

Er det en sammenheng mellom bruk av solkrem og økt insidens av malignt melanom?

Prosjektoppgave av
Caroline E. D. Gjertsen Eikeseth

Profesjonsstudiet i medisin
Universitetet i Oslo
Våren 2014

Innholdsfortegnelse

Introduksjon	3
UV-stråling og DNA-skade	3
Hudtyper	4
Malignt melanom	5
Solkrem: Innhold og utvikling	7
Solarium	9
Metode	9
Resultater	9
Studier som foreligger	9
Dyreforsøk	11
Utfordringer rundt forskningen	12
Solkrem – endring av adferd og compliance	13
Andre teorier omkring ugunstige effekter av solkrembruk	14
Hva sier dagens anbefalinger	15
Diskusjon	15
Referanser	17

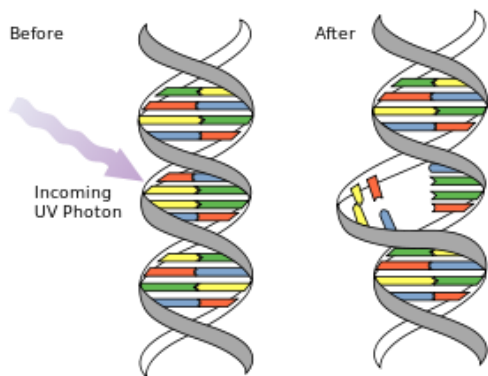
Introduksjon

På 1930-tallet ble det oppdaget stoffer som hadde beskyttende effekt mot solbrenthet. Allerede på 1970-tallet kunne man også se at forekomsten av malignt melanom begynte å stige (1). Siden den tid har forekomsten steget gradvis, og er en av de raskest stigende cancerformene, særlig hos unge voksne (2). Da det er etablert enighet om at bruk av solkrem beskytter mot utviklingen av plateepitelcarcinom (3), er det stor debatt omkring dens beskyttende evne når det gjelder malignt melanom og også basalcellecarcinom. I denne oppgaven vil jeg derfor prøve å besvare om det er en sammenheng mellom bruk av solkrem og utviklingen av malignt melanom. Min hypotese var i utgangspunktet at solkrem tillater at man oppholder seg lenger i solen enn hva man ville gjort ubeskyttet. Dette gjør at man utsetter huden for mye mer UV-stråling og at man samtidig unngår annen solbeskyttende adferd, som å oppholde seg i skyggen eller dekke seg til med klær. Samtidig som at solkrem har blitt et kommersielt, lett tilgjengelig produkt, har det også blitt lettere tilgang på sydenreiser til sørligere breddegrader. I tillegg har solarium gjort det enkelt å utsette seg for mer UV-stråling året rundt. Dette kan også ha hatt en innvirkning på den stigende insidensen av malignt melanom, og må derfor kort omtales.

UV-stråling og DNA-skade

Ultrafiolett stråling er elektromagnetisk stråling med kortere bølgelengde enn synlig lys. (Fra nå av omtalt som UVR: ultraviolet radiation). UVR kan igjen deles inn i UVA, UVB og UVC. UVA har en bølgelengde på 320 nm - 400 nm, UVB 280 nm - 320 nm og UVC 100 nm - 280 nm. Ozonlaget absorberer bølgelengder kortere enn ca 310 nm. Det medfører at av den UV-strålingen som faktisk når bakken, utgjør UVA 90-95 % av strålingen, mens UVB kun utgjør 5-10 % (4). All UVC absorberes i atmosfæren. UVA når lenger ned i dermis grunnet lengre bølgelengde. UVA er assosiert med tidligere aldring av huden, men bidrar lite til pigmenteringen. UVB er mye mer potent til å indusere syntesen av melanin i melanocytene, og det er dette som gir huden den dype, vedvarende brunfargen (5).

UVB-stråling er hovedårsaken til at huden blir rød og etter hvert solbrent. Strålene penetrerer det basale laget av epidermis og gir en direkte DNA-skade ved å danne pyrimidin dimerer (6). Vanligst er cyclobutan pyrimidin dimerer mellom cytosin og thymin. Dersom disse lesjonene ikke rettes opp, kan det føre til utvikling av malignt melanom. Det har i lengre tid vært kjent at UVB virker karsinogent, men det var ikke før på slutten av 1980-tallet man ble klar over at UVA også kunne ha en karsinogen effekt (5). UVA-stråling har en annen virkningmekanisme. UVA påfører DNA oksidativt stress med dannelse av frie oksygenradikaler (4). I tillegg kan det medføre mutasjoner i p53 supressorgenet (7), en mutasjon som ofte er å gjenfinne i maligne melanomer (8).



ILLUSTRASJON: Hentet fra Wikipedia: pyrimidin dimerer

I tillegg medfører UVR proinflammatoriske effekter, bl.a. ved å øke blodsirkulasjonen og den vaskulære permeabiliteten i huden. Dette leder igjen til ødem, erytem og infiltrasjon av nøytrofile leukocytter og makrofager (4).

UVB er nødvendig for D-vitaminsyntesen i huden. UVA bidrar ikke til dette (9).

Hudens naturlige forsvarsmekanisme mot UVR:

Når huden utsettes for naturlig sollys igangsetter den fotoprotektive mekanismer. Stratum corneum blir tykkere, melaninsyntesen stimuleres slik at melanocytene kan absorbere mer UVR, og det skjer en oppregulering av cyclobutan dipyrimidin dimer reparasjons-enzymmer. Dette er en respons som hovedsakelig trigges av UVB, og det er mulig disse protektive mekanismene hemmes når man benytter seg av solkrem (10).

Hudtyper

Når det er snakk om solskader og vurdering av forskning som er utført på dette området, er det viktig å ta hensyn til at det er stor variasjon mellom individer med tanke på hvor mye solstråling huden tåler. Til dette benyttes Fitzpatrick's skala, en klassifisering av hudtyper i forhold til hudens reaksjon på UVR:

Hudtype I: blir alltid brent, aldri brun

Hudtype II: blir ofte brent, sjelden brun

Hudtype III: blir sjelden brent, ofte brun

Hudtype IV: blir sjelden brent, alltid brun

Hudtype V: blir veldig sjelden brent, blir veldig lett brun

Hudtype VI: blir aldri brent, er brun.

Malignt melanom

Malignt melanom oppstår i melaninproduserende celler. Som en kuriositet kan dette en sjelden gang dreie seg om slimhinner og i øyet, men i denne oppgaven fokuseres det utelukkende på maligne melanomer i huden. Malignt melanom kan deles inn i fire undergrupper:

- Malignt melanom som sprer seg overfladisk. Dette er den vanligste formen og utgjør ca 70 %. (a)
- Nodulært malignt melanom (b)
- Lentigo maligna melanom (c)
- Akralt lentiginøst melanom (d) (11)



ILLUSTRASJON: Hentet fra Tidsskriftet for den norske legeforening (11).

