne kunnskapsoppsummeringen.

## Årsaker

Føflekkreft er en alvorlig type av hudkreft. Den starter som forandringer i de cellene (melanocytene) i huden som produserer hudpigment (melanin). Kreften er ondartet og den medisinske betegnelsen er malignt melanom. Kreften kan oppstå i føflekker eller i normal hud. Man tror at det er lang latenstid (tiden fra de første molekulære endringer til svulsten oppdages) for mange av tilfellene av føflekkreft, selv om det ikke er solide data om dette. For noen personer kan det trolig gå flere tiår fra man blir utsatt for kreftfremkallende miljøfaktorer inntil synlige forandringer opptrer. Hvis den lokale svulsten blir fjernet før spredning har skjedd er prognosen god. Føflekkreft med spredning er vanskelig å behandle.

Ti-doblingen i forekomst av føflekkreft i Norge siden 1950-tallet må skyldes miljøfaktorer, siden det ikke er noe som tyder på at det har skjedd store endringer i fordeling av gener i befolkningen. Den raske økningen forteller oss at det er et stort potensiale for å oppnå endringer. Forebygging krever kunnskap om hvilke miljøfaktorer som er årsak til føflekkreft og det krever kunnskap om hvordan disse årsaksfaktorene fordeler seg i befolkningen. Ikke minst er det nødvendig å vite hvilke forebyggende tiltak som virker.

Når det gjelder årsaker er det viktig å svare på to spørsmål:

1. Hva er forklaringen på økningen i forekomst av føflekkreft i befolkningen fra 1950-tallet til i dag?
2. Hva er årsakene til at noen personer og ikke andre utvikler føflekkreft?

Å forklare økning i forekomst over tid i befolkninger er ofte vanskeligere enn å forklare hvorfor risikoen for sykdom er ulik for forskjellige personer i en befolkning i et bestemt tidsrom.

Det er mye som tyder på at økningen i føflekkreft skyldes økt eksponering for sollyis, og nærmere bestemt den delen av sollyiset som er i det ultrafiolette området. Mye av denne konklusjonen er basert på svak dokumentasjon og på ekstrapoleringer fra undersøkelser innen kortere tidsperioder. Det er ikke mulig å anslå med sikkerhet hvor stor del av økningen som skyldes økt solesponering, og det er grunn til å ha øynene opp for at andre miljøfaktorer kan være med å forklare økningen i kreftforekomst.

### UV-stråling og sollyis

For å forstå resultatene av forskningen som viser sammenhengen mellom stråling og føflekkreft er det nødvendig å beskrive stråling i litt detalj. Stråling er en betegnelse på energi som sprer seg. Stråling kan bestå av partikler i bevegelse. Partiklene kan være elektroner eller atomkjerner med eller uten ladning. Partikkelstråling har høy energi og fører til store endringer (ionisering) i molekylene de treffer. Når det gjelder synlig lys eller ultrafiolett stråling, består den ikke av partikler, men den spres i form av elektromagnetiske bølger. En pakke av elektromagnetiske bølger har navnet *foton*. Fotoner kan overføre sin energi til molekyler de treffer, i luft, vann, fast stoff eller i celler. Hvor mye energi som overføres, og hvilken type endring som molekylet får, avhenger av fotonets energi, som igjen avgjøres av den elektromagnetiske bølgens svingefrekvens og lengde. Bølgelengden ganger frekvensen er alltid lik lysets hastighet  $c$ :  $c = f \cdot \lambda$ . Dersom frekvensen er veldig høy vil strålingen føre til store endringer i molekylet som blir truffet, i form av ioniseringer som for eksempel kan ødelegge DNA i en celle slik at cellen dør. Et eksempel

er røntgenstråler, som har bølgelengde på 10-100 milliondels mikrometer og svinger mer enn mange milliarder ganger per sekund. Ultrafiolett (UV)-stråling og synlig lys har mye lavere frekvens og mye lengre bølgelengde, og kan ikke føre til ioniseringer. UV betegner bølgelengder mindre enn 400 nm (1 nanometer = 1 milliondels millimeter). Lyset som kan påvirke øyet og gi synssignaler til hjernen (synlig lys) har bølgelengder i området 380-760 nm. Selv om UV-stråling og synlig lys ikke kan ionisere molekyler, påvirker de celler og kroppsfunksjoner på mange viktige måter. Kroppen har sensorer som påvirkes av lys.

