

Lungcancer hos kvinnor

En växande diagnostisk och terapeutisk utmaning



EVA BRANDÉN, med dr,
överläkare, lung-allergikliniken,
Karolinska Universitetssjukhuset

Solna, Stockholm
eva.branden@karolinska.se

Varje år insjuknar cirka 3 000 personer i Sverige i lungcancer. Lungcancer hos kvinnor är den cancerform som visar störst incidensökning åren 1986–2005 med tre procent om året. Vad gäller män har kurvan dock planat ut under samma tidsperiod, vilket speglar rökvanorna över tid (Figur 1). Latenstiden är lång, vilket innebär att rökvanorna i dag och i morgon kommer att märkas i lungcancerincidens först om åtskilliga år. År 2006 var andelen vuxna manliga dagligrökare 13 procent och andelen kvinnor 15 procent. Samma år rökte fyra procent av pojkar och sju procent av flickor i årskurs 9 (www.tobaksfakta.se). Fler kvinnor än män insjuknar i lungcancer före 60 års ålder.

Av Socialstyrelsens cancerregister framgår att 1 265 lungcancerfall hos kvinnor mellan 45 och 79 års ålder registrerades 2004 (senaste tillgängliga data). Samma år avled 1 176 kvinnor i lungcancer. Motsvarande siffror för bröstcancer var 5 251 diagnostiserade fall respektive 993 avlidna i samma åldersgrupp (Figur 2). Överlevnaden har förbättrats över tiden men inte i samma grad som beträffande exempelvis bröstcancer, och prognosen är fortfarande betydligt sämre (Figur 3 och 4). Som orsaker till den förbättrade prognosen vid bröstcancer kan nämnas tidig diagnostik med mammografiscreening, men även förbättrade behandlingsmetoder, eftersom överlevnaden är längre även vid bröstcancer i avancerat stadium.

Ledande orsak till cancerdöd i världen

Lungcancer är den ledande orsaken till cancerdöd i världen med 1,2 miljoner avlidna varje år [1]. Det är angeläget att medel avsätts för att minska tobaksrökningen och dess skadeverkningar i stället för att subventionera tobaksodlingar, vilket sker i dag i EU. Den ökande incidensen bland kvinnor måste vändas. Det är dags att lungcancerforskning nu prioriteras, då ökad kunskap om karcinogenes med genomik och proteomik kan ge möjligheter till bland annat tidig diagnostik och bedömning av lungcancers läkemedels- och strålkänslighet. Målet är en framtida skräddarsydd och effektivare lungcancerbehandling. (Genomik innebär studier av en organisms, ett organs eller ett cellsystems genomupbyggnad, inklusive geners reglering och uttryck. Proteomik är storskaliga studier av proteiner, deras sammansättning i en organism, struktur och funktion.)

Större risk för kvinnor att få lungcancer

Att vara kvinna kan vara farligare än man tror. Det faktum att man föds till kvinna innebär i sig en ökad lungcancer risk. Femton procent av alla kvinnor som fått lungcancer har aldrig rökt, motsvarande siffra bland män är fem procent (Regionalt onkologiskt centrum – ROC – nationellt register för lungcancer, redovisning av material för år 2002–2005).

Studier har visat olika resultat när det gäller kvinnors eventuellt förhöjda känslighet för cigarrettrökens karcinogena effek-

ter. En förhöjd risk är visad i studier av bland andra Risch och medarbetare [2] samt Zang och Wynder [3]. I ett stort lungcancer screeningprogram för rökare fann Henschke och medarbetare [4] att rökande kvinnor hade nästan dubbelt så hög prevalens av lungcancer som rökande män. Stora kohortstudier har å andra sidan inte kunnat påvisa större känslighet hos kvinnor [5]. I studierna har man registrerat den dagliga cigarrettkonsumtionen, liksom hur länge de rökt. Däremot har ingen hänsyn tagits till inhalationsdjup, typ av cigarretter (nikotin/tjärlhalt) eller förekomst av filter, vilket på senare tid misstänkts kunna ha betydelse för utvecklingen av lungcancer. Med lägre nikotinnehåll per cigarrett tar rökarna fler och djupare bloss för att upprätthålla nikotinnivån i blodet, vilket medför en anorlunda exponering för röken i lungorna.

