

# Kvinder og lungekræft – epidemiologi, rygning og biologi

Barbara Malene B. Fischer, Charlotte Elberling, Halla Skuladottir, Trine Jakobi Nøttrup, Charlotte Christensen & Helle Pappot

I mange år har lungekræft været anset for at være en sygdom, der primært ramte mænd, men siden 1960'erne har forekomsten af lungekræft blandt danske kvinder været stigende og er nu på knap 50 pr. 100.000 indbyggere. Dette er blandt de højeste forekomster af lungekræft blandt kvinder i Europa. Den primære årsag til lungekræft er rygning; det er imidlertid kontroversielt, om kvinder er mere følsomme end mænd over for tobakkens karcinogene virkninger. Med denne artikel vil vi give et kort overblik over lungekræftepidemiologi, kvinders rygevaner og mulige biologiske forklaringer på en øget følsomhed for tobak hos kvinder.

## Epidemiologi

Lungekræft er, fraset hudkræft, den hyppigst forekommende maligne sygdom hos mænd i Danmark. Hos kvinder er brystkræft fortsat hyppigst efterfulgt af lungekræft. I Danmark blev der i 1999 diagnosticeret 1.975 mænd og 1.515 kvinder med lungekræft. I **Fig. 1** vises den aldersjusterede incidensrate af lungekræft for henholdsvis mænd og kvinder for perioden 1943-1997 i forhold til andelen af rygere i populationen [1]. Forekomsten af lungekræft blandt mænd kulminerede i starten af 1980'erne, hvorefter der indtrådte et betydeligt fald. Hos kvinder steg incidensen fortsat siden 1960 med en jævn tilvækst på ca. 4% pr. år. **Fig. 1** illustrerer, hvordan ændringer i danskernes rygevaner afspejles i incidensen af lungekræft 20-30 år senere. I flere casekontrolstudier har man vist, at kvinder er mere udsatte for at få lungekræft end mænd, under forudsætning af samme tobaksforbrug. Dette har dog ikke kunnet eftervises i et prospektivt studie [2].

Incidenskurverne kan forlænges med en prognose om, hvordan udviklingen vil være i fremtiden. Prognosen er baseret på den nuværende kræftrate hos folk i 40-50-års-alderen. I den alder er livsstilsfaktorer som rygning og erhverv vel-etablerede, og kræftrater i den aldersperiode vil blive båret videre til ældre aldersgrupper i fremtiden. Lungekræftraten vil derfor fortsætte med at falde hos mænd, men vil stige hos kvinder, således at de to kurver vil krydse omkring 2010. Endvidere vil en stigende andel af lungekræfttilfældene blive diagnosticeret hos eksrygere.

## Ryging

Ryging har hidtil været mere udbredt blandt mænd end blandt kvinder, og primært mænd har været storrygere, disse

forskelle er ved at udlignes. Et mindre og lejlighedsvist forbrug blandt en stor del af befolkningen ændres i disse år, så en mindre del af befolkningen ryger dagligt og er storrygere. Tobaksforbruget er faldet med ca. 30% fra 1970 til 1997, i samme tidsrum er andelen af rygere i befolkningen næsten halveret. Fra at være de mest rygende i Europa er andelen af danske kvinder, der ryger, nu faldet væsentligt. Imidlertid er andelen af storrygere blandt kvinder næsten konstant, og antallet af unge rygere (15-årige) har været næsten konstant i 20 år, med flest rygere blandt pigerne. Desuden er tidlig rygedebut vist at være forbundet med en øget rygeafhængighed [3].

Adenokarcinomer er den hyppigste histologiske lungekræfttype blandt kvinder, især blandt yngre kvinder. Frekvensen af adenokarcinomer i forhold til de øvrige histologiske typer er steget i de seneste 15 år [4]. Rygning viser dosis-respons-relation med de vigtigste histologiske lungekræfttyper, men styrken af denne sammenhæng synes at være svagere for adenokarcinom, hvorfor andre faktorer kunne have betydning. Den stigende frekvens af adenokarcinomer er blevet koblet sammen med lanceringen af light- og filtercigaretter. Kvinder ryger i højere grad disse cigaretter med mindre nikotin og tjæreindhold, et forhold der kan have betydning for den histologiske fordeling af og risiko for lungekræft. Rygeren kompenserer for den mindre nikotindosis pr. sug ved at ryge mere intenst [5], herved stiger temperaturen, og dannelsen af skadelige DNA-addukter øges (se nedenfor) [6]. Endvidere vil den dybere inhalation være med til at sprede de skadelige partikler perifert i lungerne med adenokarcinomer til følge snarere end f.eks. planocellulære karcinomer.