Malignt melanom opptrer hyppigst blant lyshudede og det er hovedsakelig to risikofaktorer: Solsensitivitet og eksposisjon for UVR. Solsensitivitet sier noe om hvor lett huden blir brent. Dette henger sammen med hudtype (jmfør Fitzpatrick's skala), mengden fregner, øyenfarge og hårfarge. Når det gjelder eksponering viser det seg at overdreven, intermitterende soling ser ut til å være den største risikofaktoren (12), særlig når dette er relatert til episoder med solbrenthet (13).

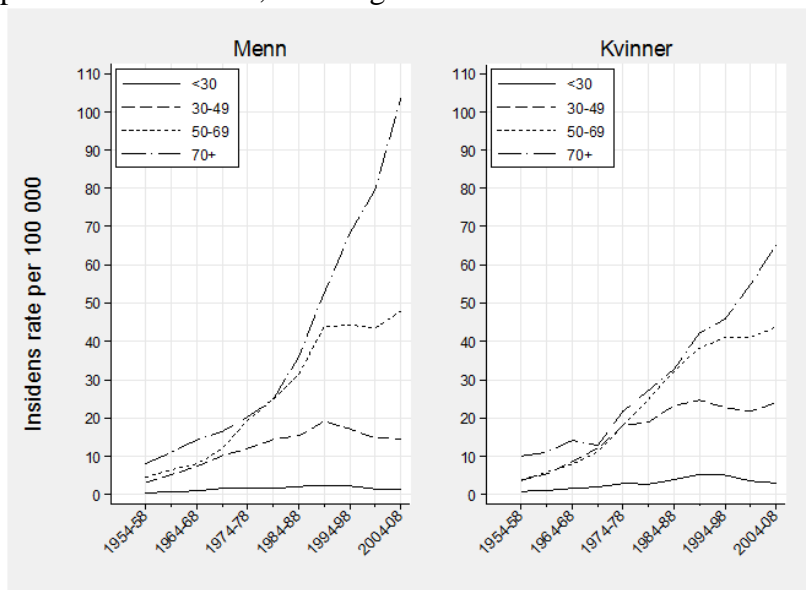
Den viktigste behandlingen for malignt melanom er å fjerne melanomet i sin helhet ved enkel kirurgi, og man er derfor avhengig av tidlig diagnostikk og behandling for å forhindre metastasering. Melanomets tykkelse er den viktigste prognostiske faktoren, hvor tynne melanomer (< 1 mm) har 95 % 5-års overlevelse, mens tykkelse > 4 mm i kombinasjon med ulcerasjon, kun har 50 % 5-års overlevelse (14).

Mellom 1973 og 2003 har insidensen av malignt melanom økt med 81 % og den fortsetter å øke med 3 % hvert år (15). Til sammenligning var livstidsrisikoen for å utvikle malignt melanom i USA i 1935 1 av 1500. I 2007 var den 1 av 63. I USA øker insidensen av malignt melanom raskere enn noen annen form for kreft (8). Australia

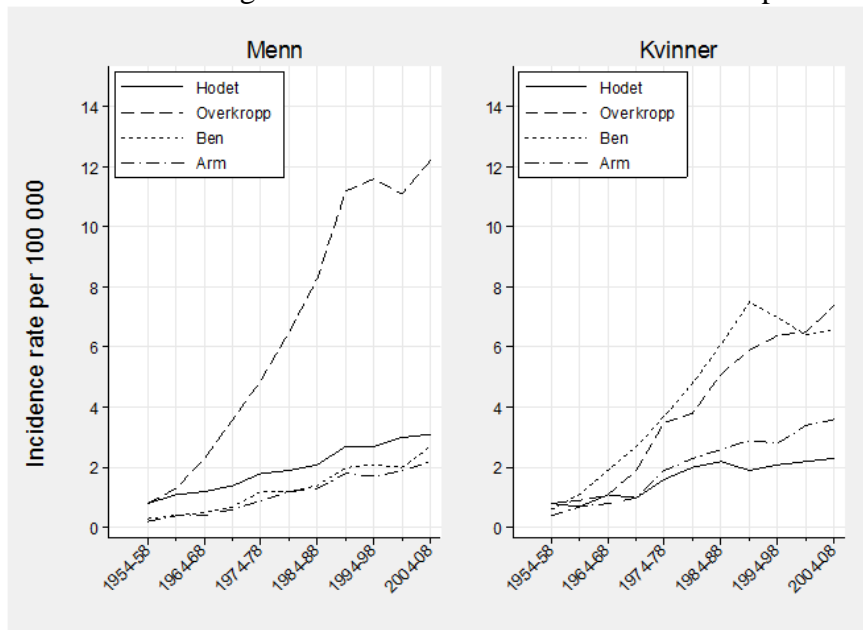
er det landet med høyest forekomst av malignt melanom, og der er livstidsrisikoen 1 av 29 (16). Selv om levealderen har økt, kan ikke dette forklare hele økningen i forekomsten av maligne melanomer.

I Norge ble det i 2011 registrert 1718 nye tilfeller av malignt melanom, og det er en av de hyppigste kreftformene blant unge voksne (14).

Forekomst av malignt melanom i huden, fordelt etter alder ved diagnosetidspunkt, i perioden 1954-2008, menn og kvinner



Forekomst av malignt melanom mellom 1954-2008 fordelt på lokalisasjon på kropp



ILLUSTRASJONER: Hentet fra ”Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer”- Helsedirektoratet), (14).

Solkrem: Innhold og utvikling

Allerede i 1926 oppdaget man at novokain forhindret solbrenthet. På 1940-tallet ble PABA (para-aminobenzoic acid- et stoff som ligner novokain i kjemisk struktur) patentert, men ikke kommersielt tilgjengelig før på tidlig 60-tallet. PABA viste seg tidlig å indusere kontaktallergi, og er derfor ikke i bruk i dag (17). Andre solkremer med tilsvarende effekter (eks. Padmiate O) ble gradvis tilgjengelige utover 40-tallet (2). Utviklingen av den moderne solkremen begynte for alvor under andre verdenskrig, da amerikanske soldater i tropiske land trengte beskyttelse mot den sterke solen (18).

Det er svært viktig å presisere at de første solkremene som var tilgjengelige kun inneholdt beskyttelse mot UVB. Det var ikke før i 1989 at man i USA smått begynte å tilføre delvis UVA-beskyttende midler i solkremene (2).