Genetiska könsskillnader

Histologiskt har adenokarcinom alltid dominerat bland kvinnor (oberoende av rökvanor). Genetiska och biologiska skillnader, samt omgivningsfaktorer som infektioner, kan innebära en ökad känslighet hos kvinnor och risk för att utveckla lungcancer. Det finns skillnader mellan kvinnor och män när det gäller vissa gener som kodar för fas I-enzym, som påverkar karcinogenesen. Cytokrom P450 (CYP), och då särskilt CYP1A1-genen, kodar för ett enzym som är av betydelse för att t ex polycykliska aromatiska kolväten (PAH), som bensenpyren i cigarrettrök, ska bli karcinogena [6]. Enzymet aktiverar PAH, varvid högreaktiva substanser bildas som binder till DNA (DNA-addukter). De ändrar DNA-strukturen och modifierar dess förmåga till replikation och translation. Om de lämnas oreparerade kan DNA-addukter orsaka mutationer, och om en drabbad gen är en onkogen eller tumörsuppressorgen kan karcinogenes bli följden [7].

Cheng och medarbetare påvisade signifikant högre DNA-adduktnivåer i lungvävnad hos kvinnor som aldrig rökt än hos män som aldrig rökt, vilket skulle kunna tyda på att kvinnor är känsligare för DNA-skador även när det gäller andra karcinogena omgivningsfaktorer [8]. Även Mollerup och medarbetare [9] visade att kvinnor hade signifikant högre PAH-addukthalter än män, samt lägre ålder vid lungcancerdiagnos, och sammanfattar att könsskillnaderna till en del kan förklaras av olika grad av CYP1A1-uttryck.

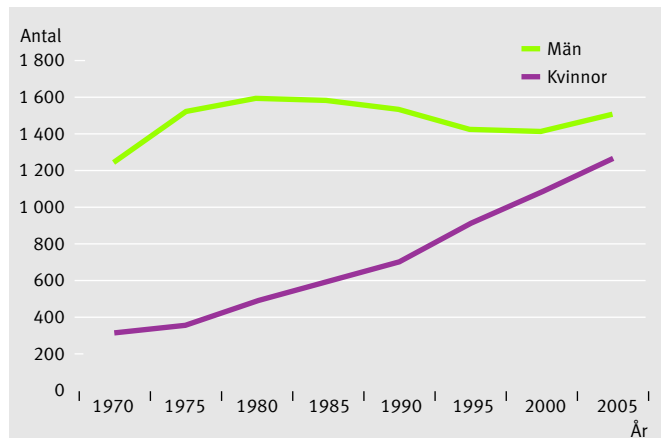
■ SAMMANFATTAT

Lungcancer utgör en diagnostisk och terapeutisk utmaning. Prognosen är i dag dålig, och lungcancer är den cancerform som orsakar störst mortalitet.

Incidensen ökar bland kvinnorna, vilket tillskrivs deras rökvanor, och kvinnorna är yngre än männen när de insjuknar.

Flera kvinnor än män som aldrig rökt får lungcancer. Detta tyder på genetiska skillnader som kan förklaras av en större känslighet för karcinogena substanser.

Kvinnor med lungcancer lever längre än män med lungcancer, men fortfarande är utsikterna att bli botade små.



Figur 1. Antal nya lungcancerfall i åldrarna 46–79 år i Sverige. Cancerstatistik i femårsintervaller. Socialstyrelsens cancerregister.

De aktiverande fas I-enzymerna motverkas av fas II-enzym som kodas av GSTM1-genen (glutation S-tranferas M1). Dessa enzymer neutraliserar de högreaktiva substanserna som binder till DNA och motverkar på detta sätt karcinogenesen. Dresler och medarbetare [10] fann att polymorfism i CYP1A1 och GSTM1 bidrar till kvinnornas ökade risk för lungcancer. Kvinnor har också sämre DNA-repareringskapacitet än män [11], och detta tillsammans med ökad förekomst av DNA-addukter kan öka risken för lungcancer hos kvinnor, oavsett rökning.

P-53 är en tumörsuppressorgen som ofta är muterad vid lungcancer, och könsskillnader finns beskrivna. Kure och medarbetare har exempelvis visat att den oftare är muterad hos kvinnor än hos män, trots att kvinnorna röker mindre [12].

