

HANNA SIISKONEN

LT, FM, erikoistuva lääkäri
(ihotaudit ja allergologia),
kliininen opettaja (iho- ja
sukupuolitaudit)

ILKKA HARVIMA

ihotautilien ja allergologian
professori, ylilääkäri

Itä-Suomen yliopisto ja KYS,
ihotautilien klinikka

Melanooman riskitekijät

- Melanooma on nopeimmin yleistynvä ihosyöpä länsimaissa.
- Sen ehkäisyn tehostamisessa on keskeistä tunnistaa riskitekijät, joista tärkein on ultraviolettisäteily. Ihon palamiselle ovat alttiita etenkin vaaleaihoiset ja lapset.
- Niiden, joilla on runsaasti luomia, tulee seurata ihoaan säännöllisesti ja hakeutua lääkäriin näyttämään muutoksia.
- Myös muutamiin perinnöllisiin geenimutaatioihin, suuriin synnynnäisiin luomiin ja immunosuppressioon liittyy suurentunut melanoomariski.
- Ennaltaehkäisyohjelmat on kohdistettava aiempaa tarkemmin riskiryhmiin.

Ihosyövät ovat yleistyneet länsimaissa vuosittain 4–8 % huolimatta laajoista valistuskampanjoista. Suomessa niiden ilmaantuvuus on kasvanut 9-kertaiseksi 60-luvun lopulta. Suunnan kääntämiseksi on esitetty mm. primaarisen ehkäisyn kohdistamista entistä enemmän riskiryhmiin, lapsiin ja nuoriin, sekä sekundaarisen ehkäisyn tehostamista suuren riskin yksilöiden tunnistamiseksi (1). Tehostetulla seulontaohjelmalla on saatu lupaavia tuloksia Pohjois-Saksassa (2).

Suomen Syöpärekisterin tilastojen mukaan Suomessa todetaan vuosittain n. 1 300 uutta iho-

UV-säteily aiheuttaa ihossa punoitusta, palamista, ruskettumista ja ihon ikääntymistä. UVA-säteily aiheuttaa välitöntä ruskettumista pigmentin tummumisen takia. UVB-säteily saa aikaan lisää pigmenttiä ja aiheuttaa viivästynyttä ruskettumista (5).

Ihosyöpien kannalta UV-säteilyn merkittävin vaikutus on DNA-vaurioiden muodostuminen ihossa. DNA absorboi vain vähäisiä määriä UVA-säteilyä (6), joten DNA-vauriot johtuvat sen muodostamista vapaista happiradikaaleista (7). UVA-säteily voi myös vapauttaa ihossa typpioksidia (8), minkä on osoitettu olevan haitallista ihosoluille (9).

UVB-säteily aiheuttaa DNA-vaurioita muodostamalla syklobutaani-pyrimidiinidimeerejä ja pyrimidiini-pyridonituotteita, joiden epäonnistunut korjaaminen johtaa mutaatioiden syntymiseen (10). Ruskettuminen on ihon keino suojautua DNA:n lisävaurioilta. Se ei kuitenkaan suojaa niiltä täysin, koska juuri varhainen UV-säteilyn aiheuttama DNA-vaurio käynnistää ruskettumisprosessin vaaleassa ihossa (11). Ihon ruskettuminen tulisikin ymmärtää merkkinä DNA-vauriosta eikä terveestä, hyvinvoivasta ihosta.

Valoaltistuksen määrä ja anatominen sijainti vaikuttavat siihen, minkälaisia melanoomia valolle altistuneella ihoalueella tyypillisimmin esiintyy. Pinnallisesti leviävä melanooma sijaitsee yleensä vartalon tai raajojen proksimaaliosien iholla, joka on altistunut jaksoittaiselle UV-säteilylle. Potilaille on usein myös hankittuja (ei-synnynnäisiä) pigmenttisolu-luomia, ja he ovat keskimäärin 30–60-vuotiaita.

Lentigo maligna -melanooma esiintyy yleensä kroonisesti valovaurioituneella iholla pään ja

melanoomaa (3). Vuotuinen ilmaantuvuus on suurentunut 10 viime vuoden aikana miehillä keskimäärin 3,8 % ja naisilla 6,3 %. Ihomelanooman osuus kaikista syöivistä on miehillä 4,2 % ja naisilla 4,3 %.

Yksilön sairastumisvaara 75 vuoden ikään mennessä on n. 1,5 %. Ilmaantuvuus suurenee merkittävästi iän karttuessa. Melanooman ehkäisyssä on keskeistä riskitekijöiden tunnistaminen, yksilöllinen riskin arviointi ja potilaiden seuranta.

UV-säteily merkittävin riskitekijä

Ihon altistuminen auringon ultraviolettisäteilylle (UV-säteily) on melanooman tärkein riskitekijä. Suurin osa (95 %) maan pinnalle tulevasta säteilystä on UVA-säteilyä (320–400 nm) ja vain pieni osa (5 %) on UVB-säteilyä (290–320 nm) (4).

Melanoomalle alttiisiin ihotyyppihin tulisi sisällyttää muitakin kuin erittäin vaaleaihoiset.

