

Lungenkrebs bei Frauen

Tendenzen und Risikofaktoren

Lungenkrebs ist in der Schweiz die aktuell zweithäufigste, in den USA bereits die häufigste Krebstodesursache bei Frauen und dort für so viele Todesfälle wie Brustkrebs und gynäkologische Tumoren zusammen verantwortlich (1, 2). Bei Frauen steigt das Risiko infolge des immer früheren und häufigeren Einstiegs in die «Raucherkarriere». Neue Untersuchungen haben zudem ergeben, dass geschlechtsspezifische biologische Faktoren, darunter auch der Östrogen-einfluss, die Tumorgenese vor allem bei den Adenokarzinomen fördern könnten. Die alarmierenden Zahlen waren Diskussionsstoff an der Nationalen Tabakpräventionskonferenz der Krebsliga Schweiz im Dezember 2004.

BÄRBEL HIRRLÉ

85 bis 90 Prozent der Todesfälle durch Lungenkrebs sind durch Tabakkonsum bedingt. Neue Untersuchungen zeigen, dass nicht nur gewohnheitsmässiges aktives Rauchen massgeblich ist, sondern auch langjähriges Passivrauchen bei Exposition zu Hause respektive am Arbeitsplatz mitverantwortlich sein kann (2, 3, 5). Bei Männern ist die Lungenkrebsinzidenz und -mortalität zwar insgesamt wesentlich höher als bei Frauen, sie hat sich aber seit Ende der Achtzigerjahre in ganz Europa abgeschwächt und ist dann kontinuierlich gesunken. Bei Frauen dagegen steigen Inzidenz und Mortalität nach wie vor an (1). Frauen reagieren sehr wahrscheinlich empfindlicher als Männer auf die karzinogenen Wirkungen des Nikotins: Wie jetzt bekannt wurde, bestehen geschlechtsspezifische Unterschiede in der Zellbiologie des Lungenkrebses, wobei der auch im Lungengewebe neu entdeckte Östrogenrezeptor β eine Rolle spielt.

Inzidenz und Mortalität in den USA, in Europa und der Schweiz

Zwischen 1930 und 1997 hat sich die Mortalitätsrate des Lungenkrebses bei Frauen in den USA versechsfacht, bedingt durch die stark zunehmende Zahl der Raucherinnen seit Mitte des Jahrhunderts (2). Seit 1987 übersteigt dort die Rate der Todesursache Lungenkrebs bei Frauen (aktuell ca. 35/100 000) jene des Mammakarzinoms (ca. 23/100 000), mit weiter steigender Tendenz (2).

Trotz der verbreiteten Botschaften über hohe Gesundheitsrisiken und erster Präventionserfolge in ein-

zelnen US-Bundesländern (Massachusetts, Kalifornien) raucht ein Viertel der amerikanischen Frauen weiter. Vor allem junge Frauen und jugendliche Mädchen werden gegenwärtig zunehmend nikotinabhängig; was in breitem Ausmass gravierende kardiovaskuläre und kanzerogene Langzeitschäden in den nächsten Jahrzehnten erwarten lässt, wenn Präventionsmassnahmen nicht greifen. In einer Befragung im Jahr 2000 gaben 30 Prozent der älteren Schüler von High Schools an, in den vergangenen 30 Tagen geraucht zu haben (Johnston, L.D. et al., 2001 [2]). In den USA wurde 2003 bei rund 80 100 Frauen Lungenkrebs diagnostiziert, 68 800 Frauen starben dort an der Krankheit.

In einigen europäischen Ländern und Regionen sind die Lungenkrebsraten bei Frauen vergleichbar mit denjenigen in den USA: Hierzu gehören Schottland, Dänemark, Island, Ungarn, England, Wales sowie Irland. Bei Frauen in Osteuropa (vor allem Ungarn und Polen) und in den Mittelmeerländern, wo die Rate insgesamt noch deutlich niedriger liegt, zeichnet sich in den letzten Jahren ein sehr steiler Anstieg ab, was darauf zurückzuführen ist, dass in diesen Ländern Frauen in der Mehrzahl erst in den Siebzigerjahren gewohnheitsmässig zu rauchen begannen.