Solkremer i dag består av flere forskjellige komponenter som gir beskyttelse mot ulike bølgelengder av UVR. Komponentene kan deles inn i to hovedgrupper:

Uorganiske solkremer

Uorganiske solkremer ble tidligere kalt fysiske solkremer. Disse blir til en viss grad liggende som et beskyttende hvitt lag utenpå huden og de virker ved å reflektere og spre UVR. De vanligste komponentene er zinkoksid som beskytter best mot UVA og titaniumoksid som gir bedre beskyttelse mot UVB. Zinkoksid benyttes i kremer fra USA og Australia, men ikke i EU, grunnet akkumulasjon og miljøforurensning. I EU benyttes MBBT også kalt tinosorbM, og denne har kjemiske egenskaper i tillegg til fysiske (19). Det er titaniumoksid som gir solkremen den hvite fargen (17). Titaniumoksid er fotostabilt og lite reaktivt med andre stoffer (3).

Dette var noen av de første komponentene i solkrem som ble brukt, men var lite populære fordi zink- og titaniumoksid er kornete og lite kosmetisk akseptabelt (18). I dag er dette et mindre problem fordi man siden 1990-tallet har benyttet nanopartikler. Disse partiklene har en størrelse på 20 til 50 nm. Disse har både uorganiske og organiske egenskaper i og med at de både reflekterer og absorberer UVR (20).

Det har vært ytre bekymring om at nanopartiklene er toksiske fordi deres reduserte størrelse bedrer evnen til å penetrere dermis. Det har i tillegg sirkulert teorier om at zink- og titaniumoksid kan fungere som et kjemisk mutagen etter UV-bestråling, men dette er senere blitt tilbakebevist. Det finnes studier som har vist at penetrasjonen av nanopartiklene er begrenset til stratum corneum, og at systemisk absorpsjon dermed ikke er et problem (3;20).

Organiske solkremer

Organiske solkremer ble tidligere kalt kjemiske solkremer. Disse komponentene trekker inn i huden og virker ved å absorbere UVR og omdanne stråleenergien til varmeenergi. PABA var den første på markedet, men er som sagt ikke i bruk i dag grunnet mye kontaktallergi fremkalt av dette stoffet. I stedet brukes PABA-derivater som for eksempel Padmiate O (17).

Solkremer med kjemisk filter er lettere å smøre ut enn de fysiske. Siden den fysiske solkremen legger seg som en beskyttende hinne utenpå huden, kan den skrapes bort ved tørking med håndkle (6). Ved å bruke en kombinasjonskrem er huden bedre beskyttet, da den kjemiske komponenten trekker inn i huden. Dette er også mer kosmetisk akseptabelt for brukerne (17).

Per dags dato finnes det 28 godkjente solkremfiltre i EU (17). Det er vanlig å bruke en blanding av ulike stoffer, da de ulike stoffene beskytter mot forskjellige bølgelengder UVR. I tillegg er det forskjeller i fotostabilitet, slik at kombinasjoner med ulike komponenter gjør solkremen i sin helhet mer fotostabil og gir dermed bedre beskyttelse (17;20).

Hvilket medium solkremen er blandet i er også avgjørende for den solbeskyttende evnen til kremen. Kremer er mye brukt. Geleer vaskes raskere av, mens sprayflasker er populære, men ikke særlige effektive da det appliseres for lite. For at en solkrem skal kunne kalle seg vannfast, må dens fotoprotektive egenskaper være intakt etter 20 minutter bading. Veldig vannfast solkrem må tåle fire ganger 20 minutter med bading. Det disse kriteriene ikke tar høyde for, er at mennesker som regel tørker seg etter å ha badet, og vil da gni av noe av kremen, slik at den raskere mister effekt (17).

Sun Protection Factor system (SPF)

Solkrem ble opprinnelig laget og brukt for å forhindre solbrenthet. For å vurdere graden av beskyttelse en solkrem gir, benyttes SPF.

$$\text{SPF} = \frac{\text{minimal dose UVR som gir erytem ved solkrembeskyttet hud}}{\text{minimal dose UVR som gir erytem i ikke-solkrembeskyttet hud}} \quad (18).$$

Solfaktoren indikerer hvor mye lenger tid det tar før huden blir rød når eksponert for UVR. Dersom en solkrem har en SPF på 15, vil det si at det tar 15 ganger så lang tid før huden blir rød, enn uten solkrem under de samme forholdene.

SPF sier kun noe om graden av beskyttelse mot UVB. Når det skal fastsettes graden av beskyttelse en solkrem gir, gjøres dette under standardiserte betingelser. Det forutsettes at det appliseres 2 mg/cm² (6). Dette er et viktig poeng som jeg vil komme tilbake til senere.

En SPF på 15 vil under ideelle betingelser filtrere 94 % av UVB-strålingen. SPF 30 filtrerer 97 % av UVB-strålingen (6). I 2007 foreslo Food and Drug Administration (FDA) en 4-stjerners gradering av UVA-beskyttelse i solkrem som går fra lav, medium, høy og høyest (20). I EU er det et krav om at UVA beskyttelsen (målt som persistent pigment darkening) må utgjøre minst en tredjedel av SPF (21). Det vil si at UVA-beskyttelsen øker med økende SPF. Dette kravet til mengden UVA-beskyttelse må være oppfylt for at solkremen skal kunne kalles bredspektret. Med det menes det at solkremen gir beskyttelse både mot UVB- og UVA-stråling.

Solarium

I løpet av de siste 20 årene har tilgangen på solarier eksplodert. Solsenger inneholder hovedsakelig UVA, og de kan avgi 10-15 ganger sterkere stråling enn det som forekommer i naturlig sollys. Solarium avgir kun små mengder UVB. Studier viser at det er en sammenheng mellom utvikling av malignt melanom og bruken av solsenger, spesielt før 30-årene. I 1992 erkjente International Agency for Cancer Research (IARC) at solarium trolig er karsinogent (5), og i 2007 publiserte de en systematisk oversikt som konkluderte med at risikoen for malignt melanom øker med 75 % hos personer som bruker solarium før 35 års alder. Sommeren 2009 ble solarium oppgradert til klasse 1 karsinogen, og i Norge er det innført 18-års aldersgrense for å bruke solarium (14).