KIRJALLISUUSLUETTELO
pdf-versiossa
www.laakarilehti.fi

Sisällysluettelot
SLL 24/2017

VERTAISARVIOITU



kaulan tai raajojen distaaliosien alueilla. Potillailla voi olla ei-melanoottisia ihosyöpiä, ja he ovat keskimäärin yli 60-vuotiaita.

Osa kyhmyisistä eli nodulaarisista melanomista liittyy krooniseen valovaurioon. UV-säteilyllä on vähemmän merkitystä kämmenissä, jalkapohjissa tai kynsissä sijaitsevan akraalisen lentigomaisen melanooman kehittymiseen kuin em. muiden melanoomatyyppien kehittymiseen (12).

Auringonotto vapaa-ajalla on vartalon ja raajojen melanooman riskitekijä kaikilla leveysasteilla, mutta ei liity yhtä vahvasti pään ja kaulan melanoomariskiin. Työperäinen altistuminen auringon säteilylle taas lisää pään ja kaulan melanoomariskiä erityisesti päiväntasaajan alueella (13).

Ihon palaminen lapsuudessa on tunnettu melanooman riskitekijä. Se lisää niin pään ja kaulan, vartalon kuin raajojenkin melanooman riskiä (13). Lasten ihon UV-herkkyyden perusteeksi on esitetty ihon ohuempaa dermistä ja erityisesti papillaarisen dermiksen reteharjanneiden kehittymättömyyttä, jonka vuoksi orvaskeden tyvisolukerroksen jakautuvat, pitkäikäiset solut ovat paikoitellen alttiimpia UV-säteilyn haitoille kuin aikuisen vastaavat solut. Myös karvatupissa sijaitsevat epiteeli- ja melanosyyttikantasolut ovat lapsella lähempänä ihon pintaa ja siten alttiimpia UV-säteilylle kuin aikuisella (14). Lisäksi altistuminen UV-säteilylle lapsena edistää hankittujen pigmenttisoluomien kehittymistä (15).

UV-säteilylle voi altistua myös solariumissa. WHO luokitteli UV-aallonpituuksia säteilevät rusketuslaitteet 1. luokan karsinogeeneiksi v. 2009 (16). Solariumeissa altistuu sekä UVA-että UVB-säteilylle (17). Säteilyn määrä voi olla jopa 10–15 kertaa niin suuri kuin altistuttaessa auringonvalolle (18) ja kohdistuu myös ihoalueille, jotka ulkoillessa yleensä suojataan vaatetuksella.

Melanoomariskin on arvioitu lisääntyvän 75 %, jos solariumin käyttö aloitetaan alle 35-vuotiaana (19). Erityisen ongelmallista on, jos solariumin runsaaseen käyttöön kehitty riippuvuus (20). Sen taustalla voi olla β -endorfiinin muodostuminen ihon keratinosyyteissä (21).

Syöpien ehkäisemiseksi suositellaan välttämään solariumin käyttöä (5). Suomessa on v. 2012 määrätty säteilylailla, ettei solariumpalveluja saa tarjota väestölle terveyshaittaa aiheuttavalla tavalla, eikä palvelujen tarjoaja saa päästää alle 18-vuotiasta altistamaan itseään solariumin UV-säteilylle.

Ihotyyppi vaikuttaa palamisherkkyyteen

Ihosyöpäriskin arvioinnissa käytetään Fitzpatrickin ihotyyppiluokittelua I–VI (taulukko 1). Se perustuu ihon, silmien ja hiusten väriin sekä ihon palamisherkkyyteen ja ruskettumistaipumukseen.

Auringolle herkin on tyyppi I, jolloin iho on erityisen vaalea ja hiukset vaaleat tai punaiset (5). Ihotyypit I ja II ovat yleisempiä naisilla kuin miehillä (22). Suomalaisista 60 % kuuluu ihotyyppiin III, 30 % ihotyyppeihin I ja II ja 10 % ihotyyppeihin IV–VI (23).

Melanoomalle voivat olla alttiita myös ns. piilopunapäät (24), jotka eivät näytä tyyppillisiltä punapäiltä. Fitzpatrickin luokkaan I kuuluvilla vaaleaihoisilla, pisamanaamaisilla ja punahiuksisilla henkilöillä on yleensä kaksi R-alleelia melanokortiini 1-reseptorin (MC1R) geenistä. Tuoreen tutkimuksen mukaan jo yksikin R-alleeli lisää melanomalle altistavien somaattisten mutaatioiden mahdollisuutta samalla tavalla kuin 21 lisäelinvuotta (24). Ulkoasultaan nämä yhden R-alleelin kantajat voivat olla myös ruskeahiuksisia (piilopunapäitä).

MC1R-varianttien kantajilla saattaa olla suurentunut melanoomariski riippumatta altistumisesta UV-säteilylle (25). MC1R osallistuu ihon pigmentoitumiseen ja säätelee melanosyyttisolujen jakautumista sekä DNA-vaurioi-

TAULUKKO 1.

Fitzpatrickin ihotyyppiluokitus.

