

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2024;186:V11230732. doi: 10.61409/V11230732

# Studier af kræftsygdomme med tvillinger

Jacob von Bornemann Hjelmberg & Signe Bedsted Clemmensen

Forskningsenheden for Epidemiologi, Biostatistik og Biodemografi, Institut for Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet

Ugeskr Læger 2024;186:V11230732. doi: 10.61409/V11230732

### HOVEDBUDSKABER

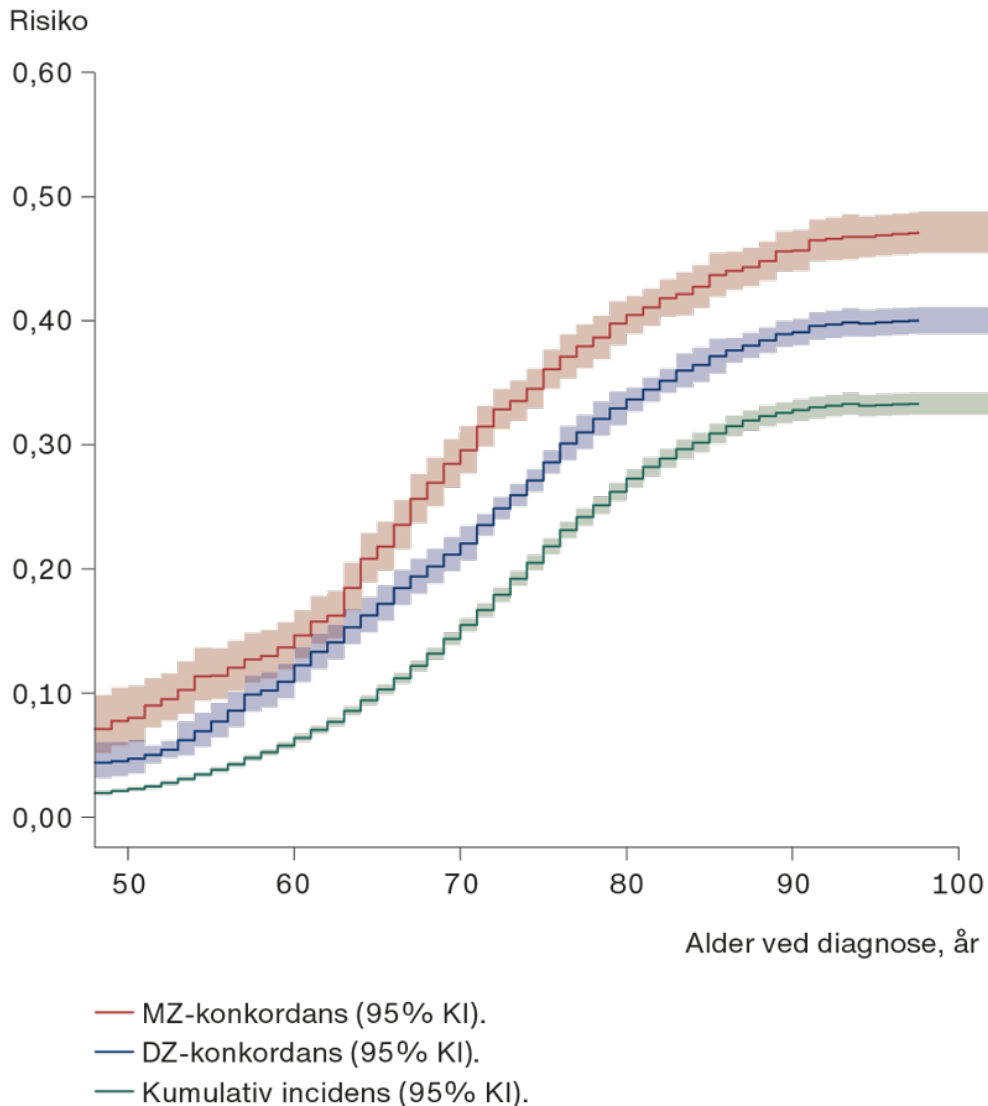
- Studier med tvillinger giver indsigt i genetiske og miljømæssige årsager.
- Vi ved, hvorledes disse kilder til variation i risiko for kræftsygdom udfolder sig over alder.
- Højvidente studier med tvillinger vil fremme forståelse, forbedre mulighed for identifikation af årsag og i sidste ende kunne målrette personlig indsats.