Während bezüglich der Mortalitätsrate bei Männern seit 1980 in den meisten Ländern Europas und in den USA ein kontinuierlicher Abfall auffällt (Ausnahme Portugal und Rumänien), steigt die Kurve bei den Frauen kontinuierlich (3): Bei unter 54-jährigen Frauen nahm die Lungenkrebsmortalität in den letz-

ten zehn Jahren um 36 Prozent (alle Altersstufen: 17%) zu (3). Extrem hoch ist die Mortalitätsziffer bei Frauen in Dänemark, Island, Irland und Grossbritannien mit 25 bis 40/100 000 Einwohner; in den meisten anderen grossen Ländern Europas (Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien) liegt sie bei 10/100 000 Einwohner (3).

In der Schweiz erkranken gegenwärtig mehr Frauen als jemals zuvor an Lungenkrebs, selbst wenn die Zahlen bei weitem nicht an die der USA und die der Männer reichen. Hierzulande trifft es insgesamt jährlich zirka 3200 Männer und Frauen, was einer Lungenkrebsrate von 45/100 000 Einwohner entspricht. Jede vierte Erkrankung betrifft Frauen, mit steigender Tendenz, während die Rate bei den Männern leicht rückläufig ist (1, 4). Im Jahr 2000 beispielsweise erkrankten in der Schweiz etwa 2700 Männer und 750 Frauen an Lungenkrebs, 2334 beziehungsweise 654 starben (1). Beim Lungenkrebs sind die Mortalitätsdaten recht verlässlich und geben – angesichts der hohen Letalität – weitgehend das gleiche Verteilungsbild wie die Inzidenz (deren Daten hierzulande nur für Teilperioden und -gebiete zur Verfügung stehen [7]).

Das Lungenkarzinom steht hierzulande an zweiter Stelle der Krebsmortalität bei Frauen nach dem Mammakarzinom: 2001 starben 724 Frauen bei uns an fortgeschrittenem Lungenkrebs, 1335 an Brustkrebs (1). Der Altersgipfel liegt aktuell bei 55 bis 60 Jahren und ist sinkend. Wegen fehlender Früherkennungsmöglichkeiten, der unspezifischen Symptome und fehlender Heilungsmöglichkeiten in fortgeschrittenen Stadien überleben weniger als die Hälfte der Erkrankten das erste Jahr nach der Diagnosestellung und weniger als 15 Prozent fünf Jahre (4). Die Grafik zeigt beispielhaft die Tendenz der Lungenkrebsinzidenz in vier Schweizer Kantonen bei Männern (blau) und Frauen (rot) seit 1980.

Neue Rauchgewohnheiten und Motive bei Frauen

Die aktuelle Inzidenz und Mortalität von Lungenkrebs bei Frauen spiegelt die Ausbreitung des Rauchens vor 20 bis 25 Jahren bei Frauen in den verschiedenen Ländern Europas und in den USA wider. Einiges spricht dafür, dass sich die «Lun-

genkrebsepidemie» bei Frauen in Ländern wie Frankreich, Spanien und in Osteuropa, wo Rauchen bei Frauen erst seit 1970 zugenommen hat, in den Anfangsstadien befindet. Eine Prognose ist sehr schwierig, da die Auswirkungen von vielerorts noch ausstehenden Präventionsmassnahmen neben komplexen Kohorteneffekten schlecht abschätzbar sind.

Obwohl Gesundheitsrisiken und das hohe Suchtpotenzial des Nikotins bekannt sind, werden die jungen Frauen von der Zigarettenwerbung beeinflusst wie kaum je zuvor: Mit Rauchen verbinden die Frauen, wie vor Jahrzehnten in erster Linie Männer, das Gefühl von Unabhängigkeit und Freiheit, die Identifikation mit attraktiven, schlanken, sportlichen, jungen Vorbildern und das Gefühl entsprechender Gruppenzugehörigkeit. Der Glaube, dass Nikotin dazu verhilft, das Körpergewicht zu reduzieren, motiviert viele jugendliche Mädchen zu rauchen. Wie eine US-Studie herausfand (French et al. 1994 [2]), waren Mädchen, die sich um ihr Gewicht sorgten und eine Diät machten, zweimal so häufig Raucherinnen wie eine Vergleichsgruppe. Auch die Schichtzugehörigkeit spielt eine Rolle: In unteren Bildungsschichten sind Raucherinnen dreimal so häufig zu finden wie unter High-School-Absolventin-

Kasten 1:

Ursachen für Lungenkrebs in der Schweiz (4)

