

## Nie geraucht und Lungenkrebs

Auch wenn Lungenkrebs mehrheitlich eine Raucherkrankheit ist, darf nicht übersehen werden, dass etwa ein Viertel der Erkrankten nie geraucht hat. Dies betrifft besonders Frauen. Ferner fallen markante klinische und molekulare Unterschiede der Lungentumoren bei Rauchern und Nichtrauchern auf. Es zeichnen sich Konsequenzen für Präventions-, Diagnostik- und Therapiestrategien ab.

Amerikanische Onkologen haben den bisherigen Kenntnisstand zum Lungenkrebs bei Nichtrauchern kürzlich zusammengefasst und markante Resultate vorgestellt. Sie definierten dabei Nichtraucher als solche, die weniger als 100 Zigaretten in ihrem Leben konsumiert und Raucher als solche, die derzeit rauchen oder vor weniger als zwölf Monaten das Rauchen eingestellt haben. Sie beziehen sich in ihrer Arbeit auf nichtkleinzellige (80% der Fälle) und kleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC bzw. SCLC) und schliessen Sarkome, Lymphome und Mesotheliome aus.

### Lungenkrebs bei Nichtrauchern: kein seltener Tumor

Weltweite Krebsstatistiken haben errechnet, dass ein Viertel aller Lungenkrebsfälle (NSCLC, CLC) Nichtraucher treffen. 15% der Männer mit NSCLC sind Nichtraucher; der Anteil der Frauen mit NSCLC, die nicht geraucht haben, beträgt jedoch 53% (!). Lungenkrebs bei Nichtrauchern wird zur markanten Grösse in der Krebsstatistik: In der Liste der häufigsten krebsbedingten Todesursachen rangieren Lungenkarzinome bei Nichtrauchern auf Platz 7, in der Mortalitätshäufigkeit vor Karzinomen der Zervix, des Pankreas und der Prostata. Da laut optimistischen Schätzungen Rauchstoppprogramme in den entwickelten westlichen Ländern immer mehr «greifen», wird Lungenkrebs bei Nichtrauchern wahrscheinlich an Bedeutung zunehmen. In Subanalysen neuerer Studien wurde bereits deutlich, dass grosse Unterschiede in der Prävalenz je nach Geschlecht, bei klinisch-pathologischen und molekularen Merkmalen gegenüber dem Lungenkrebs bei Rauchern auffallen.

### Meist sind Frauen betroffen

Die zwei publizierten Studien zur Prävalenz von Lungenkrebs bei Nichtrauchern fanden eine Zunahme der Tumorzahlfrequenz in den vergangenen Jahrzehnten. Eine dieser Studien dokumentierte eine Zunahme von 12,3 auf 14,7 pro 100 000 Frauen, mit statistischer Signifikanz aber erst bei den 70- bis 84-Jährigen. Das starke Vorherrschen der Frauen bei Nichtraucher-NSCLC ist ganz besonders in Ost- und Südostasien auffällig: Hier zeigte sich, dass 83% der nichtrauchenden Lungenkrebspatienten Frauen sind. Adenokarzinome stellen den häufigsten NSCLC-Subtyp bei den erkrankten Nichtrauchern und auch bei den jungen Lungenkrebspatienten (unter 40 Jahren) dar. Zu beachten: Raucher haben ein 10- bis 20-fach höheres Risiko, Lungenkrebs zu entwickeln, als Nichtraucher. Daneben scheinen umweltbezogene, genetische, hormonale und virale Faktoren mit dem Lungenkrebsrisiko verbunden zu sein. Zu den Umweltfaktoren gehören Passivrauchen, Exposition des natürlichen Gases Radon (sehr hohe Risikoschätzung), Kochöldämpfe sowie Kohle- und Holzheizung. Der hohe Anteil der nichtrauchenden Frauen mit Lungenkrebs in Asien wird auf deren ärmliche häusliche Bedingungen (Kohle-/Holzheizung, Küchenkochöldämpfe in Häusern ohne Rauchabzug) zurückgeführt. In unseren Breiten gilt Passivrauchen als wichtiger Risikofaktor: Allein das Passivrauchen in der Nähe rauchender Ehemänner ist gemäss einer amerikanischen Studie für zirka 3000 lungenkrebsbedingte Todesfälle der Frauen jährlich in den USA verantwortlich. Pas-

sivrauchen zu Hause oder/und am Arbeitsplatz erhöht das Lungenkrebsrisiko um 20 bis 25%, fanden mehrere Studien.

### Östrogenrezeptoren könnten aufschlussreich werden

Der höhere Anteil der Frauen bei Nichtraucher-Lungenkrebs lässt eine Bedeutung geschlechtsspezifischer Hormone in der Pathogenese vermuten. Einige Untersuchungen weisen eine biologische Rolle der Östrogene in der Entwicklung von Lungenkrebs nach. Auch wenn die Studien hierzu noch experimentell sind, wird davon ausgegangen, dass Östrogenrezeptoren (ER) in NSCLC-Gewebe exprimiert sind und Östrogene die Proliferation der Tumorzellen stimulieren. ER- $\beta$  sind besonders häufig in NSCLC-Zellen bei Frauen und in solchen bei Nichtrauchern zu finden.

### Meist späte Diagnose

Im nordamerikanischen und europäischen Raum wird Lungenkrebs bei Nichtrauchern bei fehlendem Verdacht meist sehr spät diagnostiziert. Trotz des folglich meist fortgeschrittenen Stadiums bei Therapiebeginn ist die Prognose aber in der Tendenz besser als bei Lungenkrebs der Raucher. Auch diese Beobachtungen sprechen für biologische Unterschiede der Krankheit bei Rauchern und Nichtrauchern. Eine neuere Studie fand selbst bei metastasierter Erkrankung eine signifikant höhere Rate der Response auf Chemotherapie und ein längeres Gesamtüberleben in der Nichtrauchergruppe. Therapiestudien bei selektierten Patientengruppen, insbesondere bei Nichtrauchern, mit den zielgerichteten Tyrosinkinasehemmern laufen zurzeit. ■

Bärbel Hirrlé

Quelle:

Sun, S., Schiller, J.H., Gazdar, A.F.: Lung cancer in never smokers – a different disease. *Nature* 2007; 7: 778–790.