Danske tvillinger har siden begyndelsen af 1950'erne bidraget betydeligt til vores sygdomsforståelse, især igennem deres tålmodige besvarelser af spørgeskemaer i forbindelse med undersøgelser, som ofte er gentaget over en længere tidsperiode. Vi vil i denne artikel forsøge at give et indblik i nogle af de mange sundhedsvidenskabelige opdagelser, dette har afstedkommet, samt belyse, hvilken viden vi håber at opnå i fremtiden – ved at lytte til, læse om og regne på de oplysninger, som tvillingerne giver os.

Vi ønsker at undersøge årsager til forskellige kræftsygdomme især blandt ældre, og netop årsager til kræftsygdom var det oprindelige fokus, da studier af tvillinger blev igangsat på Københavns Universitet i 1952 – som det første sted i verden. Studierne er fortsat og er blevet udvidet med nordiske samarbejder, og i dag har vi oplysninger om godt 350.000 tvillinger, som er blevet fulgt siden begyndelsen af de nationale kræftsygdomsregistreringer og initieringen af nationale tvillingekohorter i Danmark, Norge, Sverige og Finland [1].

Kan man overhovedet skelne genetisk og epigenetisk påvirkning fra de miljømæssige eksponeringer? Udefrakommende eller selvpåførte faktorer, f.eks. virusinfektion, eller livsstilsfaktorer, f.eks. rygning, vil påvirke kroppen helt ned på molekylærniveau. Kendte faktorer som motion, rygning og alkohol synes af forskellig betydning på forskellige tidspunkter i livet. Det korte svar er, at vi vanskeligt kan adskille familiære og miljømæssige faktorer. En første tilgang er at undersøge, hvorledes risiko ændrer sig hos mere eller mindre relaterede familiemedlemmer over tid, typisk tvillingernes alder, og man vil sandsynligvis finde en overvægt af familiære faktorer. **Figur 1** viser risikoen for at få en kræftdiagnose før en given alder – dvs. den kumulative incidens af ICD10-kræftdiagnoser under hensyntagen til censored data ved opfølgningstidspunktet, og at død vil forekomme, uden at der er stillet en kræftdiagnose [2].

**FIGUR 1** Risiko for kræftdiagnose før alder (grøn kurve). Risiko for kræftdiagnose før alder, hvis DZ medtvilling har fået en diagnose (blå kurve). Risiko for kræftdiagnose før alder, hvis MZ medtvilling har fået diagnose tidligere (rød kurve) [2].



DZ = dizygot; KI = konfidens-interval; MZ = monozygot.

## STUDIER AF KRÆFTSYGDOMME VED HJÆLP AF TVILLINGER

Hvad betyder familiære faktorer for risikoen for at få kræftsygdomme? De første svar blev fundet af *Harvald & Hauge* tilbage i 1963 og var baseret på et studie af forekomsten af kræftsygdomme hos danske tvillinger [3]. I et studie fra 2016 blev de mest præcise beregninger nogensinde af populationsrepræsentative familiære kræftsygdomsrisici foretaget [2]. I denne opfølgning af de nordiske tvillinger blev det vist, hvorledes risiko afhænger af familiære faktorer. Familiære livstidsrisici for specifikke kræftsygdomme, prostatakræft, brystkræft, tarmkræft m.fl. er anført i **Tabel 1**, hvor der med livstid menes diagnose før alderen 100 år. Disse

kræftformer er blevet studeret med henblik på at undersøge familiær indflydelse i [4-8]. For alle kræftsygdomme er der for tvillingekohorten samme livstidsrisici som hos den befolkning, tvillingerne kommer fra, og dette uafhængigt af zygoti [9]. Skulle der i forhold til denne populationsrisiko være en forøget risiko hos de tvillinger, hvor sygdommen optræder hos medtvillingen, vil det indikere tilstedeværelsen af familiære effekter. Hvis denne familiære risiko, som er betinget af diagnose hos medtvillingen, er yderligere forøget hos par, der stammer fra samme befrugtede æg (MZ), i forhold til risikoen hos tveæggede (DZ) par, indikerer dette, at der er en familiær genetisk indflydelse. Dette ses i Figur 1, der viser den generelle kræftdiagnose og tilhørende kræftisiko betinget af zygoti, hvor der er taget hensyn til opfølgningstid samt død uden kræftdiagnose [10, 11].

