

Problemer i lungecanceretiologi

Introduksjon

Vi møter i våre dager to motsatte syn når det gjelder lungekreftens etiologi. I følge det ene syn er alle problemer praktisk talt løst, og det dreier seg kun om sigarettøking som etiologisk faktor. I følge det annet syn er røking bare én av de mange faktorer som har vist seg å ha relasjon til lungekreft. En klar årsak-virkning-relasjon er aldri bevist, og etiologien for lungekreft er i det store og hele ukjent.

Mitt syn er at man kan unngå lungekreft ved å la være å røke, men på den annen side finnes det en rekke uløste problemer når det gjelder lungekreftens etiologi.

Etiologiske faktorer som kan påvises ved epidemiologiske undersøkelser

1. *Tobakksrøking*

Bevisene er klare for at tobakksrøking, og særlig sigarettøking er kausalt relatert til lungekreft. Både retrospektive og prospektive undersøkelser viser det. Sammenhengen mellom sigar- og piperøking og lungecancer er mindre klar.

2. *Luftforurensing*

Risikoen for å få lungekreft er tilsynelatende høyere i industrialiserte byer enn på landet. Dette antyder at luftforurensing kan være en årsak. Dette er imidlertid usikkert, idet røkevanene nok er forskjellige mellom bybefolkning og landbefolkning. Korrigerer man for røkevaner, blir forskjellen mellom by og land liten. Det

er også vist at nedfall fra en industrialisert by kan forurense luften mer enn 30 km fra byens grenser, avhengig av vindforhold og klima.

3. *Industrielle faktorer*

Det er vel kjent at arbeidere i visse industrier har økt frekvens av lungekreft. Dette gjelder for arsenik, for asbest, for krom, for gassverksarbeidere, og for nikkelarbeidere. Spørsmålet om asbest er interessant. Bremsbåndene på alle våre biler inneholder store mengder asbest, og de slites daglig. Hvor blir det av asbeststøvet fra bilers bremsbånd?

Forholdet mellom lungekreft og andre lungesykdommer

1. *Kronisk bronkitt*

Det er mulig at det er en relasjon mellom lungekreft og kronisk bronkitt. Det er imidlertid meget vanskelig å avgjøre dette, fordi det ikke foreligger noen klar definisjon av kronisk bronkitt. I England har man nå startet en undersøkelse hvor man ved objektive kriterier forsøker å klarlegge forekomsten av kronisk bronkitt. En prospektiv undersøkelse vil så vise om det er noen relasjon mellom denne sykdom og lungekreft.

2. *Tuberkulose og arr i lungen*

Det har vært meget diskusjon om en mulig sammenheng mellom lungekreft og tuberkulose. Enkelte undersøkere har vist en slik sammenheng, andre ikke. I våre dager er det imidlertid tvingende nødvendig å ta denne type undersøkelser opp på ny. Det viser seg nemlig at isoniazid, som blir brukt i nesten alle tilfelle av lunge-tuberkulose, kan være karsinogent både for lunge og lever hos mus. Det foreligger også meldinger om en høy incidens av hudkreft hos pasienter som er behandlet med isoniazid for lupus vulgaris.

3. Andre lungesykdommer

Enkelte tilfelle av sammenheng mellom sarkoidose eller bronchiektasier og lungekreft er blitt beskrevet. Det foreligger imidlertid ingen sikre holdepunkter. Det er heller ingen beviser for at influensa predisponerer til lungekreft.

Den »Britiske faktor»

1. Emigranter fra Storbritannia

Det foreligger klare holdepunkter for at briter som emigrerer til Ny Zeeland eller til Sydamerika tar med seg en økt risiko for lungekreft, særlig hvis de emigrerer etter 30-årsalderen. Dette kan ikke forklares som en rasemessig forskjell, fordi befolkningen som det sammenliknes med, også er av britisk utspring. Heller ikke kan forskjellen forklares ved å anta at emigrantene røker mer enn kontrollgruppen, fordi dette er undersøkt, og røkevanene er funnet like.

2. Klima og luftforurensing

Klimaet i England er godt, fuktig og tåket. Det er kanskje sjelden at slikt klima faller sammen med en så høy industrialisering som i England. Det kan også nevnes at man i engelsk industri og husoppvarming bruker meget kull, hvilket gir en røk som inneholder meget svoveldioksyd. Dette kan muligvis forklare den høye frekvens av kronisk bronkitt i England, men neppe den høye incidens av lungekreft.