Skilnader beträffande tumörreceptorer

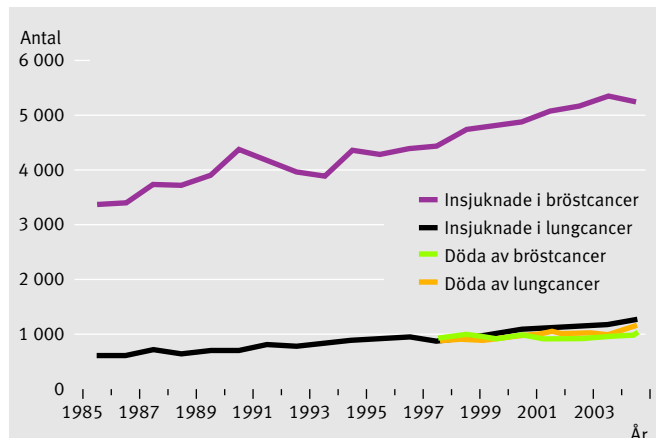
Gastrin-releasing peptide receptor (GRPR) är associerad med cellproliferation. Genen för GRPR finns på X-kromosomen. Shriver och medarbetare [13] fann att GRPR-genen kommer oftare till uttryck hos icke rökande kvinnor än hos icke rökande män, och den aktiveras tidigare hos kvinnor som svar på tobaksexponering. Författarna har tidigare visat att GRP är en autokrin tillväxtfaktor vid icke småcellig lungcancer.

Epidermal growth factor-receptor (EGFR) kommer oftare till uttryck i lungcancervävnad än i friska lungor [14]. Mutationer i EGFR sågs hos personer med bra svar på tyrosinkinashämmare (TKI), dvs hos kvinnor, asiater, personer som aldrig rökt och personer med adenokarcinom, men senare studier har visat att olika EGFR-mutationer ger olika svar på TKI [15].

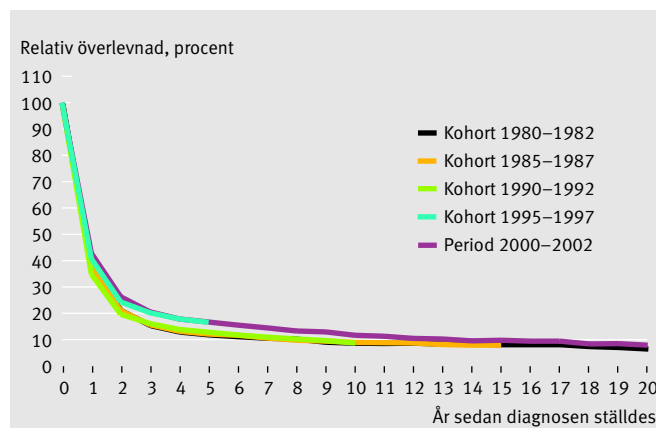
Lungcancer kan växa långsammare hos kvinnor. Lindell och medarbetare [16] visade att 27 procent av alla lungtumörer som följdes i ett screeningprogram hade längre volymdubblings-tid (VDT) än 400 dagar; 85 procent av dem fanns hos kvinnor. I denna studie speglade detta kvinnornas högre incidens av bronkioloalveolärscancer och adenokarcinom, men man fann att oavsett histologisk typ av lungcancer, så hade kvinnor längre VDT. Detta är viktigt när det handlar om uppföljning av så kallade rundhårdar på lungorna, som vanligtvis avslutas om ingen progress inträffar på två år – längre uppföljningstid kan alltså vara motiverad när det gäller kvinnor.

Större cancerrisk med nedsatt lungfunktion

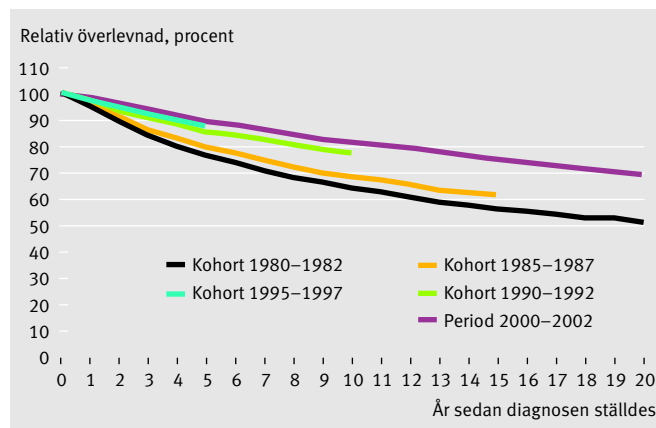
Att risken för lungcancer ökar med sänkt lungfunktion (FEV₁), och redan vid en liten sänkning hos kvinnor, har visats i en metaanalys där man justerat för rökvanor [17]. Orsaken till detta kan vara nedsatt clearance i luftvägarna av inhaleda karcinogener vid en längre tids kontakt mellan karcinogenet och



Figur 2. Antal bröst- och lungcancerfall samt antal döda i dessa sjukdomar (kvinnor) i Sverige 1985–2004. Socialstyrelsens cancerregister.