Metode

Oppgaven er basert på publikasjoner fra Pubmed. Det er gjort usystematiske søk med søkerordene "sunscreen and malignant melanoma", "sunscreen use and malignant melanoma", "sunscreen and skin cancer", "sunscreen use and skin cancer", "sunscreen" og "malignant melanoma and UVR". Søkerordene "skin cancer and sunscreen" resulterte i 1664 treff, og ble derfor innsnevret til "sunscreen and malignant melanoma". Da disse søkerordene ble brukt sammen, resulterte det i totalt 611 artikler. Av disse var de fleste artiklene ikke relevante med tanke på den aktuelle problemstillingen, og av de 611 endte jeg opp med 19 artikler som inneholdt både malignt melanoma og sunscreen. I tillegg er det inkludert 6 artikler som inneholder "skin cancer and malignant melanoma", da disse var relevante fordi de inneholdt dyreforsøk samt større oversiktsartikler. Det endelige resultatet endte med 56 artikler, hvor 25 inneholdt både "sunscreen and malignant melanoma" eller "sunscreen and skin cancer" i overskriften. De resterende 31 artiklene er tatt med som et supplement med bakgrunnsinformasjon om solkrem, malignt melanom og fotoproteksjon, og har inneholdt de øvrige søkerordene. Dette inkluderer også søk på artikler som inneholdt søkeordene "sunscreen and D-vitamin" og "sunbeds". Det er inkludert både primærstudier, systematiske oversikter og metaanalyser. Det er ikke tatt hensyn til artiklenes publikasjonsår, og eldre artikler er derfor inkludert på lik linje med artikler av nyere dato. , 40 av artiklene er publisert i 2000 eller senere, mens de resterende artiklene er fra før 2000. Ikke alle artiklene blir referert, da det er en god del overlappende informasjon i de ulike artiklene. Aktuell informasjon fra Norge er hentet fra nettsiden "Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer" (Helsedirektoratet), samt kreftforeningens hjemmesider.

Resultater

Studier som foreligger

Det er bred enighet om at solkrem beskytter huden mot å bli solbrent, og det er også en aksept for at det virker beskyttende mot plateepitelcarcinom (12;13;22-26). Forøvrig hersker det stor uenighet omkring solkremens beskyttende eller ikke-

beskyttende egenskaper. Når det gjelder plateepitelcarcinom og basalcellecarcinom virker det som det er den totale mengden UVR som er avgjørende. Her ser man en sammenheng mellom både yrke (utearbeidere er mer utsatt) (27;28) og breddegrader (høyere forekomst ved lavere breddegrader) (8).

Mange av studiene som er utført er case-kontroll studier av retrospektiv art. Det er store sprik mellom studiene, hvor en metaanalyse av 15 case-kontrollstudier fant følgende: tre studier hadde funnet en signifikant reduksjon av malignt melanom ved bruk av solkrem, fire var indifferente, mens åtte viste en signifikant økt risiko for malignt melanom når man bruker solkrem (6). Mulige årsaker til disse store forskjellene vil bli drøftet senere.

I flere av studiene der man finner økt risiko for malignt melanom ved bruk av solkrem, er solkrem brukt ved ”Intentional sun exposure”, altså at intensjonen har vært å eksponere seg for sollys. Det ser ut til at det ikke er en sammenheng hvis man undersøker bruk av solkrem ved dagligdagse aktiviteter, ofte omtalt som ”Non-intentional sun exposure”, og særlig hvis det benyttes andre beskyttelsestiltak i tillegg (skygge, hatt, briller etc). Denne formen for solbeskyttelse hvor kroppen dekkes til ser ut til å være sterkere assosiert med reduksjon i risiko for malignt melanom enn solkrembruk (13).

I 2000 satte International Agency for Cancer Research (IARC) sammen en gruppe eksperter i Lyon, Frankrike, for å undersøke den beskyttende effekten av solkrem. Denne gruppen gikk gjennom 15 case-kontrollstudier og konkluderte med følgende: Forskning tyder på at solkrem har en beskyttende effekt mot utviklingen av plateepitelcarcinom, men det foreligger ikke data nok til å kunne konkludere med at solkrem reduserer risikoen for basalcellecarcinom og malignt melanom (25). I denne workshopen konkluderte de også med at solkrem ikke skal benyttes for å oppholde seg lenger i solen, og at dersom det er grunnen til at man bruker solkrem, kan det virke mot sin hensikt og faktisk øke risikoen for malignt melanom.

Fordi det kan være en lang latenstid mellom solesponeringen og dannelsen av malignt melanom, er det gjort studier med andre endekriterier. En randomisert studie av Gallagher og medarbeidere fra Canada i 2000 viste at bruk av solkrem med SPF 30 resulterte i færre melanocytiske nevi hos barn, spesielt de med fregner (24). Melanocytiske nevi er ansett som en risikofaktor for utviklingen av malignt melanom (29).

En annen lignende studie er blitt utført i Queensland, Australia. Her ble deltagerne fulgt opp fra de ble inkludert i 1992 til avslutning i 1996. I tillegg ble det gjort en forlenget oppfølging til og med 2006, hvor deltagerne ble undersøkt med spørreskjemaer, og hudkreftforekomsten ble undersøkt via kreftregisteret. Primært var denne studien designet for å undersøke om solkrem hadde beskyttende effekt på plateepitelcarcinom og basalcellecarcinom, mens den forlengede delen av studien hadde som hovedmål å se på forekomsten av malignt melanom i de to gruppene. Intervensjonsgruppen fikk ubegrenset tilgang på gratis bredspektret solkrem med SPF 15, og ble instruert om å smøre hode, hals, armer og hender hver morgen og å reapplikere etter bading, svetting og lignende. Kontrollgruppen fikk ingen instruksjoner, og brukte solkrem som de pleide, hvor dette også inkluderte ingen bruk. Gruppene oppførte seg likt i forhold til solesponering. Resultatet av studien var 11

nye tilfeller av melanom i intervensjonsgruppen og 22 nye tilfeller i kontrollgruppen, diagnostisert mellom 1993 og 2006. Den generelle risikoen for melanom var økt i kontrollgruppen, men kun grensesignifikant (hazard ratio 0.50; 95 % KI 0.24-1.02). I tillegg viste studien en reduksjon i invasive melanomer: 3 melanomer i intervensjonsgruppen, mot 11 i kontrollgruppen (HR 0.27; 95 % KI 0.08-0.97) En svakhet ved denne studien er at kontrollgruppen også har brukt solkrem, men uten instruksjoner om riktig bruk. Det gir rom for mulig feilbruk/misbruk av solkrem (24).