Ihotyyppi	Ihon reaktio UV-säteilyyn	Hiusten/silmien väri
I	Palaa aina, ei rusketu koskaan	Hyvin vaalea iho, vaaleat tai punaiset hiukset, pisamat
II	Yleensä palaa, joskus ruskettuu	Vaalea iho, vaaleat tai tumman vaaleat hiukset, siniset tai ruskeat silmät
III	Palaa kohtalaisen helposti, yleensä ruskettuu	Hieman tummempi iho, usein ruskeat hiukset, ruskeat tai vihreät silmät
IV	Palaa joskus, aina ruskettuu	Kohtalaisen tummanruskea iho, usein ruskeat tai tummat hiukset, ruskeat silmät
V	Keskivahva peruspigmentaatio	Tummanruskea iho, tummat hiukset, ruskeat silmät
VI	Vahva peruspigmentaatio	Hyvin tummanruskea tai musta iho, mustat hiukset, tummanruskeat silmät

den korjaamista (26). Sillä on siten keskeinen rooli melanooman kehittämisessä. Melanomalle alttiisiin ihotyyppeihin tulisikin sisällyttää myös muita kuin vain erittäin vaaleaihoiset.

D-vitamiini ja melanooma

Auringon UV-säteily on melanooman tärkein riskitekijä, mutta UV-säteilyä tarvitaan ihon D-vitamiinisynteesissä. Sopivasta tasapainosta UV-säteilyn positiivisten ja negatiivisten vaikutusten välillä ei tätä nykyä ole yksimielisyyttä.

Auringonvalon vaikutuksesta ihossa voi muodostua jopa 250 µg D-vitamiinia 20 minuutissa (27). Elimistön D-vitamiinipitoisuuteen vaikut-

Suurin osa melanoomista kehittyy aiemmin terveelle iholle.

tavat D-vitamiinilisien käyttö, altistuminen auringon UVB-säteilylle, ihon väri ja geneettiset ominaisuudet (28). Myös leveysaste, vuoden- ja vuorokaudenaika sekä ikä vaikuttavat D-vitamiinin tuotantoon ihossa (29).

Erityisen mielenkiintoinen on ihon, auringonvalon ja D-vitamiinin välinen yhteys, koska D-vitamiinilla on hillitsevä vaikutus tiettyjen melanoomasolujen jakaantumiseen in vitro (30,31). Myös potilasaineistoissa D-vitamiinilla on ollut suotuisa yhteys melanoomapotilaiden ennusteeseen (32,33). On julkaistu myös vastakkaisia tuloksia, joissa D-vitamiinin kokonaisuusaanalla ei ole ollut yhteyttä melanoomariskiin (34). Tutkimustulokset D-vitamiinin ja melanooman yhteydestä ovat toistaiseksi vielä ristiriitaisia ja riittämättömiä syy-seuraussuhteen vahvistamiseksi tai mekanismin kuvaamiseksi (35). Suosituksia melanoomariskiin vaikuttavista D-vitamiinimääristä ei voi esittää.

Perinnölliset geenivirheet

Melanoomariski on suurentunut useissa perinnöllisissä syöpäoireyhtymissä, ja noin 5–12 %:iin melanoomista liittyy perinnöllinen alttius (36). Useissa tutkimuksissa on osoitettu, että rinta- ja munasarjasyöpiin liittyvä BRCA2-mutaatio on yhteydessä myös suurentuneeseen melanoomariskiin (37), joka on jopa 2,6-kertainen muuhun väestöön verrattuna (38).

Melanoomariski on suurentunut myös harvinaisessa BAP1 (BRCA1 associated protein-1/

ubiquitin carboxy-terminal hydrolase) -syöpäoireyhtymässä (39).

Tuumorisuppressori p53 osallistuu useisiin solujen toiminnan kannalta tärkeisiin toimintoihin (esimerkiksi apoptoosi, solusyklin säätely, DNA:n korjaaminen, migraatio ja angiogeneesi) (40). Siten on hyvin ymmärrettävää, että p53-mutaatiot ovat osallisina useissa syövässä. Li-Fraumenin oireyhtymässä on perinnöllisiä p53-mutaatioita, ja siinä todetaan useita syöpiä, kuten sarkoomia, leukemiaa, rintasyöpää ja hermoston kasvaimia jo alle 30-vuotiailla (39). Potilailta on raportoitu myös ihomelanoomia ja jopa useita melanoomia samanaikaisesti (41,42).

Xeroderma pigmentosumissa on mutaatioita DNA:ta korjaavia proteiineja koodaavissa geneissä. Potilaiden melanoomariski on suurentunut jopa yli 2 000-kertaisesti, ja ihosyöpiä esiintyy jo lapsuudessa (43).

Suurentuneeseen melanoomariskiin on yhteydessä monia muitakin perinnöllisiä mutaatioita, esimerkiksi telomeraaseihin liittyvässä TERT-proteiinissa, PTEN-tuumorisuppressori-proteiinissa sekä solusyklin ja transkription säätelyyn osallistuvassa MITF-transkriptiotekijässä (44).

Atyyppiset luomet ja runsasluomisuus

Luomien määrä lisääntyy 30. ikävuoteen saakka ja alkaa sitten vähitellen vähentyä (45). Uusia histologisesti dysplastisia luomia saattaa kuitenkin kehittyä vielä yli 30-vuotiaallekin (46).