**TABEL 1** Familiær risiko for udvalgte kræfttyper [2].

Kræftform (ICD-10)	livstid <sup>a</sup>	Risiko (95% KI), %	
		familiær <sup>b</sup>	
		monozygote tvillinger	dizygote tvillinger
Alle	32,4 (32,0-32,7)	45,9 (44,1-47,7)	37,1 (35,7-38,4)
Prostata (C61)	10,5 (10,1-10,8)	38,0 (33,9-42,2)	22,0 (18,8-25,7)
Bryst (C50)	9,4 (9,1-9,7)	28,1 (23,9-32,8)	19,9 (17,0-23,2)
Colon (C18)	2,9 (2,7-3,0)	10,9 (7,4-15,8)	7,9 (5,4-11,4)
Lunge (C34)	3,2 (3,1-3,3)	17,5 (13,4-22,5)	13,4 (10,8-16,6)
<i>Hud</i>			
Melanom (C43)	1,2 (1,1-1,3)	19,6 (11,5-31,3)	6,1 (2,7-13,2)
Nonmelanom (C44)	1,9 (1,8-2,0)	14,5 (7,5-26,2)	4,6 (2,4-8,6)

KI = konfidensinterval.

a) Risiko for diagnose før alderen 100 år.

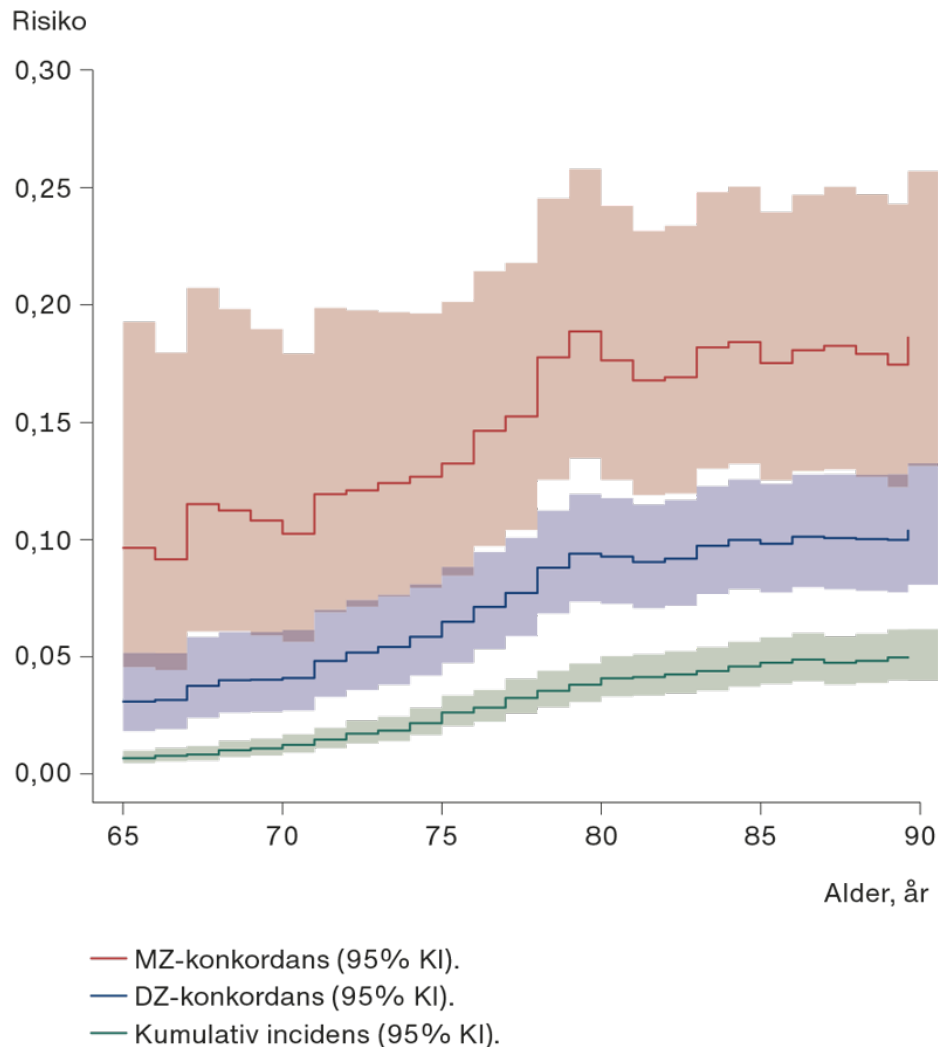
b) Risiko for diagnose før alderen 100 år, hvis medtvillingen får en sådan diagnose.