- ▲ 85 bis 90% durch Tabak (inklusive passives Zigarettenrauchen)* («man made disease»)
- ▲ Radon (natürliches Edelgas in Gebieten mit kristallinem Gestein, Alpen, Voralpen, Jura)
- ▲ Asbest, Chrom, Nickel, Arsen, Benzol (meist durch berufliche Exposition, potenziert Nikotinrisiko)

*Bekannt sind ferner die kanzerogenen Wirkungen auf Mund, Rachen, Kehlkopf, Speiseröhre, Magen, Blase, Niere, Brust, Gebärmutter und Leber.

nen. In den USA rauchten einer Erhebung zufolge 2001 13 bis 22 Prozent der Frauen selbst in der Schwangerschaft (2). Hervorzuheben ist die verheerende Wirkung der so beworbenen «milden» Zigaretten («Light»-Zigaretten). In der Schweiz ist in kurzer Zeit ein besonders hoher Anstieg solcher «Light»-Rauchwaren zu verzeichnen, mit einem Marktanteil von heute 75 Prozent. Im Gegensatz zu den von der Tabakindustrie proklamierten Gesundheitsvorteilen durch weniger Nikotin- und Teergehalt (gemessen mit einer Maschine, die standardmässig «raucht»), passen sich die RaucherInnen dieses Zigarettentyps in ihrem Verhalten oft unbewusst an: Sie inhalieren häufiger,

Kasten 2:

Krebserregendes Passivrauchen

Passivrauchen (zu Hause bei rauchendem Familienmitglied und/oder am Arbeitsplatz) ist nach Ergebnissen der Internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC) in Lyon eindeutig (lungen-)kanzerogen. Dies ergab sich aufgrund einer Metaanalyse von 46 Studien und 6257 Fällen, die ein geschätztes Risiko von 1,24 ergab (95%-KI: 1,14–1,34).

Zu beobachten ist eine signifikante Erhöhung des Lungenkrebsrisikos:

- ▲ um 20 bis 30% bei Nichtraucherern, deren Partner zu Hause raucht
- ▲ um 16 bis 19% bei Nichtraucherern, die am Arbeitsplatz Passivrauchen ausgesetzt sind.

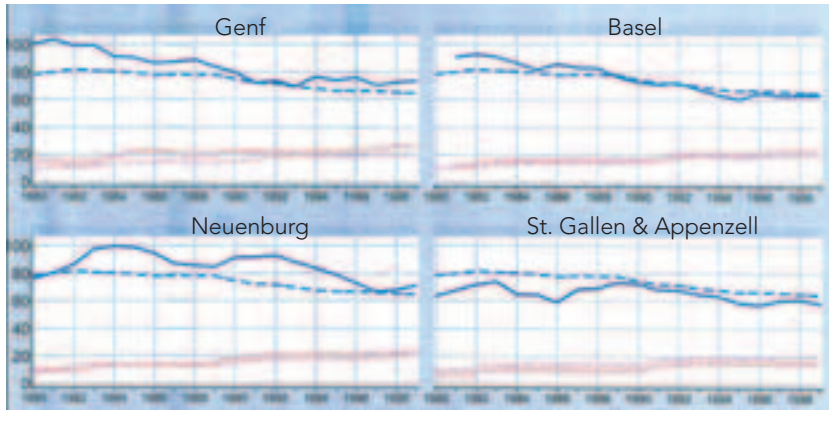
Das Risiko steigt wie bei Aktivrauchern mit der Verstärkung der Exposition. Die Einstufung des Passivrauchens durch die IARC als nachweislich krebserregend beruht auf sämtlichen heute verfügbaren Daten: epidemiologischen Studien, experimentellen Modellen und Biomarkerstudien.

Quelle: (8)



Grafik:

Entwicklung der Inzidenz (neue Fälle/100 000) von Lungenkrebs in 4 Schweizer Kantonen bei Männern (blaue Linien) und Frauen (rote Linien). Die gestrichelten Linien stellen die geschätzten nationalen Durchschnittszahlen dar. (Quelle: Association suisse des registres des tumeurs)



tiefer und halten den Rauch länger in der Lunge zurück als mit den älteren Zigaretten (5). Insbesondere Frauen haben sich von den vermeintlich ungefährlicheren «Light»-Zigaretten verführen lassen und rauchen diese vorwiegend. Die Gefährlichkeit des Rauchens hat sich damit gerade bei Raucherinnen noch verstärkt, da sich in der Kanzerogenese primär so genannte periphere Lungenkarzinome vom Typ früh metastasierender Adenokarzinome entwickeln. Diese werden regelmässig zu spät entdeckt, weil sie im Frühstadium keine Symptome auslösen (6).