Yksittäisen luomen riski muuttua melanoomaksi elämän aikana on vain noin 1/3 200–1/10 800 (47), mutta runsasluomisuus suurentaa melanoomariskiä (48). Vaikka dysplastiset luomet heijastavatkin yksilön suurentunutta melanoomariskiä, ei yksittäisen histologisesti dysplastisen luomen riskiä kehittyä melanoomaksi ole voitu varmuudella osoittaa suurentuneeksi tavalliseen luomeen verrattuna (49). Histologinen dysplasia ei myöskään aina korreloi kliinisen poikkeavuuden kanssa (50).

Atyyppisten luomien oireyhtymässä (AMS) potilaalla on yleensä yli 50 keskenään heterogeenistä melanosyyttistä luomea. Niiden kliinisesti atyyppisiä piirteitä ovat epäsymmetrisyys (Asymmetry), reunan epätarkkuus (Border), kirjava väri (Color), halkaisija \geq 6–8 mm (Diameter) ja luomen muuttuminen (Evolution) (kuva 1) (51,52).

Atyyppiset luomet voivat liittyä myös perinnölliseen atyyppisten luomien ja melanooman

SIDONNAISUUDET

Hanna Siiskonen: julkaistavan artikkelin ulkopuolinen, aiheen kannalta olennainen taloudellinen toiminta; tutkimusapuraha (Suomen ihotautilääkäriyhdistys ry).
Ilkka Harvima: julkaistavan artikkelin ulkopuolinen, aiheen kannalta olennainen taloudellinen toiminta, apuraha laitokselle (Cancer Center of Eastern Finland).

KUVA 1.

Atyyppisten luomien oireyhtymä (Rigel-luokka II) 54-vuotiaalla miehellä (A) ja histopatologisesti tutkittu dysplastinen luomi (B).

Kuvat julkaistaan potilaan luvalla. © KYS valokuvaus.



(familial atypical multiple mole melanoma = FAMMM) oireyhtymään, jonka taustalla on 20–40 %:ssa tapauksista mutaatio solusyklin sääteilyn osallistuvassa CDKN2A-geenissä (53).

AMS:ssa melanoomariski on suurentunut ja sitä voidaan arvioida Rigelin luokituksella (taulukko 2), jossa lähisuvuksi lasketaan isovanhemmat, vanhemmat, sedät, tädit, enot, sisarukset ja omat lapset (51,54). Näiden potilaiden tulee olla seurannassa. Ainakin Rigelin 0-luokkaan kuuluvien seuranta soveltuu perusterveydenhuoltoon. Lähisukulaisen melanooma on itsenäinen melanooman riskitekijä myös ilman atyyppisten luomien oireyhtymää (55). Jo in situ -vaiheen melanooma lähisukulaisella suurentaa yksilön riskiä (56).

Luomia on tavallisesti alle 50. Tätä suurempaan määrään liittyvän melanoomariskin on arvioitu olevan 3–15-kertainen verrattuna henkilöön, jolla on korkeintaan muutamia luomia (57).

Runsasluomisuuden riskiä suurentavat korkea koulutustaso, miessukupuoli ja vaalea ihotyyppi (58). Runsasluomisuuteen liittyvän suurentuneen melanoomariskin on esitetty selittyvän sillä, että runsasluomisella potilaalla on paljon melanosyyttejä, joista melanooma voi saada alkunsa, ja potilaalla voi olla myös perinnöllinen melanooma-alttius (57).

Luomien suuri määrä voi myös kertoa runsaasta aiemmasta altistumisesta UV-säteilylle (15). Kuitenkin vain noin kolmasosa melanoomista kehittyi luomeen (59). Suurin osa siis kehittyi aiemmin terveelle iholle.

Suuret synnynnäiset luomet

Synnynnäistä melanosyyttistä luomea pidetään suurena, jos sen arvioidaan olevan halkaisijaltaan yli 20 cm lapsen kasvettua aikuiseksi (60). Näiden jättiluomien ilmaantuvuus on n. 1/500 000–1/20 000 (61,62). Suuriin synnynnäisiin luomiin tiedetään liittyvän suurentunut melanoomariski, jonka on arvioitu olevan jopa 5–15 % elämän aikana (63).

Lisäksi suuret synnynnäiset luomet liittyvät leptomeningeaaliseen melanoomaan ja neurokutaaniseen melanosytoosiin (64). Melanooman riski vaikuttaa olevan suurin, kun luomi on halkaisijaltaan yli 40 cm, se sijaitsee vartalolla ja siihen liittyy satelliittiluomia (64,65).

Suuret synnynnäiset luomet edellyttävät seuranta, ja niistä tulee ottaa koepaloja herkästi. Pieniin (< 1,5 cm) ja keskisuuriin (1,5–20 cm) synnynnäisiin luomiin liittyvän elinikäisen melanoomariskin on arvioitu olevan alle 1 % (66). Tämä ei juuri poikkea yleisestä yksilön sairastumisvaarasta (3).

Immunosuppressio ja melanoomariski

Elinsiirtoihin liittyvä huomattavasti kohonnut, muuhun väestöön verrattuna jopa 65–250-kertainen riski keratinosyytti-ihosyöpiin on hyvin tunnettu (67). Elinsiirtopotilaiden suhteellinen melanoomariski on keskimäärin 2,71-kertainen. Riski vaihtelee eri siirtoelimillä ja on suurin maksa- ja sydämensiirtopotilailla (5,27-kertainen) ja pienempi munuaisensiirtopotilailla (2,54-kertainen) (68).