## OM BIOMETRISK TEORI FOR KRÆFTSYGDOMME

Studier baseret på tvillingedata viser en betydelig familiær indflydelse for visse kræftsygdomme og mindre for andre. Vi ser dette ved at antage separate genetiske og miljømæssige kilder til variation i risiko for kræftsygdom for så at estimere disse kilders betydning ud fra observationer i MZ og DZ par [10, 12].

I **Figur 2** ses kurver for kumulativ incidens af lungekræft iblandt rygere for godt 72.000 nordiske tvillinger med gentagne spørgeskemasvar om rygevaner (og andre livsstilsfaktorer) [13]. Risiko for at få en lungekræftdiagnose før det fyldte 80 år var under 1% i gruppen, som aldrig havde røget, 2% i den gruppe, som var tidligere rygere, imens den var 6% i gruppen af nuværende rygere. Som vist i Figur 1 ræsonneres det, at familiære effekter, specielt de genetiske, påvirker risikoen for en lungekræftdiagnose. Livstidsrisikoen ses af Figur 2 til at være knap 20%, hvis MZ medtvilling er ryger og har fået diagnosen.

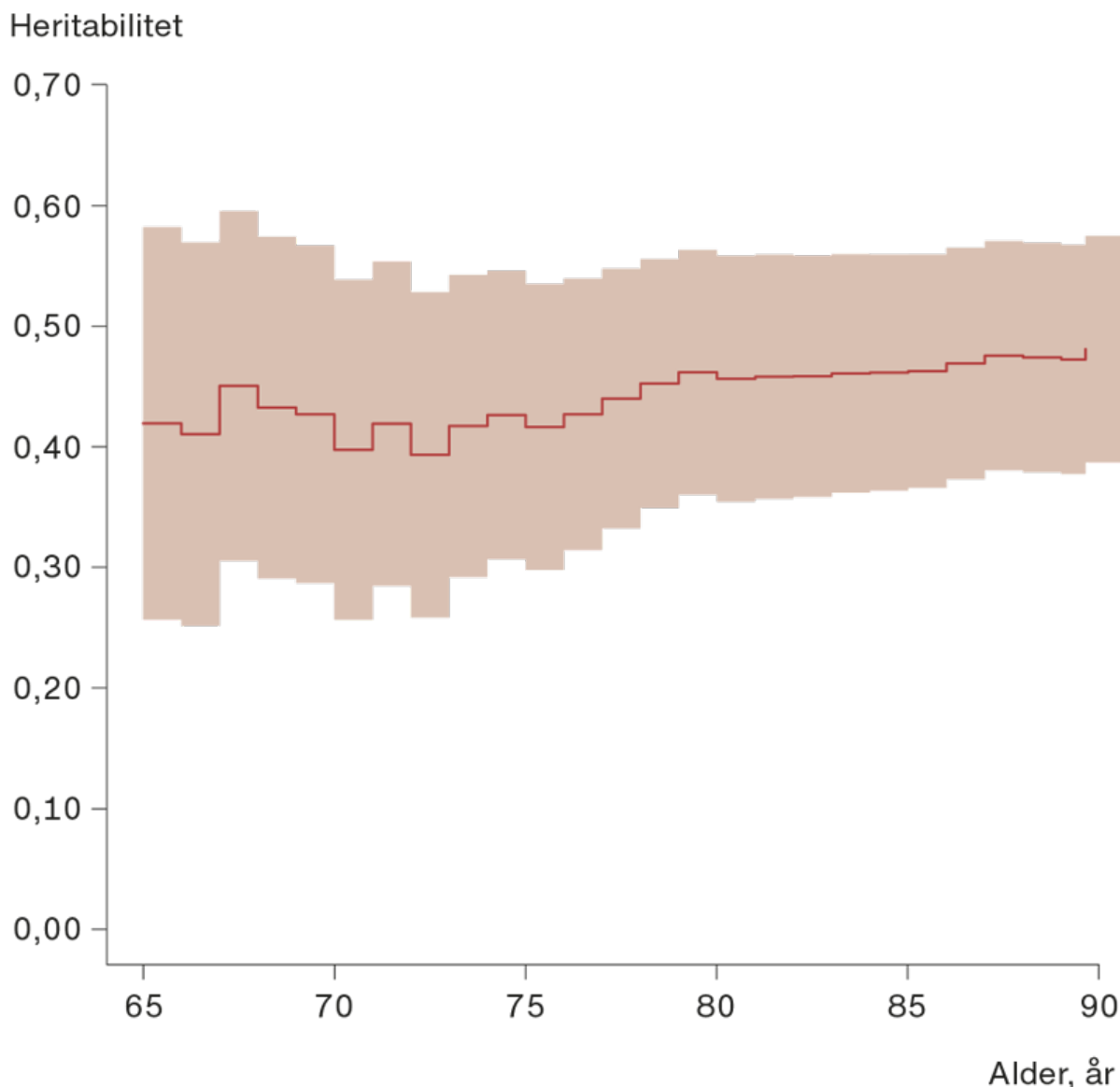
**FIGUR 2** Familiær risiko for lungekræft blandt vedvarende rygere: Der indikeres familiære effekter, da risikoen, hvis DZ medtvilling har udfaldet (blå kurve), er forøget i forhold til den kumulative incidens (grøn kurve). Specielt familiære genetiske effekter forventes, da der er en yderligere forøget risiko, hvis MZ medtvilling har fået diagnosen tidligere (rød kurve) [13].