3. Husoppvarming

Hus i England er vanligvis ineffektivt oppvarmet. Åpne ildsteder bygges ennå som den eneste varmekilde i enkelte nye hus. De fleste sover i uoppvarmede soverom, slik at klær som henger på en stol ved siden av sengen, ofte er fuktigere når man tar dem på om morgenen, enn når man tok dem av om kvelden. Ingen vet om

disse faktorer kan ha noe å si for incidensen av lungesykdommer.

4. *Britiske røkevaner*

Det er visse spesielle forhold ved de britiske røkevaner. Britiske sigaretter er forskjellige fra dem som finnes i andre land. Tobakken er finere skåret, og tettere pakket, og all tobakk som brukes er av Virginia-typen. Den høye incidens av lungekreft i England sammenliknet med USA kan ikke forklares ved en forskjell i sigarettforbruket når man regner sigaretter per capita. På den annen side er det en betydelig forskjell i lengden av sigarettstumper som finnes i askebegeerne. I USA er gjennomsnittslengden for sigarettstumper vel 30 mm, mens den i England er knapt 20 mm. Når man vet hvorledes tobakken virker som et filter, og hvorledes man puster inn mer og mer skadelige stoffer jo kortere stumpen blir, så kan man muligvis forklare hele forskjellen mellom lungekreftincidensen i England og USA ved hjelp av dette. Enkelte har nevnt forskjell i sigarettpapir som årsak til forskjellig incidens av lungekreft. Det synes imidlertid å være dårlige holdepunkter for en slik antagelse, idet de organiske forbrenningsprodukter og pyrolyseprodukter er de samme fra papir og fra tobakk. I USA er det vanligere enn i England å bruke filter, men denne overgang til filtersigaretter i USA er av forholdsvis ny dato og kan ikke forklare forskjellen i lungecancer mortalitet mellom England og USA. Det finnes for tiden ingen pålitelig epidemiologisk informasjon om verdien av å bruke filtersigaretter.

I de første meldinger om den prospektive undersøkelse av lungekreft hos britiske læger, var det umulig å vise noen korrelasjon mellom inhalasjon og senere lungekreft. Det synes klart at inhalasjon ikke er en »all or none»-prosess. Det er vid variasjon mellom røkere når det gjelder den mengde røk som kommer

ned i lungene, og det er også store variasjoner i den dybde hvortil røken inhaleres. Det burde være mulig å få mer informasjon på dette punkt. Vi vet også lite om hvor røken havner når den inhaleres. Her kunne det være interessant å sammenlikne sigarettøk med sigar- og piperøk. Den alminnelige påstand at sigar- og pipe- røkere inhalerer lite, er bare en antagelse. I England er det noen som skifter over fra sigaretter til sigarer, i den tro at de siste er mindre farlige. Epidemiologiske studier synes å vise dette, men eksperimentelle studier viser at sigarrøk er værst. Man antar i alminnelighet at sigarrøking er sikrere fordi røken er mer irriterende, og derfor ikke lar seg inhalere, men vi har ingen detaljert epidemiologisk undersøkelse som belyser dette problem.

Til slutt skal nevnes at enkelte forskere har hevdet en familiær faktor som skulle disponere både for lunge- sykdommer av bronkitt-typen, og for lungekreft. FISCHER antok at en felles genotype bestemte både røkevaner og sjansen for å utvikle lungekreft. TOKOHATA viste imid- lertid at lungekreft hadde en tendens til å aggregere i familier uten hensyn til deres røkevaner, og at røkere grupperte seg i andre familier uten hensyn til frekvensen av lungekreft.

Klinisk-patologiske problemer

1. *Utgangspunkt for lungekreft*

Tidligere har man antatt at mer enn 50 % av lunge- kreften utgår fra de sentrale områder nær bifurkaturen. Det er imidlertid enkelte undersøkelser som viser at dette ikke er riktig. GARLAND kunne fastlegge utgangs- punktet for 150 av 463 tilfelle. Han fant følgende for- deling: hovedbronchus eller intermediærbronchus 11 %, lappebronchus 29 %, segmentbronchus 29 %, helt peri- fer tumor 31 %. Slike studier synes å vise at fordelingen av utspringsstedet i bronchialtreet tilsvarer temmelig

nøyaktig fordeling av inhalerte partikler. Det skal også nevnes at man inntil nå vesentlig har interessert seg for partiklene i sigaretttrøk, men også gassfasen burde underkastes nærmere undersøkelse.