Figur 3. Kumulativ relativ överlevnad vid lungcancer, kvinnor 55–74 år. Socialstyrelsen, Epidemiologiskt Centrum.



Figur 4. Kumulativ relativ överlevnad vid bröstcancer, kvinnor 55–74 år. Socialstyrelsen, Epidemiologiskt Centrum.

luftvägsepitelet, vilket emellertid verkar osannolikt eftersom det visats att redan en liten nedsättning av FEV₁ ger en förhöjd cancer-risk. En annan möjlighet är att den inflammatoriska processen vid KOL, med frisättning av bland annat cytokiner, i sig medför en snabbare celledelning, med risk för att eventuella DNA-skador inte hinner repareras. Vid lungcancerscreening av rökare selekteras ibland de som ska undersökas även med lungfunktionen som underlag, och det är då viktigt att ha olika gränser för män och kvinnor. I Socialstyrelsens dokument

»Cancervården i Sverige. Kvalitet, struktur och aktuella utmaningar«, april 2007, står det exempelvis i avsnittet om lungcancer: »Screening övervägs, men endast för högriskgruppen stor-rökare med KOL«, vilket innebär att kvinnor med liten ned-sättning av lungfunktionen inte skulle vara aktuella. Det gäller att vid screening ha rätt urvalsinstrument, vilket innebär att kvinnor och män i riskzonen kan komma att definieras olika avseende ålder, antal rökta cigaretter och grad av lungfunktionsnedsättning.

Omsätter nikotin snabbare än män

I en studie av Benowitz och medarbetare [18] visas att kvinnor i allmänhet, men premenopausala i synnerhet, metaboliserade nikotin och dess metabolit kotinin snabbare än män. Detta verkar involvera östrogen, eftersom de kvinnor som tog kombinerade p-piller eller p-piller med östrogen, metaboliserade snabbare än de kvinnor som inte tog hormoner. Postmenopausala kvinnor metaboliserar nikotin i samma takt som män. Författarna konkluderar att detta kan vara en effekt av högre CYP-aktivitet på grund av kvinnliga könshormoner.

Ett eventuellt samband mellan hormonsättningsterapi och lungcancer är inte helt klarlagt, då studier givit divergerande resultat. En studie som man ofta refererar till är Taiolis och Wynders [19], som dock talar för ett samband.

Kroniska infektioner med HPV (humant papillom virus) har beskrivits vid lungcancer hos taiwanesiska icke-rökande kvinnor [20].

Samma författare (Cheng och medarbetare) har senare visat att exponering för rök från kokande olja vid matlagning kan bidra till förhöjd risk för lungcancer hos kvinnor som aldrig rökt, eftersom röken från oljan innehåller benspyren, liksom även flyktiga organiska ämnen som kan ge oxidativ stress.

Lever längre med lungcancer än män

Det finns ett stort antal studier som visar att kvinnor med lungcancer lever längre än män, oavsett stadium vid diagnos. I en nyligen publicerad prospektiv studie vid en toraxkirurgisk klinik visade Cerfolio och medarbetare [21] att femårsöverlevnaden bland kvinnor med stadium I–III av icke småcellig lungcancer var bättre än bland män, även när man i en separat analys kontrollerade för tumörtyp, eftersom kvinnor oftare hade adenokarcinom, som i sig har en bättre prognos. De fann även att kvinnor svarade bättre på neoadjuvant kemoterapi. Att kvinnor har bättre överlevnad vid lungcancer kan också bero på att de har annorlunda tumörbiologi, men även på att andra värdfaktorer av betydelse är olika hos män och kvinnor.

Tyvärr är överlevnaden vid lungcancer kort för både kvinnor och män, med förväntad total femårsöverlevnad på 15 respektive 10 procent. Detta ställer krav på fortsatt forskning, framför allt med målet att kunna diagnostisera lungcancer tidigare, innan den satt metastaser – det är då en botande behandling är möjlig. I dag diagnostiseras tyvärr lungcancer sent, på grund av sparsamma symtom i tidigt skede, och syftet med behandlingen blir då att förlänga livet samt att erbjuda palliation.

SAMMANFATTNING

Att förhindra rökdebut hos såväl flickor som pojkar är och förblir den viktigaste enskilda åtgärden för att minska insjuknandet i lungcancer, vilket kommer att märkas först om många år. Det är viktigt att ha lungcancer i åtanke vid oklara symtom, även om patienten slutat röka för många år sedan, och vara frikostig med datortomografi av lungorna. Studier beskriver kvinnors förhöjda känslighet för tobakens skadliga effekter, högre frekvens mutationer, sämre DNA-reparationskapacitet och bidragande omgivningsfaktorer som hormoner och infektioner.