DZ = dizygot; KI = konfidens-interval; MZ = monozygot.

I **Figur 3** vises den for nordiske tvillinger estimerede genetiske variation i risiko blandt vedvarende rygere for at få en lungekræftdiagnose i alderdommen i forhold til den totale variation i denne risiko. Dette er et mål for arvelighed og benævnes heritabilitet af risiko. Kurven i **Figur 3** peger på en betydelig heritabilitet (over 40%) i alderdommen. Den er baseret på optælling af hændelser hos MZ og DZ par over en lang årrække. Det essentielt afgørende for forskeren er kendskab til, om hændelser optræder og hvornår – hvem de optræder for, ses ikke. Tvillingerne giver os evidens for, om der vil eksistere genetiske og epigenetiske varianter, som er medvirkende årsager til denne sygdom. En sådan viden er fundamentalt afgørende i søgen efter forståelse og mulig forebyggelse og behandling.

**FIGUR 3** Heritabilitet (95% konfidens-interval) af risiko for lungekræft blandt vedvarende rygere [13].



Den biometriske modellering anslår, at variationen i risiko iblandt rygere, der skyldes genetisk variation, er betydelig og aftager ikke med alderen (Figur 3). Så betydningen over tid af gener og miljø kvantificeres og må derefter kvalificeres. Den genetiske påvirkning relateres i flere studier til at have en sammenhæng med rygevaner, hvilket understøttes i genetiske fund. Den stærkeste kobling til lungekræft ses i varianter af *CHRNA5*, hvor den identificerede variant, *D398N*, ændrer aktiviteten af nikotinreceptorfunktionen med øget risiko for nikotinafhængighed, øget tobakskonsumering og højere kotininniveauer. De, som har varianten, vil således have en øget risiko for kræft igennem øget trang – ellers ikke. Varianten vil således blot bidrage til heritabiliteten af lungekræftisiko hos rygere [14].

Miljømæssige effekters betydning for variation i risiko for individer bliver på tilsvarende vis kvantificeret og

giver et fingerpeg om, hvor vi skal lede efter årsag. Her bidrager tvillingestudier yderligere med indsigt i, om årsag til variation skal findes iblandt miljøeffekter fælles for individer eller snarere iblandt individuelle eksponeringer. Tanken om, at studier af familier kan give denne indsigt, og navnlig hvorledes det analytisk gribes an, blev oprindeligt formuleret af *R.A. Fisher*, genetiker og statistiker, i to banebrydende artikler udgivet i 1918. Denne tilgang, kaldet biometrisk modellering, danner i dag også grundlag for studier af familiære effekter, f.eks. i »omics«-studier. Der er talrige eksempler, hvor biometrien for tvillinger fører til afgørende indsigt i kausale mekanismer – også hvor den klassiske modellering må udvides. I forståelsen af f.eks. visse børneleukæmiens oprindelse og latenstid har det haft stor betydning, at genetisk klonale ændringer i tvillingers tidlige udvikling kan overføres til medtvillingen via anastomose i fælles placenta og kan afstedkomme hæmatologisk kræftsygdom hos begge senere i opvæksten [15]. Sidstnævnte forudsat af udløsende faktorer, som søges identificeret.