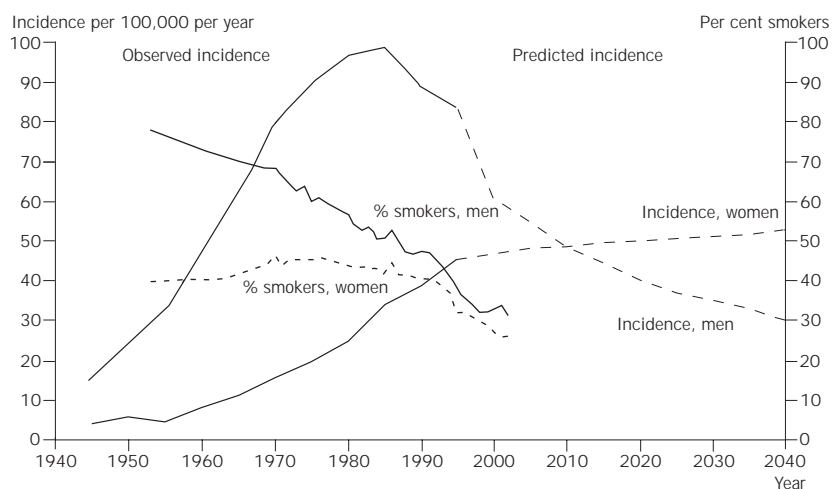
## Biologi

Flere molekylærbiologiske forhold synes at gøre kvinder mere følsomme for tobak, vi vil kort skitsere en række af disse. Der er hovedsageligt tale om nyere undersøgelser, hvis resultater ikke alle er efterprøvede.

Polycykliske aromatiske hydrokarboner (PAH) og tobaks-specifikke nitrosaminer menes at være de vigtigste karcinogener ved rygning. De udøver bl.a. deres effekt ved at danne kovalente forbindelser mellem DNA og det aktiverede karcinogen, DNA-addukter. Sammenhæng mellem niveauet af DNA-addukter og risiko for lungekræft er beskrevet, og sammenfald mellem højt addukterniveau og udvikling af lungekræft efter et mindre forbrug af tobak er set. Herudover er

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Fig. 1. Observed (1943-1997, whole lines) and predicted (1997-2040, broken lines) age-adjusted incidence of lung cancer as well as smoking prevalence in the Danish population.



DNA-addukter-niveauet fundet at være signifikant højere hos rygende kvinder end hos rygende mænd [7].

Kønshormoners betydning for tumorudvikling er fremhævet i adskillige case-kontrol-studier, men fundene er inkonsistente. Hos 180 kvinder med pulmonalt adenokarcinom fandt man, at kombinationen af østrogensubstitutionsbehandling (ERT) og rygning var sammenfaldende med øget risiko for lungekræft, hvorimod ERT alene ikke øgede risikoen. Derimod var der i et nyere studie af 811 kvinder en formindsket risiko for lungekræft (forskellige histologiske typer) ved brug af både ERT og oral antikonception [8]. Rygning rapporteres at have en vis antiøstrogeneffekt, og rygere går i menopause 1-2 år tidligere end ikkerygere. Østrogenreceptorer (ER) er påvist i både normale fibroblaster i lungevæv og i bronkiale epitelceller samt i dyrkede ikkesmåcellede lungekræftceller, især adenokarcinomer. I flere studier har man vist en tendens til, at lungetumorer fra kvinder hyppigere indeholder såvel ER som progesteronreceptor. I in vivo-studier har man vist en øget vækstrate af ikkesmåcellede tumorer dyrket på mus ved betaestradiolstimulation og væksthæmning ved antiøstrogenbehandling [9]. Virkningsmekanismen for østrogen er ukendt, men en direkte karcinogen effekt kan tænkes, idet rygning medfører ændringer i den normale østrogenomsætning blandt andet via CYP1A1 og CYP 1B1 (se nedenfor).