UV-stråling deles oftest inn i tre bølgelengdeområder: UV-A (315-400 nm), UV-B (280 – 315 nm) og UV-C (100 – 280 nm). UV-C og til dels UV-B regnes som mest skadelig, ved at denne elektromagnetiske strålingen har tilstrekkelig energi til at den kan skade DNA direkte eller via dannelse av reaktive kjemiske forbindelser (reaktive oksygenforbindelser – ROS). UVA-stråling er også klassifisert som kreftfremkallende, og gir DNA-skader. De direkte DNA-skadene består i at det dannes kjemiske bindinger mellom baser i DNA (såkalte pyrimidindimerer, cyclobutyldimerer, CPD). ROS fører til dannelse av oksyderte DNA-baser. Begge typene DNA-skader kan føre til mutasjoner – det vil si permanente endringer i den genetiske koden. UV-strålingen har også en rekke andre biologiske effekter, blant annet påvirker den immunsystemet. Store doser UV-stråling til hud og øye fører til hudforbrenning og øyeskader.

Sola sender ut elektromagnetisk stråling i et stort bølgelengdeområde. Mye av strålingen – spesielt UV-stråling – absorberes i atmosfæren. Svært viktig i denne sammenheng er en lav konsentrasjon av ozon (O<sub>3</sub>) som finnes i atmosfæren (ozon-laget), og som absorberer lys med stor effektivitet i området 200 – 315 nm (UV-C og UV-B). Dette medfører at dyr, mennesker og planter blir skjermet for størsteparten av den skadelige UV-strålingen fra sola, så lenge ozonlaget ikke er svekket. Ozonlaget kan svekkes når vi slipper ut metan, freon og andre gasser fra jordoverflaten, og dette fører til at UV-eksponeringen kan variere betydelig.

Eksponeringen vil også være svært påvirket av vær (fuktighet, skyer) og forhold på jordoverflaten (refleksjon fra snø og hav), og ikke minst skygge fra bygninger og vegetasjon. Slike forhold endrer lysstyrke og frekvens både gjennom absorpsjon og refleksjon. Mennesker kan effektivt beskytte seg mot skadelig sollys, først og fremst ved hjelp av klær, men også med solbeskyttelseskrem.

UV-lys kan trenge et stykke ned i huden, det vil si gjennom overhuden og ned i underhuden. Hvor sterk effekten på de enkelte cellypene i huden blir, avhenger av lysets bølgelengde og av absorpsjon i de øvre lagene av huden. Spesielt viktig for absorpsjon er hudpigmentet melanin som produseres av melanocytene i basallaget i overhuden. Det finnes to typer melanin, hvorav eumelanin gir mørk hudfarge, og pheomelanin gir rødlig hudfarge. Disse pigmentene er avgjørende for hudens evne til å tåle UV-stråling.

Argumentene for at det er økt eksponering for UV-stråling som forklarer økningen i forekomst av føflekkreft, er at føflekkreft i hovedsak oppstår på de mest sol-eksponerte kroppsdelenene, at risikoen er høyest for personer med lys hudfarge (11), at det har vært en generell atferdsendring fra å unngå mye sollys til å oppsøke sollyset, at forekomsten geografisk viser sammenheng med dosen av UV-stråler (12), og at oppfølgingsundersøkelser (kohorter) og tilbakeskuende case-kontroll undersøkelser viser klare sammenhenger mellom føflekkreft og soleksponering (13). Man har også lagt vekt på studier som viser risikoøkning ved flytting fra land med lav soleksponering til land med høy soleksponering (14).