Et par andre studier av bl.a Lee og Strickland, som går litt på siden av denne oppgaven, men som likevel er verdt å nevne, er sammenhengen mellom yrke og risikoen for malignt melanom. Det ser ut til at risikoen er større for de som er høyere utdannet og jobber på kontor, kontra utarbeidere, eksempelvis gartnere, veiarbeidere, bønder, fiskere og lignende. (30). Allerede i en studie av Beral og Robinson fra 1981 så man tendensen til at de med høyere utdanning og innendørs yrke var mer tilbøyelige til å få malignt melanom. Dette kan også støtte teorien om at kronisk UVR virker noe beskyttende mot malignt melanom (28), og at det er den intense, intermitterende solingen som er medvirkende årsak til kreftutviklingen.

Dyreforsøk

UVB har i lengre tid vært ansett som hovedårsaken til utviklingen av malignt melanom, men det har blitt økende fokus på UVAs karsinogene effekter. Studier på punggrotter og fisk har vist at UVA kan ha en medvirkende rolle i karsinogenesen (8). Mange av dyreforsøkene er dessverre av noe eldre art, og nyere solkrem med bedre UVA beskyttelse er derfor ikke like godt undersøkt. Det foreligger riktignok en studie utført på mennesker fra 2003, som viste at bredspektrede solkremer med SPF 20, 25 og 30, bare ga 55 % beskyttelse mot UVA-stråling (7). Dette gjelder for solkrem applisert etter gjeldende anbefalinger, 2 mg/cm². Denne studien fant også at dersom det påsmøres 0.5-1.5 mg/cm², blir UVA beskyttelsen redusert til 45 %. Svakheten ved denne studien er at den er fra 2003, og det var ikke før i 2006 det ble et krav om at solkrem må gi minst en tredjedels beskyttelse mot UVA, av den oppgitte faktoren (siden SPF kun sier hvilken grad av beskyttelse kremen gir mot UVB).

Et forsøk fra 1980 utført på hårløs albinomus testet solkrem med lav faktor (SPF 2) og høy faktor (SPF 15). I forsøket var det også inkludert mus med noe pigment, for å ligne mer på menneskehud. Svakheten med denne studien var at den hadde som formål å studere utviklingen av aktinske keratoser, og ikke malignt melanom og det ble benyttet lyskilder med høyere andel UVC. Resultatet var likevel positivt for solkrem-musen: I gruppen uten solkrem fikk alle albinomusene tumores. Musen med noe pigment fikk også tumores, men de dukket opp senere (etter 21.2 uker versus 18.7) og de levde lenger enn albinomusen. Dette kan demonstrere melanins beskyttende effekt. I SPF 2 gruppen fikk 50 % av musene tumores og i SPF 15 gruppen var det ingen mus som utviklet tumores (31).

Wolf og medarbeidere utførte i 1994 et forsøk hvor forsøksdyrene ble injisert med melanomceller og UV-bestrålet. Det viste seg at UV-bestrålet mus med solkrem ble mindre solbrente. Dette ble verifisert histopatologisk, som viste mindre epidermal hyperplasi og mindre infiltrasjon av mononukleære celler i dermis. Det studien derimot ikke kunne bevise var at solkrem hemmet *vekst* av melanomene. Studien

konkluderte med at dette kan indikere at det er ulike mekanismer bak UV-stråling som gir inflammasjon og solbrenthet, kontra malignt melanom (32).

Et eldre forsøk av Wulf og medarbeidere fra 1982 kunne også konkludere med at mus med solkrem som ble UV-bestrålet utviklet hudtumores senere enn musegruppen uten solkrem (33).

Svakhetene med disse studiene er som sagt at de er av eldre dato, og mye har endret seg på solkremfronten siden den tid, spesielt med tanke på beskyttelsen mot UVA. Det bør derfor utvises forsiktighet med å trekke slutninger ut i fra disse studiene, samt å overføre deres betydningsverdi til menneskehud.

Utfordringer rundt forskningen

Som nevnt er mange av studiene som er gjort på dette området av typen retrospektive studier. Det ideelle hadde vært en dobbelblindet randomisert studie hvor den ene gruppen bruker solkrem med høy faktor og den andre gruppen placebokrem. Det oppstår riktignok et etisk problem, da det anses som uforsvarlig i forhold til placebogruppen, fordi man vet at solkrem forhindrer/utsetter solbrenthet og solbrenthet er antagelig en av de største risikofaktorene for malignt melanom (34). Derfor er man til en viss grad avhengig av dyreforsøk, men man kan ikke nødvendigvis trekke den slutningen at det som gjelder for en dyreart (for eksempel mus som er mye brukt) også gjelder på lik linje for mennesker.

En annen problemstilling som oppstår er at det kan være lang latenstid mellom den skadelige soleksponeringen og til det eventuelle maligne melanomet dukker opp. Generelt regner man med at det tar minst 10 år, men det kan også være 40 år (29). Dette er en mulig feilkilde da det er vanskelig for forsøkspersonene å huske hva de brukte av solkrem for ti år siden; hvilken faktor, hvor mye, hvor ofte og så videre (35).

En tredje utfordring er at de som rapporterer om bruk av solkrem, også rapporterer om flere episoder med solbrenthet tidligere i livet. Dette kan dermed i studier gi en falsk sammenheng mellom solkrembruk og utviklingen av malignt melanom (36).

En annen side ved dette siste poenget er at personer som er sensitive for sol og som lett blir brent, trolig er mer tilbøyelige for å bruke solkrem. Lettbrenthet kan være en konfunderende faktor fordi det er denne gruppen mennesker som er mest utsatt for malignt melanom i utgangspunktet. En studie fra 2003 tok for seg de ulike studiene som hadde sett på sammenhengen mellom malignt melanom og solkrembruk, og vurderte kvaliteten av dem etter standardiserte kriterier. Analysen konkluderte med at det var for mange av de tidligere studiene som ikke hadde tatt høyde for ulike hudtyper (jmf Fitzpatrick's skala), og at det derfor er for usikkert å konkludere om det er en sammenheng eller ikke (37).

Det fjerde problemet når det gjelder den forskning som foreligger, er at flere av case-kontroll studiene er gamle: flere er utført på 90-tallet eller tidlig 2000-tallet, basert på data samlet inn fra 80- og 90-årene. Inntil 1989 var det kun tilsatt UVB beskyttende komponenter i solkremen (37). Dette kan ha medført at personer har oppholdt seg lenger i solen fordi de har utsatt tidspunktet hvor de blir solbrente, men de har da også

blitt utsatt for mye større mengder UVA. Dette er et problem ved studiene, da man i relativt nyere tid har oppdaget at UVA også virker karsinogent (5). I England fant man i en studie av bredspektret solkrem med SPF 20 at den kun ga beskyttelse mot 45 % av UVA-strålingen (16). I en annen studie nevnt tidligere av Haywood og medarbeidere fra 2003 viste de at de undersøkte solkremene ga 55 % beskyttelse mot UVA (7).