Syöpäriskiä suurentaa erityisesti pitkäkestoinen immunosuppressiivinen lääkitys. Se heikentää immuunijärjestelmän normaalia toimintaa ja voi myös suoraan aktivoitua pro-onkogeenejä ja altistaa onkogeenisten virusten infektiolle (69).

TAULUKKO 2.

Melanoomariskin arviointi atyyppisten luomien oireyhtymässä (AMS) Rigelin luokituksella (51,54).

Rigelin luokka	Kuvaus	Suhteellinen melanoomariski
0	AMS, ei melanoomaa potilaalla tai lähisuvussa	2-92-kertainen
I	AMS, melanooma potilaalla, mutta ei lähisuvussa	8-127-kertainen
II	AMS, ei melanoomaa potilaalla, mutta yhdellä lähisuvussa	33-444-kertainen
III	AMS ja melanooma vähintään kahdella lähisukulaisella, joista toinen voi olla potilas itse	85-1 269-kertainen

Maligniteetti elinsiirron jälkeen voi johtua syöpäsolujen siirtymisestä luovutetun elimen mukana tai se voi kehittyä siirron jälkeen uutena joko luovutettuun elimeen tai muualle elimistöön. Kyse voi myös olla vastaanottajan aiemman maligniteetin uusiutumisesta. Melanoomapotilailta on kuvattu kaikkia tyypejä (70). Nämä seikat aiheuttavat merkittäviä haasteita elinsiirtopotilaiden seurannalle.

Voiko melanoomariskiä pienentää?

European Code Against Cancer suosittaa yksittäisen ihmisen syöpäriskin vähentämiseksi mm. välttämään liiallista auringolle altistumista, etenkin lapsuudessa. Tämä tulisi tehdä ensisijaisesti pysymällä sisätiloissa, kun UV-säteily on voimakasta, ja toissijaisesti hakeutumalla varjoon.

Lisäksi suositellaan aurinkosuojavoiteiden sekä UV-säteilyltä suojaavien vaatteiden ja päähineiden käyttöä. Solariumin käyttöä tulisi välttää (5). Riskiryhmiin kuuluvien tulisi melanooman Käypä Hoito -suosituksen mukaan tutkia säännöllisesti ihoaan ja hakeutua lääkäriin näyttämään ihomuutoksiaan. Runsasluomisten suuren riskin potilaiden on suotavaa olla ihotautipoliklinikan seurannassa (71).

Euroopan ihosyöpäsäätiö (ESCF) on käynnistänyt SunPass Kindergarten-hankkeen, jossa päiväkodeille myönnetään sertifiikaatti, jos ne täyttävät vaatimukset lasten suojautumisesta auringon valolta (<http://www.escf-network.eu/en/welcome/projects/sunpass.html>). Hanke on leviämässä Saksasta muualle Eurooppaan.

Pohjois-Saksassa toteutettiin vuosina 2003–04 vuoden pilottihanke, jossa 2,8 miljoonan ihmisen väestöstä seulottiin 360 288 yli 20-vuotiaasta henkilöä kaksivaiheisella interventiolla.

Ensimmäisen kokovartalotutkimuksen suoritti yleislääkäri. Jos epäilyttäviä ihomuutoksia havaittiin, potilas ohjattiin dermatologin vastaanotolle, jossa tehtiin toinen kokovartalotutkimus ja otettiin tarvittaessa koepaloja. Yleislääkäreillä oli myös mahdollisuus konsultoida dermatologia alkuarviossa. Lääkärit, vakuutusyhtiöt ja mediakampanjat kannustivat väestöä osallistumaan seulontaan. Kuolevuus melanoomaan väheni 47–49 % – myös verrattuna kolmeen naapuriosavaltioon, koko muuhun maahan ja Tanskaan (2).

Pohjois-Savossa on käynnistymässä Pohjois-Savon ihosyöpäohjelma (PoSiho), johon osallistuvat Kuopion yliopistollinen sairaala, Iisalmen sairaala ja Varkauden sairaala. Ohjelmaan kuuluu myös tutkimus yhteistyössä Itä-Suomen Biopankin kanssa. Päämääränä on kohdistaa valistus lapsiin, nuoriin ja henkilöihin, joiden ihosyöpäriski on suurentunut, sekä varhaisvaiheen ihosyövän tehostettu seulonta yksilöllisen riskiluokituksen mukaan (1). Toimintamalli siirretään perusterveydenhuoltoon koulutuksella.

Ohjelman todellista menestystä voidaan arvioida aikaisintaan 10 vuoden kuluttua tutkimalla Syöpärekisteristä ihosyöpien ilmaantuvuutta.

Lopuksi

Ihosyöpien yleistyessä nopeasti tarvitaan PoSi-hon kaltaisia uusia keinoja. Aiemmat laajat, suuntaamattomat valistuskampanjat ovat osoittautuneet ilmeisen tehottomiksi, kun rusketusta ihannoiva muoti ja ihmisten asenteet muuttuvat hitaasti. Jotta syövät voidaan diagnosoida ja hoitaa ja siten parantaa ennustetta, on panostettava riskitekijöiden tunnistamiseen. ●

HANNA SIISKONEN

M.D., Ph.D., M.Sc., resident in dermatology and allergology, Clinical Lecturer (dermatology and venereology)
Department of Dermatology, University of Eastern Finland and Kuopio University Hospital

ILKKA HARVIMA

Risk factors for melanoma

Cutaneous melanoma is one of the most rapidly increasing cancers. Awareness of the risk factors associated with cutaneous melanoma is crucial in its prevention. Exposure to sunlight is important for the skin to produce vitamin D. Interestingly, higher vitamin D levels have been associated with better prognosis of melanoma patients in some studies, but not in others. It is important for future studies to determine the relationships between healthy sun exposure, vitamin D and melanoma before any therapeutic recommendations can be given.