## Arvelige faktorer

Omtrent 10 % av tilfellene av føflekkreft forekommer i familier der minst 2 medlemmer har sykdommen (15). Dette indikerer at det finnes relativt sjeldne varianter av gener som har kraftfull risikoøkende effekt (høy penetrans). I 20-50 % av familiene med gjentatt føflekkreft har man funnet mutasjoner i et gen som heter CDKN2A (16, 17). Hvis man tilhører en familie der mutasjoner i dette genet finnes, vil sykdommen oppføre seg som en autosomal dominant sykdom, det vil si at risikoen for sykdom vil være opp mot 50 % for førstegradsslektninger av personer med kreft, men det har vist seg at denne risikoen varierer med geografisk tilhørighet (18). Mye sjeldnere har man funnet mutasjoner i et annet gen; CDK4, og i mer enn 50 % av familiene har man hittil ikke funnet hvilket gen som er ansvarlig (15). I helgenom-undersøkelser (GWAS – genome wide association studies), der man leter etter assosiasjoner mellom føflekkreft og mange hundretusen markørgener, er det gjort en rekke funn av gener som hver for seg har liten prediktiv evne, men som bidrar til bedre innsikt i det molekylære grunnlag for utvikling av føflekkreft (19-21).

I tillegg til de arvelige genvariantene man er født med (gametiske mutasjoner), vil man i kreftsvulster finne en rekke nye genetiske endringer (somatiske mutasjoner) som åpner for bedre klassifikasjon av undertyper av føflekkreft. For eksempel er det nylig funnet at pasienter som har spredning av føflekkreft og har mutasjoner i BRAF-genet har dårligere prognose enn andre pasienter med spredning, og dermed vil kunne ha nytte av medikamenter som spesielt motvirker effekter av dette genet (22).

Som nevnt tidligere er livstidsrisikoen (opp til 80 år) for føflekkreft omtrent 1 %. Hvis man har en førstegradsslektning med føflekkreft er risikoen to til tre ganger høyere, avhengig av ved hvilken alder slektningen ble syk (23). Har man to førstegradsslektninger med føflekkreft, er risikoen 14 % (23).

Man kan tenke seg at det i befolkningen er en underliggende normalfordelt predisposisjon for å utvikle føflekkreft, slik at hver person befinner seg et sted på en skala over predisposisjon. Er man over en viss terskel vil man utvikle sykdommen. Ved å undersøke forekomsten av føflekkreft i eneggete og toeggete tvillingpar, kan man beregne hvor stor del av variasjonen på en slik hypotetisk skala som kan tilskrives genetisk variasjon. Dette har australske forskere gjort. De fant at 55 % av variasjonen i predisposisjon for føflekkreft kan tilskrives genetiske faktorer (24).

Det kan synes som en selvmotsigelse når man sier at 10-doblingen av insidens av føflekkreft må skyldes miljøfaktorer, samtidig som man sier at mer enn 50 % av predisposisjonen for sykdommen skyldes arvelige faktorer. Man må tenke seg at på grunn av endrede solingsvaner er hele befolkningen flyttet høyere opp på predisposisjonsskalaen, mens arvelige faktorer har og sannsynligvis hele tiden har hatt stor betydning for *hvem* det er i befolkningen som faktisk får føflekkreft. Videre molekylærgenetisk forskning vil om noen år trolig kunne hjelpe oss å forstå hvem som særlig bør beskytte seg mot sterk solbestråling.

## Hårfarge, øyenfarge og fregner

Genet MC1R (melanocortin 1 reseptor) koder for et protein som påvirker både produksjonen av eumelanin og pheomelanin (25). Reseptoren sitter på overflaten av melanocytter og induserer produksjon av eumelanin når den blir aktivert, mens pheomelanin blir produsert når reseptoren er inaktiv. Det finnes minst 80 ulike varianter (alleler) av MC1R-genet, og noen er relativt hyppige i befolkningen. Personer med rødt hår ser ut til å ha alleler som gjør at melanocytene i mindre grad klarer å produsere eumelanin (26). De



samme personene vil ofte ha fregner, lys hud og i større grad være utsatt for å bli solbrent uten å oppnå den brunfargen etter soling som andre får. Det er gjort analyser som viser at noen av MC1R allelene øker risikoen for føflekkreft til det dobbelte (25).

Det er en rekke studier som viser høyere risiko for føflekkreft hos personer med lys hud. For eksempel viser en oversikt over 10 case-kontroll undersøkelser at personer med rødt hår har mer enn dobbelt så høy risiko sammenlignet med personer med mørkt hår (27). Blå øyefarge og forekomst av fregner er også knyttet til økt risiko (28). Sammenhengen mellom føflekkreft og hår- og øyefarge er til dels uavhengig av sammenhengen mellom føflekkreft og antall føflekker (27).