I mange av de eldre studiene har solfaktorene som er undersøkt hatt lavere SPF; flere studier er basert på data hentet fra før 1990, hvor median SPF var på 10 (6). Dagens anbefalinger er å bruke solkrem med høy SPF (minst faktor 15), også fordi man vet at compliance er dårlig og at den mengden solkrem som brukes faktisk er alt for lite i forhold til hva som anbefales (38;39). Dette gjør at det er vanskelig å trekke konklusjoner ut i fra de studiene som foreligger til dags dato (35).

Solkrem – endring av adferd og compliance

Feil bruk av solkrem:

Det er flere studier som hevder at mengden solkrem som appliseres er alt for lite, og det påsmøres for sjelden. Som regel er det snakk om bruk av 0.5 til 1.3 mg/cm², og ikke 2mg/cm² (40;41). Dette kan redusere effekten av SPF til en fjerdedel av oppgitt faktor (38).

Solkrem brukes for å være lenger i solen:

Et annet stort problem ved bruk av solkrem er at det medfører at brukeren oppholder seg lenger i solen og dermed utsetter seg for mer UVR enn hvis man ikke hadde brukt solkrem (39). Solkremen beskytter huden mot å bli solbrent, men det er mulig at DNA-skade kan inntreffe før huden blir solbrent, og at dette derfor er en svært uheldig konsekvens av solkrembruk (12). En studie av Autier viste at dette er en ubevisst konsekvens av solkrembruk. I en dobbelblindet randomisert kontrollert studie utført på franske og sveitsiske studenter i 1997 ble halvparten av deltagerne gitt solkrem med SPF 10 og den andre halvparten SPF 30. Alle deltagerne skulle på sommerferie og hadde intensjoner om å oppholde seg i solen. Det ble ikke gitt noen råd om bruk av solkrem eller andre solbeskyttende tiltak. Deltagerne skulle loggføre hvor lenge de oppholdt seg i solen, og hva slags aktiviteter de da deltok i. De ble fortalt at hensikten med studien var å telle antall nevi etter ferien, og på den måten var deltagerne blindet for den egentlige hensikten, nemlig om solkrem gjør at brukeren ubevisst oppholder seg lengre i solen. De første dagene av studien oppholdt begge gruppene seg like lenge i solen, men etter noen dager begynte SPF 30 gruppen systematisk å sole seg tidligere på dagen og de utsatte seg for mer sol midt på dagen sammenlignet med faktor 10 gruppen (39).

I tillegg til denne ubevisste konsekvensen av solkrembruk, foreligger det en bevisst endring av soladferd. Det er viktig å skille mellom intensjonen bak å eksponere seg for sol, jamfør studiene som viser at det er en sammenheng mellom yrke og forekomst av malignt melanom. Det ser ut til at høyt utdannede som arbeider innendørs er mer utsatt enn utearbeidere (28;30). I tillegg har disse studiene vist at malignt melanom oftere er lokalisert på steder av kroppen som til vanlig ikke er utsatt for sol. Predileksjonsstedet for kvinner er på leggene, og for menn er det overkroppen, mens

ansikt, hender og underarmer, som er de mest solutsatte kroppsdelene, ofte er spart (28). Derfor har noen studier ansett det som et viktig poeng å skille mellom såkalt non-intentional sun exposure (NISE) som representerer daglige utendørs aktiviteter, kontra intentional sun exposure (ISE) som hovedsakelig består av soling (42). Dette er et relevant aspekt, da det er bred enighet om at solkremer ikke skal benyttes for å kunne oppholde seg lenger i solen. Det ser også ut til at personene som ikke har som intensjon å sole seg, ikke oppholder seg lenger i solen når de bruker solkrem (41). Denne gruppen solkrembrukere kan derfor ha en mer gunstig effekt av solkrem, enn de som har intensjoner om å sole seg.

En annen studie som er utført i Danmark i 2007-2009 konkluderte med at de som soler seg er de som bruker solkrem, og disse blir oftere brent. Denne gruppen kan også være mer tilbøyelig til å unngå de generelle rådene om solbeskyttelse. Med dette menes å være ute av solen når den er på sitt sterkeste, søke skygge og dekke seg til med klær. Fra denne studien ble ”intention to tan” ansett som den aller største risikofaktoren for å bli solbrent (43).

Andre teorier omkring ugunstige effekter av solkrembruk:

Solkrem blokkerer D-vitaminsyntesen:

I en studie av Godar og medarbeidere, hevder de at D-vitamin faktisk har en beskyttende effekt i huden: calcitriol (for stadium til aktivt D-vitamin) er vist å drepe melanomceller in vitro, og hemmer tumorvekst in vivo (9). I tillegg stimulerer D-vitamin melanogenesen ved å oppregulere tyrosinase. Tyrosinase er nødvendig for å oksidere tyrosin, en forløper til melanin (10).

Flere studier har tilbakevist denne hemmingen som et problem (21), da bl.a. en studie fra Australia viste at de som regelmessig brukte solkrem hadde like høye nivåer sirkulerende D-vitamin som den resterende befolkning (16). En annen grunn til at dette trolig ikke er et problem, er fordi det er kjent at folk bruker for liten mengde solkrem i forhold til det som er anbefalt, og at dermed ikke all D-vitaminsyntese blokkeres (3). I tillegg er det mulig å få D-vitamin tilført via kosten, eventuelt som kosttilskudd.

Solkrem er toksisk i seg selv:

Det har vært en bekymring om at ingrediensene i seg selv er karsinogene eller at ingrediensene blir det når de utsettes for UVR (44). Dette har til stor grad blitt tilbakevist, jamfør avsnittet om nanopartikler under avsnittet om solkrem.

Det er andre bølgelengder som også er karsinogene:

Det foreligger flere dyremodeller som har påvist en sammenheng mellom UV-stråling og tumorutvikling (31;33). I en artikkel av Wolf og medarbeidere fra 2001 fremmes det en påstand om at det likevel ikke foreligger nok kunnskap på dette området, da tidligere studier har fokusert på sammenhengen mellom UVR, og hovedsakelig UVB, og tumorutvikling (18).