Excessive exposure to UV radiation causes DNA damage and is considered to be the main risk factor for skin cancers, including melanoma. People with fair type 1 skin, blond hair and freckles are more at risk of developing melanoma, but type 2 skin is also vulnerable due to burn sensitivity. The presence of two R alleles of the “ginger” gene, MC1R, is related to increased melanoma risk, but recent evidence suggests that even one R allele in “hidden gingers” may increase the risk. Melanoma risk is also elevated in certain cancer syndromes, such as hereditary breast and ovarian cancer syndrome, BAP1 tumour syndrome and Li-Fraumeni syndrome. In addition, xeroderma pigmentosum is caused by mutations in DNA repair genes, leading to a much higher incidence of skin cancers.

The presence of multiple moles is associated with a higher melanoma risk. People with atypical mole syndrome (AMS) usually have several heterogenic moles of variable size, colour and shape. Clinically atypical moles may be associated with a familial atypical multiple mole melanoma syndrome, in which persons can be classified in risk groups based on AMS and the personal or family history of melanoma. The risk of melanoma is also increased in large congenital nevi (mainly > 40 cm in diameter) located on the trunk and presenting with satellite lesions. Lastly, melanoma risk is increased ~ 2.7-fold in organ transplant recipients.

In general, population-wide education campaigns have failed in preventing the continuous increase in skin cancer incidence. People, especially children, should avoid excessive sun exposure and use protective sunscreens, clothing and hats. Additionally, new, effective preventative strategies are needed to conquer the growing burden of skin cancers. Such strategies may take the form of local, focused education and screening programmes targeted to risk groups identified in the population. Now is the time to take action.