### Antall føflekker

I en rekke undersøkelser er det gjort tellinger av antall føflekker på kroppen til personer med og uten føflekkreft. Det er en klar dosesammenheng: jo flere føflekker, desto høyere risiko. Personer med mer enn 100 føflekker har en syv-doblet risiko for føflekkreft (29). Det er også sammenheng med antallet såkalt atypiske føflekker, det vil si føflekker som er relativt store, har uregelmessig form, uklar avgrensning og viser fargevariasjon (29). I en kohortundersøkelse av kvinner som er gjennomført i Norge og Sverige, fant Veierød og medarbeidere en klar sammenheng mellom antallet atypiske føflekker på bena og risikoen for føflekkreft, og viste at risikoen var spesielt høy når kvinner med blondt eller rødt hår samtidig hadde 2 eller flere atypiske føflekker (30).

### Solvaner

Det er utført mange undersøkelser som ser på solesponering hos personer med og uten føflekkreft. De fleste er retrospektive som betyr at man har intervjuet personer med og uten føflekkreft om deres tidligere solingsvaner i fritiden og eksponeringen for sol i yrket deres. Tidligere oversikter har antydnet at det er solbrenthet i barnealder som er viktigst, men en meta-analyse fra 2010, basert på 51 enkeltundersøkelser, viser at episoder med solbrenthet øker risikoen for føflekkreft uansett når episodene forekommer i livsløpet (31). I den norsk/svenske kohortundersøkelsen er det sammenheng med episoder med solbrenthet i de første tiårene av livet opp til 40-års alder (30). Det er også økt risiko knyttet til antallet ferieuker som er tilbrakt i Syden eller på badeferie i hjemlandet (30).

Når det gjelder yrkeseksponering for sollys er det mindre tydelig sammenheng med føflekkreft. Personer som er utsatt for sollys i yrket har mer kontinuerlig eksponering. Å oppnå en god brunfarge i huden kan redusere den skadelige eksponeringen fra UV-stråler. I to store case-kontrollundersøkelser er sammenhengen mellom yrkeseksponering og føflekkreft undersøkt. Den ene av studiene viser beskyttende effekt av yrkeseksponering for sollys (32). Hvis man analyserer yrkeseksponering litt mer detaljert og ser på kreftforekomst på hode/nakke hos enkelte yrkesgrupper er det studier som viser økt risiko for føflekkreft (33).

I den norsk/svenske kohortundersøkelsen av kvinner ble det spurt om bruk av solarier (30). Omtrent 17 % av kvinnene opplyste at de brukte solarier en eller flere ganger i måneden i alder 30 til 39 år, mens 23 % brukte solarier når de var i alder 40-49 år. Sammenlignet med kvinner som ikke brukte solarier, hadde solariebrukere en risiko for føflekkreft som var rundt 50 % høyere (30), justert for andre solingsvaner og bakgrunnsfaktorer. Hvis man antar at det er en 50 % økt risiko for kvinner som benytter solarium, og at 20 % av yngre kvinner er brukere, så vil det, ved å bruke vanlige formler for tilskrivbar

risiko, kunne beregnes at så mye som 9 % av tilfellene av føflekkreft hos yngre kvinner kan skyldes solariebruk i Norge

Det var en endring i typen lamper som benyttes i solarier på 1980-tallet, fra UVB holdige til mer UVA holdige lamper. I kohortundersøkelsen var det ikke påviselig reduksjon i risiko knyttet til denne endringen (30). En oversiktsartikkel fra 2013, der 31 ulike studier er sammenfattet, konkluderer med at det ikke er forskjeller i risiko for solarierelatert føflekkreft før og etter 2000 (34). Det kan se ut som risikoøkningen ved solariebruk er avhengig av i hvilken alder man utsetter seg for denne eksponeringen. I en oversiktsartikkel fra 2007 konkluderes det med at solariebruk før 35-års alder øket risikoen for føflekkreft med 75 % (35). I en uttalelse fra 2009 har IARC fastslått at solariebruk er kreftfremkallende (36).