2. Sammenhengen mellom visse kliniske syndromer og lungekreft

Det foreligger mange meddelelser om en sammenheng mellom Cushings syndrom og lungekreft. I de senere år er det også beskrevet enkelte tilfelle av corticotropinsekresjon i oatcellkarsinomer.

Det finnes også mange rapporter om sammenheng mellom lungekreft og den såkalte hypertrofiske pulmonære osteoarthropati. Det er også en betydelig mengde bizarre nevrologiske syndromer som er assosiert med malign sykdom, og særlig lungekreft. Enkelte har også hevdet en sammenheng mellom kreft og dermatomyositt. Visse bronchialadenomer utskiller 5-hydroxytryptamin.

3. Tobakksallergi

Dette problem har særlig vært undersøkt med hensyn på de såkalte vaskulære komplikasjoner ved røking, f.eks. thromboangiittis obliterans. Det synes å være klart at det kan forekomme tobakksallergi, og det er klart at det vil være av interesse å undersøke sammenhengen mellom hypersensitivitet for tobakk og sykdommer i respirasjonsveiene, særlig kronisk bronkitt og lungekreft.

Røkevaner

Vår nuværende viten er preget av mangel på forståelse av det psykofarmakologiske grunnlag for trangen til å røke. Dette er en av grunnene til at det er så vanskelig å redusere den nåværende høye incidens av lungekreft. Røking synes å tilfredsstille temmelig mange forskjellige behov, både av sosial og individuell art, og hovedgrunnen for å røke kan variere betydelig fra menneske til men-

neske. Det er god grunn til å starte forskning for å finne ut årsaken til røking, særlig årsakene til at man begynner å røke.

Problemer for eksperimentell patologi

1. *Industrielle faktorer*

Når epidemiologiske undersøkelser viser en sammenheng mellom en bestemt faktor og en klinisk sykdom, så ligger verdien av laboratorieundersøkelser i at man muligvis kan oppklare hvilken mekanisme som er involvert, og derigjennom finne muligheter for å forebygge sykdommen. Samtidig er det, i hvert fall akademisk, tilfredsstillende å kunne demonstrere på laboratoriedyr en direkte årsak-virkning-effekt som selvsagt ikke kan finnes hos mennesket. Det finnes slike undersøkelser når det gjelder stråler, beryllium, nikkel, krom og asbest, men merkelig nok er det ennå ingen laboratorieundersøkelser som viser at arsenikk er carcinogent hos dyr. Nylig har vi i vårt laboratorium vist at asbest har en spesiell affinitet for mesothel, og kan føre til utvikling av mesotheliomer.

2. *Luftforurensinger*

Mange forskere, blant dem jeg, har kunnet frembringe hudsvulster hos mus ved gjentatte applikasjoner av kondensat fra luftforurensing.

3. *Tobakksrøk*

Carcinogeniteten av kondensater av tobakksrøk både for hud og for subcutant vev hos rotter, mus og kaniner, er klart demonstrert av en rekke forskere. Der er også vist en økt incidens av lungeadenomer hos mus som blir eksponert for sigaretttrøk ved inhalasjon.

4. *Diskrepansen mellom den krefittype man ser hos dyr og hos mennesker*

Når man unntar lungeadenomer hos mus fremkalt ved

tobakksrøk, og plateepitelbronchialcancer fremkalt ved cerium og plutonium, så har man ennå ikke kunnet frembringe lungekreft hos laboratoriedyr med noen av de mange stoffer som er vist å ha sammenheng med human lungekreft. Man må også si at den histologiske type av tumor, som man kan indusere i muselunger ved tobakksrøk, er lite vanlig hos mennesker. På den annen side har man kunnet frembringe lungekreft hos mange dyr, deriblandt aper, ved berylliumssalter, skjønt man ikke kjenner til noe tilfelle av human lungekreft som kan tilskrives beryllium. En sannsynlig forklaring på dette er at ingen av de species som vanligvis brukes i eksperimentene, er en passende model for human lungecancer. Dette kan skyldes anatomiske og genetiske forskjeller. Det er også umulig å få dyr til å foreta den type inhalasjon av frisk røk som menneskene foretar.