Hva sier dagens anbefalinger

Solkrem anbefales som et supplement til andre solbeskyttende tiltak som å bruke langermede klær, solhatter, oppsøke skygge og unngå å være i solen når den er på det sterkeste. Vanlig gjeldene anbefalinger her er unngåelse mellom kl. 12 og 14, mens noen studier hevder at man bør unngå direkte sollys mellom kl. 10 og 16 (17). Dette avhenger også av ved hvilke breddegrader man befinner seg. Solkrem er ikke et middel som skal benyttes for å oppholde seg lenger i solen enn det man ville gjort uten solkrem (21). En annen måte å se på solkrem på er som en siste ”utvei”. Dersom man ikke kan dekke seg til med klær eller skygge og solkrem er det eneste alternativet, er det bedre å bruke solkrem enn å bli brent (12). Kreftforeningen i Norge fraråder bruk av solarium, spesielt hos yngre (under 18) (45). Det man faktisk vet per dags dato er at solfaktor 15, når applisert korrekt, beskytter mot solbrenthet og at solbrenthet er en risikofaktor for utviklingen av malignt melanom (12).

Diskusjon

Det er stort sprik mellom hva ulike enkeltstudier har konkludert med når det gjelder sammenhengen mellom solkrembruk og risikoen for utvikling av malignt melanom (35). Der noen studier på den ene siden hevder at solkrem er en risikofaktor, mener andre at det kan gi beskyttelse. Om dette skyldes egenskaper ved solkremen per se er fortsatt noe uvisst, men basert på tilgjengelig informasjon er det mye som tyder på at det er feil bruk av solkrem som er problematisk. Det er også kjent at det syndes mye når det gjelder bruk av solkrem. Mange av studiene om er utført på dette området tar høyde for at solkrem brukes ved ”non intentional sun exposure”. Slik er riktignok ikke virkeligheten, da det er en gjenganger at solkrem benyttes som et middel for å kunne oppholde seg lenger i solen, særlig for å sole seg. Der de lærde strides om solkrem er beskyttende for malignt melanom eller ikke, er de enige om et punkt: Solkrem skal ikke benyttes for å være lenger i solen (12;17;25;46).

Det er også aksept for at dagens solkremer gir bedre beskyttelse enn hovedparten av solkremene som er benyttet i studier fra 80- og 90-tallet. I og med at det er en latenstid på flere år mellom eksponeringen og utviklingen av malignt melanom, må de nye solkremene få tid på markedet før det kan trekkes noen bastante konklusjoner om deres gunstige eller ugunstige effekter.

Det kan riktignok virke urovekkende at til tross for bedret kunnskap rundt UV-strålingens potensielt skadelige effekter, særlig ny viten om UVA, så har trolig ikke solkremene som ble produsert frem til 2006 vært gode nok. Det var først da det ble et krav om at solkrem skulle gi en tredjedels beskyttelse mot UVA. Studier som er gjort før dette kravet ble iverksatt, viste at UVA-beskyttelsen noen solkremer gav, bare var på rundt 45-55 %. Dette kan ha hatt uheldige effekter i og med at brukerne kan ha fått en falsk trygghet når de er i solen. Det viser også at dette er et område som fortsatt er under utvikling, og at det bør utvises forsiktighet når huden eksponeres for UVR. Mye tyder på at også UVA via indirekte mekanismer som ved produksjon av frie radikaler, kan være karsinogent. Det er også kjent at de som bruker solkrem oftere oppholder seg lengre i solen og de vil derfor utsette seg for større doser UVA enn de som ikke bruker solkrem.

Det er fortsatt ikke mulig å konkludere med at solkrem beskytter huden mot utviklingen av malignt melanom. Det som er kjent er at forekomsten av malignt melanom har økt drastisk de siste 50 årene og det samtidig som tilgjengeligheten av solkrem har økt i takt. Det er likevel flere mulige forklaringer til denne økningen av malignt melanom: det at lyshudede mennesker reiser mer til sydligere strøk og utsetter seg for sterkere sol enn det huden deres er skapt for kan være en medvirkende faktor. I tillegg finnes det solarier som inntil nylig har vært tilgjengelige for alle alderstrinn, som er kjent for å virke kreftfremkallende.

Solkrem kan være et godt middel for å beskytte huden mot sol når ingen andre metoder er mulige/gjennomførbare. Det anbefales likevel at solkrem ikke benyttes som eneste beskyttende tiltak, men at det benyttes som et supplement til å dekke seg til med klær, hatt, solbriller og opphold i skyggen. Solkrem er ikke tiltenkt som et middel for å kunne oppholde seg lenger i solen, eller for å utsette seg for sterkere solstråling. Det kan ikke utelukkes at det er denne formen for misbruk av solkrem som er en medvirkende årsak til den økte forekomsten av malignt melanom. Men det kan være flere mulige forklaringer på økende insidens av malignt melanom og det kan derfor heller ikke settes likhetstegn mellom bruk av solkrem og økt risiko for malignt melanom. Sydenreiser og solarium, kombinert med intens intermitterende soleksponering kan trolig også tilskrives en del av skylden.

Referanser

- (1) Purdue MP, Freeman LE, Anderson WF, Tucker MA. Recent trends in incidence of cutaneous melanoma among US Caucasian young adults. *J Invest Dermatol* 2008 Dec;128(12):2905-8.
- (2) Garland CF, Garland FC, Gorham ED. Rising trends in melanoma. An hypothesis concerning sunscreen effectiveness. *Ann Epidemiol* 1993 Jan;3(1):103-10.
- (3) Burnett ME, Wang SQ. Current sunscreen controversies: a critical review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2011 Apr;27(2):58-67.
- (4) Kanavy HE, Gerstenblith MR. Ultraviolet radiation and melanoma. *Semin Cutan Med Surg* 2011 Dec;30(4):222-8.
- (5) Autier P. Cutaneous malignant melanoma: facts about sunbeds and sunscreen.(1744-8328 (Electronic)).
- (6) Mulliken JS, Russak JE, Rigel DS. The effect of sunscreen on melanoma risk. *Dermatol Clin* 2012 Jul;30(3):369-76.
- (7) Haywood R, Wardman PF, Sanders RF, Linge C. Sunscreens inadequately protect against ultraviolet-A-induced free radicals in skin: implications for skin aging and melanoma?(0022-202X (Print)).
- (8) Rigel DS. Cutaneous ultraviolet exposure and its relationship to the development of skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 2008 May;58(5 Suppl 2):S129-S132.
- (9) Godar DE, Landry RJ, Lucas AD. Increased UVA exposures and decreased cutaneous Vitamin D(3) levels may be responsible for the increasing incidence of melanoma. *Med Hypotheses* 2009 Apr;72(4):434-43.
- (10) Gorham ED, Mohr SB, Garland CF, Chaplin G, Garland FC. Do sunscreens increase risk of melanoma in populations residing at higher latitudes? *Ann Epidemiol* 2007 Dec;17(12):956-63.
- (11) Jackobsen KD, Fosså SD, Aamdal S. Malignt melanom - diagnostikk og behandling. Web document 2006 September 21 [cited 2014 Feb 26];2002; 126:3094-3097. Available from: URL: <http://tidsskriftet.no/article/1457912/>
- (12) Gallagher RP. Sunscreens in melanoma and skin cancer prevention. *CMAJ* 2005 Aug 2;173(3):244-5.
- (13) Lazovich D, Vogel RI FAU - Berwick M, Berwick MF, Weinstock MA FAU - Warshaw E, Warshaw EM FAU - Anderson K, Anderson KE. Melanoma risk in relation to use of sunscreen or other sun protection methods.(1538-7755 (Electronic)).