## Forebyggende tiltak

Føflekkreft er en kreftform som kan forebygges. For å kunne anbefale forebyggende tiltak mot føflekkreft hadde det vært ideelt å ha kontrollerte forsøk der effekter av tiltak kunne måles mot endring i forekomst av kreft. Slike undersøkelser er det svært få av.

### Solkrem

Vi har bare funnet en undersøkelse som er lagt opp som et randomisert, kontrollert forsøk der intervensjonen er beskyttelse mot UV-stråler og endepunktet er forekomst av føflekkreft. Det er en australsk undersøkelse som ble initiert i 1992 med 1621 deltakere. I intervensjonsgruppen skulle armer og hode daglig smøres inn med solkrem, og de fikk også 30 mg betakaroten daglig gjennom en 4-års periode. Ti år etter at intervensjonen var avsluttet hadde 11 personer utviklet føflekkreft i intervensjonsgruppen og 22 i kontrollgruppen, altså en halvering av risikoen (37).

Men det er mange case-kontroll studier der man spør kreftpasientene og kontrollgruppen hvor ofte og hvor mye solkrem de har brukt. I en oppsummering av 11 slike case-kontroll undersøkelser ble det ikke funnet noen beskyttende effekt av solkrembruk (38). I diskusjonen av disse funnene er det pekt på mange svakheter, blant annet at brukere av solkrem også tilbringer lenger tid i solen og at det ikke er brukt tilstrekkelig mengde solkrem.

### Endring i soleksponering

De siste årene har budskapet for å redusere befolkningens soleksponering handlet om å unngå solen midt på dagen, ha på klær og hatt, søke mot skygge og bruke solkrem. Det er gjort enkelte randomiserte forsøk for å påvirke atferd i utsatte grupper. I Denver ble det utført et randomisert forsøk der foreldre til barn i alderen 6 til 9 år fikk gjentatt informasjon om fornuftige måter å unngå overdreven soleksponering på (39). Etter tre år hadde barna i intervensjonsgruppen bedre solingsvaner og færre føflekker. Tilsvarende er det utført vellykkede, men mer kortvarige, kontrollerte forsøk i Australia og Frankrike som viser at det er mulig å oppnå atferdsendringer hos skolebarn (40,41). Det gjøres mange anstrengelser for å informere om de skadelige effektene av intens soleksponering, og det er vanskelig å bedømme effekter, men det er grunn til å tro at manges atferd er påvirket gjennom de siste par tiårene (42).

### Medikamenter

Til en viss grad kan undersøkelser som ikke er spesielt beregnet for føflekkreft gi verdifull informasjon. Det er utført mange undersøkelser av effekten av medikamenter på hjerte-karsykdommer. Blant annet har man sett på effekten av medisiner som reduserer innholdet av fettstoffer i blodet. I et par slike undersøkelser fant man at medisiner (statiner og fibrater) reduserte dødeligheten av føflekkreft. Men en senere kunnskapsoppsummering av 13 slike randomiserte (tilfeldig trekking av personer til intervensjon eller ikke), kontrollerte forsøk viste ingen sikker reduksjon (43).

### Noen vurderinger om forebygging

Forebygging av føflekkreft innebærer tiltak som reduserer den enkeltes eksponering for skadelig UV-stråling. Det er spesielt viktig å tilby forebyggende tiltak for personer med høyest risiko for kreftutvikling. Informasjon om måter å beskytte seg på er viktig, selv om effekten er vanskelig å dokumentere.

I tillegg til individrettet informasjon gjennom mange kanaler, vil det også være viktig å arbeide for strukturelle tiltak, for eksempel at det innføres regelverk ved bygging av barnehager og skoler slik at det settes opp tilstrekkelig skyggefulle utendørsområder, og at det innføres effektive informasjonspakker til bruk i skoler.

I Brasil og i de fleste delstater i Australia er det innført forbud mot solarier. Vi kjenner ikke til at det er gjort konsekvensanalyser av et slikt forbud i Norge. I en eventuell konsekvensanalyse av et forbud er det viktig å inkludere andre helsegevinster (reduisert risiko for annen hudkreft og skade på hud og øyne), men også eventuelle helsetap.