KIRJALLISUUTTA

- 1 Harvima I, Kähäri V, Ranki A, Snellman E, Tasanen-Määttä K. Kansallinen ihosyöpöohjelma tarvitaan nyt. *Suom Lääkäril* 2016;71:462–3.
- 2 Katalinic A, Waldmann A, Weinstock MA ym. Does skin cancer screening save lives? An observational study comparing trends in melanoma mortality in regions with and without screening. *Cancer* 2012;118:5395–402.
- 3 Engholm G, Ferlay J, Christensen N ym. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 7.3 (08.07.2016). Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society. Available from <http://www.ancr.nu>
- 4 Diffey BL. What is light? *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002;18:68–74.
- 5 Greinert R, de Vries E, Erdmann F ym. European Code against Cancer. 4th edition: Ultraviolet radiation and cancer. *Cancer Epidemiol* 2015;39 Suppl 1:S75–83.
- 6 Sutherland J C, Griffin K P. Absorption spectrum of DNA for wavelengths greater than 300 nm. *Radiat Res* 1981;86:399–409.
- 7 Ridley AJ, Whiteside JR, McMillan TJ, Allinson SL. Cellular and sub-cellular responses to UVA in relation to carcinogenesis. *Int J Radiat Biol* 2009;85:177–95.
- 8 Mowbray M, McLintock S, Weerakoon R ym. Enzyme-independent NO stores in human skin: quantification and influence of UV radiation. *J Invest Dermatol* 2009;129:834–42.
- 9 Didier C, Emonet-Piccardi N, Beani JC, Cadet J, Richard MJ. L-arginine increases UVA cytotoxicity in irradiated human keratinocyte cell line: potential role of nitric oxide. *FASEB J* 1999;13:1817–24.
- 10 Hussein MR. Ultraviolet radiation and skin cancer: molecular mechanisms. *J Cutan Pathol* 2005;32:191–205.
- 11 Chen H, Weng QY, Fisher DE. UV signaling pathways within the skin. *J Invest Dermatol* 2014;134:2080–5.
- 12 Bastian BC. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annu Rev Pathol* 2014;9:239–71.
- 13 Chang YM, Barrett JH, Bishop DT ym. Sun exposure and melanoma risk at different latitudes: a pooled analysis of 5700 cases and 7216 controls. *Int J Epidemiol* 2009;38:814–30.
- 14 Volkmer B, Greinert R. UV and children's skin. *Prog Biophys Mol Biol* 2011;107:386–8.
- 15 Dulon M, Weichenthal M, Blettner M ym. Sun exposure and number of nevi in 5- to 6-year-old European children. *J Clin Epidemiol* 2002;55:1075–81.
- 16 El Ghissassi F, Baan R, Straif K ym. A review of human carcinogens – part D: radiation. *Lancet Oncol* 2009;10:751–2.
- 17 Le Clair MZ, Cockburn MG. Tanning bed use and melanoma: Establishing risk and improving prevention interventions. *Prev Med Rep* 2016;3:139–44.
- 18 Gerber B, Mathys P, Moser M, Bressoud D, Braun-Fahrlander C. Ultraviolet emission spectra of sunbeds. *Photochem Photobiol* 2002;76:664–8.
- 19 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.
- 20 Petit A, Lejoyeux M, Reynaud M, Karila L. Excessive indoor tanning as a behavioral addiction: a literature review. *Curr Pharm Des* 2014;20:4070–5.
- 21 Jussila A, Huotari-Orava R, Ylianttila L, Partonen T, Snellman E. Narrow-band ultraviolet B radiation induces the expression of beta-endorphin in human skin in vivo. *J Photochem Photobiol B* 2016;155:104–8.
- 22 Hernando B, Ibarrola-Villava M, Pena-Chilet M, Alonso S, Ribas G, Martinez-Cadenas C. Sex and MC1R variants in human pigmentation: Differences in tanning ability and sensitivity to sunlight between sexes. *J Dermatol Sci* 2016;84:346–8.
- 23 Pastila R, toim. Säteily- ja ydinturvallisuus 7. Ultravioletti- ja lasersäteily. Säteilyturvakeskus, 2009.
- 24 Robles-Espinoza CD, Roberts ND, Chen S ym. Germline MC1R status influences somatic mutation burden in melanoma. *Nat Commun* 2016;7:12064.
- 25 Wendt J, Rauscher S, Burgstaller-Muehlbacher S ym. Human determinants and the role of melanocortin-1 receptor variants in melanoma risk independent of UV radiation exposure. *JAMA Dermatol* 2016;152:776–82.
- 26 Garcia-Borrón JC, Abdel-Malek Z, Jimenez-Cervantes C. MC1R, the cAMP pathway, and the response to solar UV: extending the horizon beyond pigmentation. *Pigment Cell Melanoma Res* 2014;27:699–720.
- 27 Paakkari I. D-vitamiini – aurinkohormoni. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2010;126:1107–8.
- 28 Grigalavicius M, Juzeniene A, Baturaitė Z, Dahlback A, Moan J. Biologically efficient solar radiation: Vitamin D production and induction of cutaneous malignant melanoma. *Dermatoendocrinol* 2013;5:150–8.
- 29 Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D – new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994;60:619–30.
- 30 Colston K, Colston MJ, Feldman D. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and malignant melanoma: the presence of receptors and inhibition of cell growth in culture. *Endocrinology* 1981;108:1083–6.
- 31 Evans SR, Houghton AM, Schumaker L ym. Vitamin D receptor and growth inhibition by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human malignant melanoma cell lines. *J Surg Res* 1996;61:127–33.
- 32 Newton-Bishop JA, Beswick S, Randerson-Moor J ym. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels are associated with Breslow thickness at presentation and survival from melanoma. *J Clin Oncol* 2009;27:5439–44.
- 33 Saiaj P, Aegerter P, Vitoux D ym. Prognostic value of 25-hydroxyvitamin D3 levels at diagnosis and during follow-up in melanoma patients. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:djv264.
- 34 Park SM, Li T, Wu S, Li WQ, Qureshi AA, Cho E. Vitamin D intake and risk of skin cancer in US women and men. *PLoS One* 2016;11:e0160308.
- 35 Sondak VK, McIver B, Kanetsky PA. Vitamin D and melanoma: What do we tell our patients? *J Clin Oncol* 2016;34:1713–4.
- 36 Goldstein AM. Familial melanoma, pancreatic cancer and germline CDKN2A mutations. *Hum Mutat* 2004;23:630.
- 37 Gumaste PV, Penn LA, Cymerman RM, Kirchoff T, Polsky D, McLellan B. Skin cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers. *Br J Dermatol* 2015;172:1498–506.
- 38 Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1310–6.
- 39 Ransohoff KJ, Jaju PD, Tang JY, Carbone M, Leachman S, Sarin KY. Familial skin cancer syndromes: Increased melanoma risk. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:423,34; quiz 435–6.
- 40 Biegling KT, Attardi LD. Deconstructing p53 transcriptional networks in tumor suppression. *Trends Cell Biol* 2012;22:97–106.
- 41 Pötzsch C, Voigtländer T, Lübbert M. p53 Germline mutation in a patient with Li-Fraumeni Syndrome and three metachronous malignancies. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002;128:456–60.
- 42 Curiel-Lewandrowski C, Speetzen LS, Cranmer L, Warneke JA, Loescher LJ. Multiple primary cutaneous melanomas in Li-Fraumeni syndrome. *Arch Dermatol* 2011;147:248–50.
- 43 Kraemer KH, DiGiovanna JJ. Xeroderma Pigmentosum. Teoksessa: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH ym., toim. GeneReviews(R). Seattle, WA: University of Washington, Seattle 1993.
- 44 Soura E, Eliades PJ, Shannon K, Stratigos AJ, Tsao H. Hereditary melanoma: Update on syndromes and management: Emerging melanoma cancer complexes and genetic counseling. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:411,20; quiz 421–2.
- 45 MacKie RM, English J, Aitchison TC, Fitzsimons CP, Wilson P. The number and distribution of benign pigmented moles (melanocytic naevi) in a healthy British population. *Br J Dermatol* 1985;113:167–74.
- 46 Halpern AC, Guerry D 4th, Elder DE, Trock B, Synnestvedt M, Humphreys T. Natural history of dysplastic nevi. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:51–7.
- 47 Tsao H, Bevona C, Goggins W, Quinn T. The transformation rate of moles (melanocytic nevi) into cutaneous melanoma: a population-based estimate. *Arch Dermatol* 2003;139:282–8.
- 48 Rieger E, Soyer HP, Garbe C ym. Overall and site-specific risk of malignant melanoma associated with nevus counts at different body sites: a multicenter case-control study of the German Central Malignant-Melanoma Registry. *Int J Cancer* 1995;62:393–7.
- 49 Duffy K, Grossman D. The dysplastic nevus: from historical perspective to management in the modern era: part I. Historical, histologic, and clinical aspects. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:1.e1,16; quiz 17–8.
- 50 Annessi G, Cattaruzza MS, Abeni D ym. Correlation between clinical atypia and histologic dysplasia in acquired melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:77–85.