Cytochrom P-450 enzymer er involveret i aktiveringen af genotoksiske komponenter i cigaretrøgen. CYP1A1, hvis expression induceres af PAH og andre halogenerede hydrokarboner er set signifikant forhøjet i ikketumorvæv fra rygende kvinder med lungekræft i forhold til hos mænd. Denne øgning i CYP1A1-niveau synes at være sammenfaldende med forhøjet niveau af DNA-addukter, som igen er fundet relateret til antal pakkeår [10]. CYP1A1 er i øvrigt sammen med CYP1B1 årsag til estradiolomdannelsen til katekole østrogen/estroner, som menes at være karcinogene.

Andre biologiske kønsforskelle, som kan medføre øget sårbarhed over for tobak blandt kvinder:

1. *DNA repair capacity* (DRC) er af betydning for niveauet af DNA-addukter. Der er i flere studier vist en signifikant lavere DRC og dermed højere DNA-addukterniveau hos kvinder med lungekræft end hos mænd med samme diagnose.
2. *Gastrin-releasing peptide receptor* (GRPR) er formodentlig en vækstfaktor ved lungekræft. Genet herfor findes på X-kromosomet, mRNA findes i bronkier og lungevæv og ses oftere hos kvindelige end hos mandlige ikkerygere og efter relativ mindre tobaksekspostion hos kvinder end hos mænd.
3. p53 (et tumorsuppressorgen) er hyppigere muteret ved lungekræft hos rygere end hos ikkerygere. Hyppigheden af mutationer i p53 er fundet at være højere hos kvindelige end hos mandlige rygere og korrelation mellem mutation og addukterdannelse er beskrevet [7].

### Perspektiver

Andelen af danske kvinder, der ryger, er nu for nedadgående, men de næste mange år vil man observere en fortsat stigning i antallet af kvinder med lungekræft. Ligeledes vil en stigende andel blive diagnosticeret blandt eksrygere. Hvorvidt kvinder er mere følsomme for tobakkens karcinogene virkninger end mænd er fortsat kontroversielt, men såvel epidemiologiske som biologiske data tyder på, at dette kan være tilfældet. Det er derfor vigtigt både at have fokus på tidlig opsporing af lungekræft, og at gøre konstante tiltag rettet mod de forhold, som får befolkningen og måske især kvinder til at ryge.

Korrespondance: Barbara Malene B. Fischer, Klinik for Klinisk Fysiologi, Nuklearmedicin og PET, H:S Rigshospitalet, Afsnit 4011, DK-2100 København Ø.

E-mail: malene.fischer@rh.dk  
Antaget den 21. oktober 2003.  
H:S Rigshospitalet, Finsen Centret, Onkologisk Klinik.

Ovenstående artikel bygger på en større litteraturgenngang end litteraturlistens ti numre. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

## Litteratur

1. Sundhedsstyrelsen. Cancer incidens i Danmark 1999. København: Sundhedsstyrelsen, 2003.
2. Prescott E. Tobacco-related diseases: the role of gender. Dan Med Bull 2000;47:115-31.
3. Osler M, Prescott E. Psychosocial, behavioural, and health determinants of successful smoking cessation: a longitudinal study of Danish adults. Tob Control 1998;7:262-7.
4. Skuladottir H, Olsen JH, Hirsch FR. Incidence of lung cancer in Denmark: historical and actual status. Lung Cancer 2000;27:107-18.
5. Augustine A, Harris RE, Wynder EL. Compensation as a risk factor for lung cancer in smokers who switch from nonfilter to filter cigarettes. Am J Pub Health 1989;79:188-91.
6. Shields PG. Molecular epidemiology of smoking and lung cancer. Oncogenes 2002;21:6870-6.
7. Haugen A. Women who smoke: are women more susceptible to tobacco-induced lung cancer? Carcinogenesis 2002;23:227-9.
8. Kreuzer M, Gerken M, Heinrich J et al. Hormonal factors and risk of lung cancer among women? Int J Epidemiol 2003; 32:263-71.
9. Stabile LP, Autumn L, Davis G et al. Human non-small cell lung tumors and cells derived from normal lung express both estrogen receptor alpha and beta and show biological response to estrogen. Cancer Research 2002;62:2141-50.
10. Mollerup S, Ryberg D, Hewer A et al. Sex differences in lung CYP1A1 expression and DNA adduct levels among lung cancer patients. Cancer Research 1999;59:3317-20.