Nye informasjonstiltak bør innføres ved hjelp av kontrollerte forsøk. Evaluering av nye tiltak bør planlegges fra starten. I videre forskning blir det viktig å forstå hvilke samfunnsfaktorer, kommersielle krefter og holdninger i ulike befolkningsgrupper som påvirker solingsvaner på den ene siden, og å forstå bedre de psykologiske faktorene hos den enkelte som velger å utsette seg for intens soleksponering.

## Referanser

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase no. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.
2. <http://www.kreftregisteret.no/no/Registrene/Kreftstatistikk>
3. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2012 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2014.
4. Robsahm TE, Bergva G, Hestvik UE, Møller B. Sex differences in rising trends of cutaneous malignant melanoma in Norway, 1954-2008. *Melanoma Res* 2013;**23**:70-8.
5. Forsea AM, del Marmol V, de vries E, Bailey EE, Geller AC. Melanoma incidence and mortality in Europe: new estimates, persistent disparities. *Br J Dermatol* 2012;**167**:1124-30.
6. [www.fhi.no/helseregistre/dodsaarsaksregisteret](http://www.fhi.no/helseregistre/dodsaarsaksregisteret)
7. Institute of Health Metrics and Evaluation: GBD Compare; 2010 [http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/]
8. de Vries E, Nijsten TEC, Visser O, Bastiaannet E, van Hattem S, Janssen-Heijnen ML et al. Superior survival of females among 10 538 Dutch melanoma patients is independent of Breslow thickness, histologic type and tumor site. *Ann Oncology* 2008;**19**:583-9.
9. Rapport fra SSI:s vetenskapliga råd om ultraviolett strålning 2006. Statens strålskyddsinstitut rapport 2007:12, Stockholm.
10. Lindeløf B, Hedblad M-A, Ringborg U. Nevus eller malignt melanom? Rätt kompetens vid diagnostik ger lägre kostnader. *Läkartidningen* 2008;**105**:2666-9.
11. Reintgen DS, McCarty KM jr, Cox E, Seigler HF. Malignant melanoma in black American and white American populations. A comparative review. *JAMA* 1982;**248**:1856-9.
12. Magnus K. Incidence of malignant melanoma of the skin in Norway, 1955-70. Variations in time and space and solar radiation. *Cancer* 1973;**32**:1275-86.
13. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun Exposure. *Eur J Cancer* 2005;**41**:45-60.
14. Khlal M, Vail A, Parkin M, Green A. Mortality from melanoma in migrants to Australia. Variation by age at arrival and duration of stay. *Am J Epidemiol* 1992;**135**:1103-13.
15. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 2005;**41**:2040-59.
16. Marzuka-Alcala A, Gabree MJ, Tsao H. Melanoma susceptibility genes and risk assessment. *Methods Mol Biology* 2014;**1102**:381-93.
17. MacKie RM, Hauschild A, Eggermont MM. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncology* 2009;**20**:suppl 6 vi1-vi7.
18. Bishop DT, Demenais F, Goldstein AM, Bergman W, Bishop JN, Paillerets BB et al. Geographical variation in the penetrance of CDKN2A mutations for melanoma. *J Natl Cance Inst* 2002;**94**:894-903.