## DET MATCHEDE TVILLINGEDESIGN

Som vi nu skal se i et perspektiv for studier baseret på tvillingedata får det betydning, at *Fisher* ikke ser samtidens lungekræftsincidens, der har rygning per se som årsag, men formulerer en teori, hvor gener er den grundlæggende årsag – dette udtryk i sætningen »correlation is not causation« [16]. Det randomiserede studiedesign introduceret af *Fisher* i 1935 er naturligvis udelukket i forbindelse med biasreduktion og konfunder-effektkontrol i en afklaring af rygning som årsag til kræft. For bedste evidens foreslår *Fisher* det matchede tvillingedesign som empirisk grundlag [17]. Dette blev anvendt senest i 2017 – længe efter nogen skulle have empirisk grundlag for tvivl om rygning som risikofaktor, hvor det foreslåede studiedesign gennemførtes på data fra de nordiske tvillinger. Studiet er med det største materiale nogensinde, dvs. med eksponeringsoplysninger, opfølgningstid og hændelser [13], og viser, hvorfor studier med tvillinger giver enestående ny viden. Her ses, at for MZ par, der er diskordante for lungecancer og diskordante for eksponering, vil det langt hyppigere være rygeren i parret, som får kræft, end ikkerygeren. Der ses en direkte effekt af rygning, et hazard-ratio-estimat på omtrent fem, og som således antages kontrolleret for genetiske effekter og fælles miljøeffekter. Der vil være en række antagelser forbundet med dette studiedesign, vigtigst vedrørende konfundere, som ikke er delte inden for par. Det viser sig, at sammenhængen også træder tydeligt frem for diskordante DZ par, og der fortælles langt mere. For det første ses, at andre typer af kræft træder frem, og disse kan med rimelighed betegnes som tobaksrelaterede kræftformer [18]. Yderligere findes, at der ikke er grundlag for at lede efter gener, som kan indgå i en statistisk interaktion med eksponeringen rygning, en såkaldt genrygningsinteraktion for lungekræft. En konsekvens kunne være, at nogle rygere ville være særligt beskyttede genetisk set. De nordiske tvillingestudier viser her, at intet tyder på eksistensen af en sådan interaktion [13]. Dette bekræftes i tilfældet for et enkelt »kandidatgen« i [19] og er generelt vanskeligt at udlede.

## KAN STUDIER AF KRÆFT MED TVILLINGER FORTSÆTTE?

Det matchede tvillingedesign kan således tilvejebringe viden med særlig evidens, som ellers ville være vanskelig for ikke at sige umulig at opnå. Et nyligt opstartet og igangværende studie fra Syddansk Universitet har til formål at undersøge tatoveringseksponering og risiko for hæmatologisk kræftsygdom. Da tatoveringsblækrester transporteres ind i lymfesystemet [20], er det nærliggende at spørge, hvilken indflydelse de kan have. Forekomsten af hæmatologiske kræftsygdomme har været tiltagende i de forgangne årtier [21], men årsagerne er langtfra udredt. Studier af netop tvillinger peger på, at der skal ledes blandt overvejende ydre miljømæssige faktorer [5]. Kan blækrester ophobet i lymfeknuder fremkalde hæmatologisk kræftsygdom? Der vil naturligvis være mistanke til de karcinogene blæktyper, som er anvendt igennem tiden [22, 23], men en mere omfattende hypotese indbefatter immunsystemsrelaterede processer, som det kendes fra andre studier af hæmatologiske

kræftsygdomme (f.eks. [24, 25]). Bidrag fra mere end 6.000 tvillinger med oplysninger om eksponering og udfald kan forhåbentlig gøre os klogere på dette spørgsmål af vidtgående relevans.

Et ligeledes igangværende studie søger at forstå de underliggende mekanismer, der bevirker, at kvinder klarer sig bedre end mænd med hensyn til langt de fleste kræftsygdomme. Det vil sige, at for kræftsygdomme, som både optræder hos mænd og kvinder, har sidstnævnte lavere incidens for samme alder. Findes der en »kønsmorfi« særligt for disse kræftsygdomme, som rækker ud over den for enhver alder bedre overlevelse hos kvinder? De tvekønnede tvillingepar er særligt informative til dette formål og kan potentielt give os ny viden til gavn for forebyggelsen af kræftsygdomme.