Besondere Faktoren in der Tumorgenese bei Frauen

Neueren Untersuchungen zufolge reagieren Frauen auf die kanzerogenen Eigenschaften des Nikotins empfindlicher als Männer. Risch und Kollegen (Risch et al., 1993 [2]) fanden heraus, dass bei gleich langer, etwa 40-jähriger «Raucherkarriere» Frauen eine dreifach erhöhte Odds Ratio (27,9 vs. 9,6) gegenüber Männern haben. Alle histologischen Lungenkarzinomtypen treten bei Frauen auf, wobei in dieser Studie Adeno- und kleinzellige Karzinome der Lunge bei Frauen häufiger als bei Männern zu finden sind. Von den nichtkleinzelligen Karzinomen (NSCLC), die gegenwärtig noch etwa 80 Prozent aller Bronchialkarzinome ausmachen, hat inzwischen das Adenokarzinom – zu Beginn des 20. Jahrhunderts ein seltener Tumor – das Plattenepithelkarzinom als häufigsten Tumortyp bei

beiden Geschlechtern abgelöst. Dieser Typ überwiegt bei Frauen und allgemein bei jungen Menschen (im Übrigen auch bei Nichtrauchern).

Verschiedene Studien (2) lassen vermuten, dass sich unter dem Einfluss des Tabaks bei Frauen eher molekulare Aberrationen entwickeln als bei Männern. Hierzu kommt es durch eine spezifische Mutation im Suppressorgen p53 und durch einen höheren mittleren DNA-Addukt-Level bei Frauen. Diese Veränderungen wurden in Lungentumorzellen selbst bei Frauen nachgewiesen, die eine kürzere Zeit als männliche Lungenkrebspatienten geraucht hatten (23 vs. 39 Jahre im Schnitt). Gleichzeitig zeigte sich eine verringerte DNA-Repair-Kapazität bei Frauen. Es wird ferner eine erhöhte CYP1A1-Enzym-Expression in der Lunge von Raucherinnen (verglichen mit männlichen Rauchern) beobachtet, möglicherweise induziert durch Hormone, insbesondere durch Östrogen. Dieses Enzym wandelt inhalierte Zigarettenprodukte in stark kanzerogene Substanzen um. Möglicherweise hat endo- wie auch exogenes Östrogen eine Signalwirkung für die Tumorgenese des Lungenkrebses bei Frauen. Wie der Östrogenrezeptor α , der in Brust- und Endometriumkarzinomen vorhanden ist und der mit der Entwicklung östrogenabhängiger Tumoren assoziiert ist, könnte der kürzlich im Lungengewebe entdeckte Östrogenrezeptor β eine Rolle in der Pathogenese des Lungenkrebses bei Frauen spielen. Eine

Untersuchung ergab nämlich, dass β -Östradiol eine Proliferation bei nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen bewirkt und Antiöstrogene diese Wirkung blockieren können. Taioli und Kollegen (2) wiesen nach, dass ein frühes Menopausenalter unter 40 Jahren mit einem verringerten Risiko und eine kontinuierliche postmenopausale Hormonsubstitution mit einem erhöhten Risiko für ein Adenokarzinom der Lunge einhergehen kann. Weitere Studien konnten diese Beobachtung allerdings nicht bestätigen (Blackman et al., *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2002; 11: 561–567). Diese Daten sind daher präliminär; ihre Bedeutung muss in gross angelegten klinischen Studien geprüft werden.

Besonderheiten in Krankheitsverlauf und Chemotherapie

Auch wenn geschlechtsspezifische Unterschiede im natürlichen Krankheitsverlauf bei Lungenkrebs ungeklärt sind, fällt doch auf, dass Frauen nach chirurgischer Resektion im Frühstadium der Krankheit längere Überlebenszeiten als Männer haben. Entsprechendes wurde auch bei Frauen mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem und kleinzelligem Lungenkarzinom unter Chemotherapie beobachtet (2).