- 51 Slade J, Marghoob AA, Salopek TG, Rigel DS, Kopf AW, Bart RS. Atypical mole syndrome: risk factor for cutaneous malignant melanoma and implications for management. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:479–94.
- 52 Abbasi NR, Yancovitz M, Gutkowitz-Krusin D ym. Utility of lesion diameter in the clinical diagnosis of cutaneous melanoma. *Arch Dermatol* 2008;144:469–74.
- 53 Hansson J. Familial cutaneous melanoma. *Adv Exp Med Biol* 2010;685:134–45.
- 54 Rigel DS, Rivers JK, Friedman RJ, Kopf AW. Risk gradient for malignant melanoma in individuals with dysplastic naevi. *Lancet* 1988;1:352–3.
- 55 Ford D, Bliss JM, Swerdlow AJ ym. Risk of cutaneous melanoma associated with a family history of the disease. The International Melanoma Analysis Group (IMAGE). *Int J Cancer* 1995;62:377–81.
- 56 Chen T, Hemminki K, Kharazmi E, Ji J, Sundquist K, Fallah M. Multiple primary (even in situ) melanomas in a patient pose significant risk to family members. *Eur J Cancer* 2014;50:2659–67.
- 57 Kanzler MH, Mraz-Gernhard S. Primary cutaneous malignant melanoma and its precursor lesions: diagnostic and therapeutic overview. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:260–76.
- 58 Sinikumpu SP, Huilaja L, Jokelainen J, Auvinen J, Timonen M, Tasanen K. Association of multiple melanocytic naevi with education, sex and skin type. A Northern Finland birth cohort 1966 study with 46 years follow-up. *Acta Derm Venereol* 2017;97:219–24.
- 59 Gruber SB, Barnhill RL, Stenn KS, Roush GC. Nevomelanocytic proliferations in association with cutaneous malignant melanoma: a multivariate analysis. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:773–80.
- 60 Alikhan A, Ibrahim OA, Eisen DB. Congenital melanocytic nevi: where are we now? Part I. Clinical presentation, epidemiology, pathogenesis, histology, malignant transformation, and neurocutaneous melanosis. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:495.e1,17; quiz 512–4.
- 61 Rhodes AR. Melanocytic precursors of cutaneous melanoma. Estimated risks and guidelines for management. *Med Clin North Am* 1986;70:3–37.
- 62 Viana AC, Gontijo B, Bittencourt FV. Giant congenital melanocytic nevus. *An Bras Dermatol* 2013;88:863–78.
- 63 Turkeltaub AE, Pezzi TA, Pezzi CM, Dao H Jr. Characteristics, treatment, and survival of invasive malignant melanoma (MM) in giant pigmented nevi (GPN) in adults: 976 cases from the National Cancer Data Base (NCDB). *J Am Acad Dermatol* 2016;74:1128–34.
- 64 Hale EK, Stein J, Ben-Porat L ym. Association of melanoma and neurocutaneous melanocytosis with large congenital melanocytic naevi – results from the NYU-LCMN registry. *Br J Dermatol* 2005;152:512–7.
- 65 Vourc'h-Jourdain M, Martin L, Barbarot S; aRED. Large congenital melanocytic nevi: therapeutic management and melanoma risk: a systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:493.e1–14.
- 66 Price HN. Congenital melanocytic nevi: update in genetics and management. *Curr Opin Pediatr* 2016;28:476–82.
- 67 Kim C, Cheng J, Colegio OR. Cutaneous squamous cell carcinomas in solid organ transplant recipients: emerging strategies for surveillance, staging, and treatment. *Semin Oncol* 2016;43:390–4.
- 68 Green AC, Olsen CM. Increased risk of melanoma in organ transplant recipients: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Acta Derm Venereol* 2015;95:923–7.
- 69 Campistol JM, Cuervas-Mons V, Manito N ym. New concepts and best practices for management of pre- and post-transplantation cancer. *Transplant Rev (Orlando)* 2012;26:261–79.
- 70 Katabathina VS, Menias CO, Tammisetti VS ym. Malignancy after solid organ transplantation: Comprehensive imaging review. *Radiographics* 2016;36:1390–407.
- 71 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Chirurgi Plastici Fenniaen asettama työryhmä. Melanooma. Käypä Hoito -suositus 2. Melanooma (online). Käypä hoito -suositus. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2012 (luettu 24.10.2016). www.kaypahoito.fi