De nordiske tvillingekohorter indgår også i studiet af fælles kilder til variation i multiple kræftsygdomme. Her søges der indsigt i, hvilke fælles underliggende årsager der til hvilke tidspunkter deles imellem kræftsygdomme. Tvillingekohorterne muliggør en sådan indsigt. Variation og kovariation af multiple udfald af forskellig type studeres i en forenet biometrisk tilgang, der bygger på essentielle bidrag på tværs af flere videnskaber [26].

Vi vil fortsat have brug for familiestudier af kilder til variation i kræft og for at studere eksponering-kræft-sammenhænge i højvidente design. I et igangværende finsk og dansk studie af brystkræft ledes der iblandt epigenetiske årsager, dvs. faktorer, som regulerer DNA-transkription, og som ændrer sig med alderen som følge af bl.a. miljøeksponeringer og livsstilsfaktorer. Tvillingerne indikerer her en kilde til variation og styrker dermed, at der skal ledes iblandt disse faktorer, som er dysregulerede for mange kræftformer. Konkret identifikation af de epigenetiske lokationer for mulig forebyggelse og behandling tilgås i studiet ved det matchede tvillingedesign forenet med »mendelsk randomisering« for styrkelse af evidens.

Denne liste af studier vil forventeligt kunne fortsættes fremover og bidrage til forbedring af viden om kræftsygdomme.

**Korrespondance** *Jacob von Bornemann Hjelmberg*. E-mail: [jhjelmborg@health.sdu.dk](mailto:jhjelmborg@health.sdu.dk)

**Antaget** 4. januar 2024

**Publiceret på** [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk) 22. januar 2024

**Interessekonflikter** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk)

**Taksigelser** Denne artikel er skrevet til minde om *Niels Vilstrup Holm* (14.11.1949–28.12.2022). Det Danske Tvillingeregister blev i 1971 flyttet til Odense Universitet (nu SDU) af lægerne *B. Harvald* og *M. Hauge*. *Niels* var med fra begyndelsen og har været en gennemgående person i registeret. Et 50-årsjubelæum kunne fejres for *Niels* i efteråret 2021 [27, 28].

Der rettes en stor tak til Dansk Center for Tvillingeforskning på Syddansk Universitet, til det nordiske studie af kræft med tvillinger, »The NorTwinCan Study«, og de nordiske tvillinge- og cancerregistre beskrevet i [1] samt AgeCare – Academy of Geriatric Cancer Research på Odense Universitetshospital og SDU.

**Referencer** findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk)

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2024;186:V11230732

**Doi:** 10.61409/V11230732

**Open Access** under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

## SUMMARY

### Twin studies on cancer

Jacob von Bornemann Hjelmberg & Signe Bedsted Clemmensen

Ugeskr Læger 2024;186:V11230732

Studies on cancer loci by use of twin data reveal sources of variation in risk. The Nordic twin and cancer registries contain the largest cohort of population representative twins ever studied with more than median 40 years of follow-up. This article considers findings that show influences on familial risk and demonstrates the strengths of the matched case co-twin design for unraveling important risk factors of cancers. Studies using twin data will expectedly continue to provide insights into cancer epidemiology and genetics for the benefit of prevention and treatment.