Kvinnor med lungcancer har bättre överlevnad än män. Nume-ra stratifieras för kön i kliniska studier för att inte informationen om skillnader mellan kvinnor och män ska förbises.

Med bättre kunskap om lungcancersns biologi kan en framtida skräddarsydd behandling innebära bättre prognos för alla med lungcancer, oavsett kön eller rökvanor.

■ *Professor Rolf Lewensohn, Radiumhemmet, Stockholm, har granskat manus.*

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har deltagit i flera kliniska prövningar för olika läkemedelsföretag när det gäller astma/KOL och cancer. Hon är för närvarande huvudprövare i Sverige för en studie initierad av Roche. Hon deltar även i en studierådsgrupp initierad av Sanofi-Aventis.*

REFERENSER

- Risch HA, Howe GR, Jain M, Burch JD, Holowaty EJ, Miller AB. Are female smokers at higher risk for lung cancer than male smokers? A case-control analysis by histologic type. *Am J Epidemiol.* 1993;138(5):281-93.
- Zang EA, Wynder EL. Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(3-4):183-92.
- Henschke CI, Yip R, Miettinen OS. Women's susceptibility to tobacco carcinogens and survival after diagnosis of lung cancer. *JAMA.* 2006;296(2):180-4.
- Bain C, Feskanich D, Speizer FE, Thun M, Hertzmark E, Rosner BA, et al. Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(11):826-34.
- Dix TA, Marnett LJ. Metabolism of polycyclic aromatic hydrocarbon derivatives to ultimate carcinogens during lipid peroxidation. *Science.* 1983;221(4605):77-9.
- Poirier MC, Santella RM, Weston A. Carcinogen macromolecular adducts and their measurement. *Carcinogenesis.* 2000;21(3):353-9.
- Cheng YW, Hsieh LL, Lin PP, Chen CP, Chen CY, Lin TS, et al. Gender difference in DNA adduct levels among non-smoking lung cancer patients. *Environ Mol Mutagen.* 2001;37(4):304-10.
- Mollerup S, Ryberg D, Hewer A, Phillips DH, Haugen A. Sex differences in lung CYP1A1 expression and DNA adduct levels among lung cancer patients. *Cancer Res.* 1999;59(14):3317-20.
- Dresler CM, Fratelli C, Babb J, Everley L, Evans AA, Clapper ML. Gender differences in genetic susceptibility for lung cancer. *Lung Cancer.* 2000;30(3):153-60.
- Wei Q, Cheng L, Amos CI, Wang LE, Guo Z, Hong WK, et al. Repair of tobacco carcinogen-induced DNA adducts and lung cancer risk: a molecular epidemiologic study. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(21):1764-72.
- Kure EH, Ryberg D, Hewer A, Phillips DH, Skaug V, Baera R, et al. p53 mutations in lung tumours: relationship to gender and lung DNA adduct levels. *Carcinogenesis.* 1996;17(10):2201-5.
- Shriver SP, Bourdeau HA, Gubish CT, Tirpak DL, Davis AL, Luketich JD, et al. Sex-specific expression of gastrin-releasing peptide receptor: relationship to smoking history and risk of lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(1):24-33.
- Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science.* 2004;304(5676):1497-500.
- Giaccone G, Rodriguez JA. EGFR inhibitors: what have we learned from the treatment of lung cancer? *Nat Clin Pract Oncol.* 2005;2(11):554-61.
- Lindell RM, Hartman TE, Swensen SJ, Jett JR, Midthun DE, Tazelaar HD, et al. Five-year lung cancer screening experience: CT appearance, growth rate, location, and histologic features of 61 lung cancers. *Radiology.* 2007;242(2):555-62.
- Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SF, Pare PD, Sin DD. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2005;60(7):570-5.
- Benowitz NL, Lessov-Schlaggar CN, Swan GE, Jacob P, 3rd. Female sex and oral contraceptive use accelerate nicotine metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;79(5):480-8.
- Taioli E, Wynder EL. Re: Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86(11):869-70.
- Cheng YW, Chiou HL, Sheu GT, Hsieh LL, Chen JT, Chen CY, et al. The association of human papillomavirus 16/18 infection with lung cancer among non-smoking Taiwanese women. *Cancer Res.* 2001;61(7):2799-803.
- Cerfolio RJ, Bryant AS, Scott E, Sharma M, Robert F, Spencer SA, et al. Women with pathologic stage I, II, and III non-small cell lung cancer have better survival than men. *Chest.* 2006;130(6):1796-802.