# Antikolinergika til behandling af overaktiv blære

## En omkostningstung behandling med tvivlsom klinisk effekt?

Lars Alling Møller & Gunnar Lose

Pludselig tvingende vandladningstrang (*urgency*) ofte i kombination med hyppig vandladning (*frequency*) og hyppig natlig vandladning (nocturia), eventuelt også i kombination med ufrivillig lækage ledsaget eller umiddelbart forudgået af *urgency* (*urge*-inkontinens), betegnes overaktiv blære-syndrom [1]. En ud af seks kvinder over 18 år har overaktiv blære, og prævalensen øges med alderen [2]. Livskvaliteten er negativt påvirket hos mange mænd og kvinder med overaktiv blære uanset type [3]. Hovedelementerne i behandlingen er blæretøring og medicin. Værdien af blæretøring er dog kontroversiel [4]. Medicinsk behandling omfatter først og fremmest antikolinergika af typen antimuscarinica, som virker på blæren ved at hæmme de parasympatiske nervebaner til detrusor. Bivirkningerne er mundtørhed, obstipation, eventuelt hovedpine, kvalme og øget intraokulært tryk. Selv om behandlingen i dag er godkendt af sundhedsmyndighederne i mange lande, og selv om antimuscarinica i vidt omfang har vundet indpas i behandling af inkontinens, er den kliniske effekt af behandlingen fortsat usikker. Peter Herbison et al publicerede i april 2003 en artikel, som sammenfattede resultaterne af de hidtidige randomiserede undersøgelser af værdien af antimuscarinica over for placebo [5]. Eftersom brugen af antimuscarinica i dag anses for et væsentligt medicinsk behandlingstilbud til en stor gruppe patienter, har vi fundet det af interesse af referere undersøgelsen i Ugeskrift for Læger.

Forfatterne identificerede alle relevante undersøgelser frem til januar 2002 i et register oprettet af Cochrane Incontinence Group. Toogtredive af 64 mulige undersøgelser svarende til 6.800 deltagere fandtes egnet til at indgå i analysen. De undersøgte antimuscarinica omfattede tolterodin, oxybutynin, trospium, propiverin, emepronium og propanthelin. De primære

effekt mål var patientens opfattelse af behandlingseffekten (symptomophør eller -lindring), antallet af inkontinensepisoder og antallet af vandladninger. De sekundære effekt mål var en række urodynamiske variable (*first sensation*, cystometrisk blærekapacitet og residualurinvolumen) samt bivirkninger som mundtørhed. Forfatterne inkluderede tillige økonomiske effekt mål og mål for livskvalitet, men fandt, at disse variable var ufuldstændigt belyst.

Andelen af kvinder med symptomophør eller -lindring var signifikant større i den aktive gruppe (RR=1,41; 95% konfidensinterval (CI)=1,29-1,54). Den gennemsnitlige forskel på antallet af inkontinensepisoder og antallet af vandladninger var ligeledes signifikant lavere i den aktivt behandlede gruppe (0,6; 95% CI=0,4-0,8) respektive (0,6; 95% CI=0,4-0,8) (Fig. 1). Forekomsten af mundtørhed var til gengæld signifikant højere blandt deltagere behandlet med antimuscarinica (2,5; 95% CI=2,24-2,92). Antimuscarinica var desuden associeret med en signifikant større maksimal cystometrisk blærekapacitet (54 ml; 95% CI=43-66 ml) samt et signifikant større residualurinvolumen (4 ml; 95% CI=1-7 ml).

På den ene side kan man generelt konstatere en signifikant positiv effekt af behandlingen med antimuscarinica. På den anden side kan man betvivle den kliniske effekt af de små forskelle i effekt, som dokumenteres i metaanalysen: en relativ reduktion i antallet af inkontinensepisoder på 0,6 og en tilsvarende reduktion i antallet af vandladninger forekommer at være et endog meget beskedent resultat, når man tager de økonomiske udgifter ved behandlingen i betragtning. Dette er tillige en opfattelse, som efter vores opfattelse deles af mange klinikere, som behandler kvinder med overaktiv blære.

Alt i alt belyser metaanalysen en række interessante aspek-