## REFERENCER

1. Harris JR, Hjelmborg J, Adami HO et al. The Nordic Twin Study on Cancer – NorTwinCan. *Twin Res Hum Genet.* 2019;22(6):817-823.
2. Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR et al. Familial risk and heritability of cancer among twins in Nordic countries. *JAMA.* 2016;315(1):68-76.
3. Harvald B, Hauge M. Heredity of cancer elucidated by a study of unselected twins. *JAMA.* 1963;186:749-53.
4. Hjelmborg JB, Scheike T, Holst K et al. The heritability of prostate cancer in the Nordic Twin Study of Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(11):2303-10.
5. Clemmensen SB, Harris JR, Mengel-From J et al. Familial risk and heritability of hematologic malignancies in the nordic twin study of cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(12):3023.
6. Möller S, Mucci LA, Harris JR et al. The heritability of breast cancer among women in the Nordic Twin Study of Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(1):145-50.
7. Hjelmborg J, Korhonen T, Holst K et al. Lung cancer, genetic predisposition and smoking: the Nordic Twin Study of Cancer. *Thorax.* 2017;72(11):1021-1027.
8. Graff RE, Möller S, Passarelli MN et al. Familial risk and heritability of colorectal cancer in the Nordic Twin Study of Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(8):1256-1264.
9. Skytthe A, Harris JR, Czene K et al. Cancer incidence and mortality in 260,000 Nordic twins with 30,000 prospective cancers. *Twin Res Hum Genet.* 2019;22(2):99-107.
10. Scheike TH, Holst KK, Hjelmborg JB. Estimating twin concordance for bivariate competing risks twin data. *Stat Med.* 2014;33(7):1193-204.
11. Scheike TH, Hjelmborg JB, Holst KK. Estimating twin pair concordance for age of onset. *Behav Genet.* 2015;45(5):573-80.
12. Holst KK, Scheike TH, Hjelmborg JB. The liability threshold model for censored twin data. *Computational Statistics & Data Analysis.* 2016;93:324-35.
13. Hjelmborg J, Korhonen T, Holst K et al. Lung cancer, genetic predisposition and smoking: the Nordic Twin Study of Cancer. *Thorax.* 2017;72(11):1021-1027.
14. Kaprio J, Brandt I, Harris JR, Hjelmborg JB. Hvordan røyking påvirker den genetiske disposisjonen for lungekreft: resultater fra Nordic Twin Study of Cancer (NorTwinCan). *Best Practice Nordic.* 2019;feb.
15. Ford AM, Pombo-de-Oliveira MS, McCarthy KP et al. Monoclonal origin of concordant T-cell malignancy in identical twins. *Blood.* 1997;89(1):281-5.
16. Fisher R. Cigarettes, cancer, and statistics. *Centennial Review.* 1958;2:151-166.
17. Fisher RA. Cancer and smoking. *Nature.* 1958;182(4635):596.
18. Korhonen T, Hjelmborg J, Harris JR et al. Cancer in twin pairs discordant for smoking: the Nordic Twin Study of Cancer. *Int J Cancer.* 2022;151(1):33-43.
19. VanderWeele TJ, Asomaning K, Tchetgen Tchetgen EJ et al. Genetic variants on 15q25.1, smoking, and lung cancer: an assessment of mediation and interaction. *Am J Epidemiol.* 2012;175(10):1013-20. doi: 10.1093/aje/kwr467.
20. Lehner K, Santarelli F, Vasold R et al. Black tattoos entail substantial uptake of genotoxic polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) in human skin and regional lymph nodes. *PLoS One.* 2014;9(3):e92787.
21. NORDCAN. Malignant hematopoietic diseases, data version 9.3-02.10.2023. [https://nordcan.iarc.fr/en/dataviz/trends?cancers=430&populations=208\\_246\\_578\\_752&key=cum\\_risk&sexes=0&age\\_end=16](https://nordcan.iarc.fr/en/dataviz/trends?cancers=430&populations=208_246_578_752&key=cum_risk&sexes=0&age_end=16) (8. jan 2024).



22. Husain M, Kyjovska ZO, Bourdon-Lacombe J et al. Carbon black nanoparticles induce biphasic gene expression changes associated with inflammatory responses in the lungs of C57BL/6 mice following a single intratracheal instillation. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2015;289(3):573-88.
23. Laux P, Tralau T, Tentschert J et al. A medical-toxicological view of tattooing. *Lancet.* 2016;387(10016):395-402.
24. Hölmich LR, Hamilton-Dutoit SJ, d'Amore FA. Brystimplantatassocieret anaplastisk storcellet lymfom. *Ugeskr Læger.* 2021;183:V04210341.
25. Hjalgrim H. On the aetiology of Hodgkin lymphoma. *Dan Med J.* 2012;59(7):B4485.
26. Bonat WH, Hjelmborg JVB. Multivariate generalized linear models for twin and family data. *Behav Genet.* 2022;52(2):123-140.
27. Jensen NV, Hansen S, Dahlrot RH et al. Mindeord for Niels Vilstrup Holm 14.11.1949-28.12.2022, 2023. <https://ugeskriftet.dk/kolleganyt/niels-vilstrup-holm-0> (8. jan 2024).
28. Green A, Christensen K, Hjelmborg JVB et al. Mindeord for Niels Vilstrup Holm 14.11.1949-28.12.2022, 2023. <https://ugeskriftet.dk/kolleganyt/niels-vilstrup-holm> (8. jan 2024).