Bei der Literaturdurchsicht zeigt sich unter der Monotherapie mit dem EGFR-Tyrosinkinasehemmer Gefitinib (Iressa®)

Kasten 3:

Nie geraucht und Lungenkrebs?!

Obwohl Rauchen zweifellos die Hauptursache für Lungenkrebs in fast allen Fällen ist, lassen Beobachtungsstudien vermuten, dass eine genetische Disposition für Lungenkrebs zur Karzinomentwicklung beitragen kann. Eine kürzlich publizierte epidemiologische Studie aus Island (9) fand heraus, dass ein deutlich erhöhtes relatives Risiko (RR) bei Verwandten von Lungenkrebskranken besteht, insbesondere bei erstgradigen Familienangehörigen und denen, deren Verwandter vor dem 60. Lebensjahr erkrankte (bei betroffenem Elternteil: RR = 3,48). Unklar bleibt, inwieweit die gleiche häusliche Umgebung (Haushalt mit Rauchern) und die mögliche genetisch bedingte erhöhte Empfindlichkeit für Tabakkarzinogene verantwortlich sind.

eine radiografische Response mit Korrelation zum weiblichen Geschlecht und zum Adenokarzinom der Lunge (Kris et al. 2003; Fukuoka et al. 2003 [2]). Wahrscheinlich hat die grössere Aktivität der neuen Substanz bei Frauen eine biologische Basis, welche im Einzelnen zu untersuchen ist.

Künftig werden daher geschlechtsspezifische Unterschiede in Pathogenese und Krankheitsverlauf ebenso wie die höheren Fallzahlen des Lungenkrebses bei Frauen im Design klinischer Studien zu berücksichtigen sein, um Therapieergebnisse detailliert zu evaluieren. ▲

Bärbel Hirrle

Ich bedanke mich bei Herrn Dr. med. Daniel Betticher, Medizinische Onkologie, Inselspital Bern, für die freundliche Durchsicht.

Quellen:

1. Levi, Fabio: Quantifizierung der aktuellen Lungenkrebs-Epidemie bei europäischen Frauen. Vortrag. Nationale Tabakpräventionskonferenz. Fribourg, 2./3. Dezember 2004.
2. Patel, Jyoti, D. et al.: Lung Cancer in US Women. *JAMA* 2004; 291: 1763–1768. daraus zitiert:
 - a): Johnston, L.D. et al.: Monitoring the future: Questionnaire Responses from the Nation's High School Seniors 1997. Ann Arbor: Institute for Social Research, University of Michigan 2001.
 - b): French, S.A. et al.: *Am. J. Public Health* 1994; 84: 1818–1820.
 - c): Risch, H.A. et al.: *Am. J. Epidemiol.* 1993; 138: 281–293.
 - d): Taioli, E. et al.: *J. Natl. Cancer Inst.* 1994; 86: 869–870.
 - e): Kris, M. et al.: *JAMA* 2003; 290: 2149–2158.
 - f): Fukuoka, M. et al.: *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 2237–2246.
3. Levi, Fabio: Fast Track: Cancer Mortality in Europe, 1995–1999, and an Overview of Trends since 1960. *Int. J. Cancer* 2004; 110: 155–169.
4. D'Addario, Giannicola: Das Krankheitsbild Lungenkrebs. Vortrag. Medientag Lungenkrebs. Kantonsspital Zug, 23. 4. 2004.
5. Bundesamt für Gesundheit, Programm Tabakprävention: Factsheet, Bern Mai 2003.
6. Cerny, Thomas: 40 Jahre nach dem Terry-Report – und noch keine Ende des Rauchens in Sicht. Vortrag. Nationale Tabakpräventionskonferenz. Tagung der Krebsliga Schweiz, der Lungenliga Schweiz und der Arbeitsgemeinschaft Tabakprävention Schweiz. Fribourg, 2./3. Dezember 2004.
7. Weber, W. et al. (Hrsg.): Lungenkrebs: Fakten und Handlungsbedarf. BAG und Schweizerische Krebsliga. Bern 1997.
8. Secretan, B. (IARC): Passivrauchen ist gefährlicher als wir glaubten. Nationale Tabakpräventionskonferenz. Dezember 2004.
9. Jonsson, Steinn et al.: Familial Risk of Lung Carcinoma in the Icelandic Population. *JAMA* 2004; 292: 2977–2983.