19. Ward KA, Lazovich D, Hordinsky MK. Germline melanoma susceptibility and prognostic genes: a review of the literature. *J Amer Acad Dermatology* 2012;**67**:1055-67.
20. Law MH, Macgregor S, Hayward NK. Melanoma genetics: recent findings take us beyond well-travelled pathways. *J Invest Dermatol* 2012;**132**:1763-74.
21. Barrett JH, Iles MM, Harland M, Taylor JC, Aitken JF, Andresen PA et al. Genome-wide association study identifies three new melanoma susceptibility loci. *Nat Genet* 2011;**43**:1108-13.
22. Barbour AP, Tang YH, Armour N, Dutton-Regester K, Krause L, Loffler KA et al. BRAF mutation status is an independent prognostic factor for resected stage IIIB and IIIC melanoma: Implications for melanoma staging and adjuvant therapy. *Eur J Cancer* 2014;**50**:2668-76.
23. Fallah M, Pukkala E, Sundquist K, Tretli S, Olsen JH, Tryggvadottir L et al. Familial melanoma by histology and age: Joint data from five Nordic countries. *Eur J Cancer* 2014;**50**:1176-83.
24. Shekar SN, Duffy DL, Youl P, Baxter AJ, Kvaskoff M, Whiteman DC et al. A population based study of Australian twins with melanoma suggests a strong genetic contribution to liability. *J Invest Dermatol* 2009;**129**:2211-9.
25. <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/MC1R>
26. Raimondi S, Sera F, Gandini S, Iodice S, Caini S, Maisonneuve P et al. MC1R variants, melanoma and red hair color phenotype: A meta-analysis. *Int J Cancer* 2008;**122**:2753-60.
27. Bliss JM, Ford D, Swerdlow AJ, Armstrong BK, Cristofolini M, Elwood JM et al. Risk of cutaneous melanoma associated with pigmentation characteristics and freckling: Systematic overview of 10 case-control studies. *Int J Cancer* 1995;**62**:367-76.
28. Titus-Ernstoff L, Perry AE, Spencer SK, Gibson JJ, Cole BF, Ernstoff MS. Pigmentary characteristics and moles in relation to melanoma risk. *Int J Cancer* 2005;**116**:144-9.
29. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 2005;**41**:28-44.
30. Veierød MB, Adami H-O, Lund E, Armstrong BK, Weiderpass E. Sun and solarium exposure and melanoma risk: effects of age, pigmentary characteristics, and nevi. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;**19**:111-20.
31. Dennis LK, Vanbeek MJ, Freeman B, Smith BJ, Dawson DV, Coughlin JA. Sunburns and risk of cutaneous melanoma: Does age matter? A comprehensive meta-analysis. *Ann Epidemiol* 2008;**18**:614-27.
32. Vuong K, McGeechan, Armstrong BK, AMFS investigators, GEM investigators, Cust AE. Occupational sun exposure and risk of melanoma according to anatomical site. *Int J Cancer* 2014;**134**:2735-41.
33. Young C. Solar ultraviolet radiation and skin cancer. *Occupational Medicine* 2009;**59**:82-8.
34. Colantonio S, Bracken MB, Beecker J. The association of indoor tanning and melanoma in adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2014;**70**:847-57.

35. The International Agency for Research on Cancer working group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers. A systematic review. *Int J Cancer* 2007;**120**:1116-22.
36. El Ghissassi F, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Bouvard V et al. Special report: Policy. A review of human carcinogens – Part D: Radiation. *Lancet Oncology* 2009;**10** 751-2.
37. Green AC, Williams GC, Logan W, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use. Randomized trial follow-up. *J Clin Oncol* 2011;**29**:257-63.
38. Huncharek M, Kupelnick B. Use of topical sunscreens and the risk of malignant melanoma: A meta-analysis of 9067 patients from 11 case-control studies. *Am J Publ Health* 2002;**92**:1173-7.
39. Crane LA, Asdigian NA, Barón AE, Aalborg J, Marcus AC, Mokrohisky ST et al. Mailed intervention to promote sun protection of children. A randomized controlled trial. *Am J Prev Med* 2012;**43**:399-410.
40. Girgis A, Sanson-Fisher RW, Tripoldi DA, Golding T. Evaluation of interventions to improve solar protection in primary schools. *Health Educ Q* 1993;**20**:275-87.
41. Bastuji-Garin S, Grob JJ, Grogard C, Grosjean F, Guillaume JC. Melanoma prevention: evaluation of a health education campaign for primary schools. *Arch Dermatol* 1999;**135**:936-40.
42. Breitbart EW, Greinert R, Volkmer B. Effectiveness of information campaigns. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;**92**:167-72.
43. Dellavalle R, Drake A, Graber M, Pointer L, Johnson K, McNealy K et al. Statins and fibrates for preventing melanoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;Issue 4:Art. No.: CD003697.





[www.fhi.no](http://www.fhi.no)

Utgitt av Nasjonalt folkehelseinstitutt  
Januar 2015  
Postboks 4404 Nydalen  
NO-0403 Oslo  
Telefon: 21 07 70 00  
Rapporten kan lastes ned gratis fra  
Folkehelseinstituttets nettsider [www.fhi.no](http://www.fhi.no)