- (14) Akslen LA, Bachmann IM, Eide NA, Evensen JF. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer. Web document 2013 November 19 [cited 2014 Feb 26]; Available from: URL: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/maligne-melanomer#>
- (15) Planta MB. Sunscreen and melanoma: is our prevention message correct? *J Am Board Fam Med* 2011 Nov;24(6):735-9.
- (16) McCarthy WH. The Australian experience in sun protection and screening for melanoma.(0022-4790 (Print)).
- (17) Sambandan DR, Ratner D. Sunscreens: an overview and update. *J Am Acad Dermatol* 2011 Apr;64(4):748-58.
- (18) Wolf R, Wolf D, Morganti P, Ruocco V. Sunscreens. *Clin Dermatol* 2001 Jul;19(4):452-9.
- (19) Krogstad A. Sitering. Eikeseth CG, editor. 24-2-2014. 26-2-2014.
Ref Type: Internet Communication
- (20) Hexsel CL, Bangert SD, Hebert AA, Lim HW. Current sunscreen issues: 2007 Food and Drug Administration sunscreen labelling recommendations and combination sunscreen/insect repellent products. *J Am Acad Dermatol* 2008 Aug;59(2):316-23.
- (21) Loden M, Beitner H, Gonzalez H, Edstrom DW, Akerstrom U, Austad J, et al. Sunscreen use: controversies, challenges and regulatory aspects. *Br J Dermatol* 2011 Aug;165(2):255-62.
- (22) Berwick M. The good, the bad, and the ugly of sunscreens. *Clin Pharmacol Ther* 2011 Jan;89(1):31-3.
- (23) Linos E, Keiser E, Fu T, Colditz G, Chen S, Tang JY. Hat, shade, long sleeves, or sunscreen? Rethinking US sun protection messages based on their relative effectiveness. *Cancer Causes Control* 2011 Jul;22(7):1067-71.
- (24) Green AC, Williams GM, Logan V, Stratton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol* 2011 Jan 20;29(3):257-63.
- (25) Vainio H, Miller AB, Bianchini F. An international evaluation of the cancer-preventive potential of sunscreens. *Int J Cancer* 2000 Dec 1;88(5):838-42.
- (26) Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Leslie D, Parsons P, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999 Aug 28;354(9180):723-9.

- (27) Radespiel-Troger M, Meyer M, Pfahlberg A, Lausen B, Uter W, Gefeller O. Outdoor work and skin cancer incidence: a registry-based study in Bavaria. *Int Arch Occup Environ Health* 2009 Feb;82(3):357-63.
- (28) Beral VF, Robinson N. The relationship of malignant melanoma, basal and squamous skin cancers to indoor and outdoor work.(0007-0920 (Print)).
- (29) Berwick M. Counterpoint: sunscreen use is a safe and effective approach to skin cancer prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007 Oct;16(10):1923-4.
- (30) Lee JA FAU, Strickland D. Malignant melanoma: social status and outdoor work.(0007-0920 (Print)).
- (31) Kligman LH, Akin FJ, Kligman AM. Sunscreens prevent ultraviolet photocarcinogenesis. *J Am Acad Dermatol* 1980 Jul;3(1):30-5.
- (32) Wolf P, Donawho CK, Kripke ML. Effect of sunscreens on UV radiation-induced enhancement of melanoma growth in mice. *J Natl Cancer Inst* 1994 Jan 19;86(2):99-105.
- (33) Wulf HC, Poulsen T, Brodthagen H, Hou-Jensen K. Sunscreens for delay of ultraviolet induction of skin tumors. *J Am Acad Dermatol* 1982 Aug;7(2):194-202.
- (34) Gefeller O, Pfahlberg A. Sunscreen use and melanoma: a case of evidence-based prevention? *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002 Jun;18(3):153-6.
- (35) 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 Public Health* 2002 Jul;92(7):1173-7.
- (36) Westerdahl J, Ingvar C, Masback A, Olsson H. Sunscreen use and malignant melanoma. *Int J Cancer* 2000 Jul 1;87(1):145-50.
- (37) Dennis LK, Beane Freeman LE, VanBeek MJ. Sunscreen use and the risk for melanoma: a quantitative review. *Ann Intern Med* 2003 Dec 16;139(12):966-78.
- (38) Ou-Yang H, Stanfield J, Cole C, Appa Y, Rigel D. High-SPF sunscreens (SPF \geq 70) may provide ultraviolet protection above minimal recommended levels by adequately compensating for lower sunscreen user application amounts. *J Am Acad Dermatol* 2012 Mar 29.
- (39) Autier P, Dore JF, Negrier S, Lienard D, Panizzon R, Lejeune FJ, et al. Sunscreen use and duration of sun exposure: a double-blind, randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 1999 Aug 4;91(15):1304-9.
- (40) Wright MW, Wright ST, Wagner RF. Mechanisms of sunscreen failure. *J Am Acad Dermatol* 2001 May;44(5):781-4.

- (41) Autier P, Boniol MF, Dore JF. Sunscreen use and increased duration of intentional sun exposure: still a burning issue.(0020-7136 (Print)).
- (42) Autier P. Sunscreen abuse for intentional sun exposure.(1365-2133 (Electronic)).
- (43) Koster B, Thorgaard CF, Philip AF, Clemmensen IH. Vacations to sunny destinations, sunburn, and intention to tan: a cross-sectional study in Denmark, 2007-2009.(1651-1905 (Electronic)).
- (44) Westerdahl J, Olsson H, Masback A, Ingvar C, Jonsson N. Is the use of sunscreens a risk factor for malignant melanoma? *Melanoma Res* 1995 Feb;5(1):59-65.
- (45) Stensrud M. Kreftforeningen; sol, solarium og kreft. Web document 2013 December 20 Available from: URL: <https://kreftforeningen.no/forebygging/sol-solarium-og-kreft/>
- (46) McGregor JM, Young AR. Sunscreens, suntans, and skin cancer. *BMJ* 1996 Jun 29;312(7047):1621-2.