5. Bronchiale slimkjertler

Anatomisk er de fleste gnageres lunger meget forskjellige fra menneskets. Det gjelder både anatomien av bronchiene, og i særlig grad histologien av bronchialveggene. Her er det spesiell forskjell når det gjelder slimkjertler, idet de fleste dyr, som vanligvis brukes i laboratorier, har meget få slimkjertler. Visse stammer av hunder har slimkjertler, men andre har bare meget få. I alminnelighet er aper den species som er mest lik mennesker, men disse er kostbare som laboratoriedyr.

6. Andre anatomiske forskjeller

Forskjellen i størrelse mellom luftveiene hos mennesket og laboratoriedyr vil selvsagt lede til betydelige forskjeller når det gjelder lokalisasjonen av nedslag av partikulære substanser i røk. Ved en detaljert beregning kan kanskje eksperter i aerodynamikk kunne forutsi de sannsynlige steder for nedslag i de forskjellige species, men dette er aldri gjort. Forskjeller mellom artene, når

det gjelder filtreringskapasiteten av nesen og øvre luftveier, kan også være av betydning.

Tilslutt skal nevnes aktiviteten av meget kortlivete joniserte partikler eller ustabile kjemiske stoffer. Forskjeller i den tid det tar for luften å passere fra nesen og til de terminale bronchioler kan være av avgjørende betydning når det gjelder om, og hvor, cancer oppstår i lungen.

Kjemiske og biologiske problemer

1. *Carcinogeniteten av tobakksrøking*

Det foreligger klare bevis for at både tobakksrøk og kondensater av tobakksrøk er carcinogene. Men inntil nå vet vi ikke hvilke substanser i tobakksrøken som er det egentlige carcinogen. Mange hundrede forskjellige kjemiske substanser, deriblandt ti eller flere kjente carcinogener, er oppdaget i små mengder i tobakksrøk. Men eksperimenter har vist at tobakksrøkkondensat er mer carcinogent for musehud enn en oppløsning som inneholder 50 ganger mer av 3,4-benzpyrene, enn svarende til dette stoffs forekomst i kondensatet. Enten finnes det sterkt potente ukjente carcinogener i tobakksrøk, eller så er aktiviteten av de kjente carcinogener potensiert ved co-carcinogen effekt av andre substanser i tobakksrøken. Dette er ennå uoppklart.

2. *Carcinogenitet av nitroso-forbindelser*

Teoretisk kan nitrosoforbindelser dannes ved pyrolyse av tobakk. Slike er vist å være carcinogene, og danner lungesvulster og leversvulster hos mus, og oesofagusvulster hos rotter. Man har ennå ikke funnet disse forbindelser i sigaretttrøk, men de metoder vi har til å påvise dem er foreløpig dårlig utviklet.

3. *Co-carcinogener og tumorpromoters*

En del eksperimentelle erfaringer synes å rettferdig-

gjøre den antagelse at carcinogeniteten av tobakksrøk skyldes en kombinert aktivitet av en lav konsentrasjon av et carcinogen, og deretter påvirkning av et co-carcinogen. Det kan være at den co-carcinogene aktivitet av tobakksrøk er mer uttalt enn den carcinogene. Epidemiologiske holdepunkter for dette kan man utlede av det faktum at hvis man stopper å røke, så ledsages det av en hurtig redusert risiko for å utvikle lungekreft. Det kan også være at co-carcinogenene i tobakksrøk øker effekten av carcinogener i luftforurensing. Det er fristende å bruke slike overveielser for å forklare den tidligere nevnte »britiske faktor». Man kunne da fremsette den påstand at det i England fantes en luftforurensing, f.eks. fra industrien eller biltrafikken, som var det svake carcinogen, og at tobakksrøken virket som et co-carcinogen som øker sjansen for at den basale luftforurensing skal føre til tumor.

4. *Carcinogenitet av uforbrent tobakk*

Det er vist at ekstrakter av ubrent tobakk kan indusere og virke fremmende på tumordannelser hos dyr. Tobakks-tygging synes å predisponere til cancer i munnhulen hos mennesker.

5. *Gassfaseforbindelsene*

Ingen av de eksperimenter som er gjort med kondensater fra eller med ekstrakter av partiklene i tobakksrøk inkluderer noen undersøkelse av gassbestanddelene i tobakksrøk. Her trenges det en rekke nye studier.

6. *Betydningen av ciliestase*

Det synes å være klart at røking gir en akutt stans i cilienes aktivitet i respirasjonsveiene. Denne paralyse av cilierne er sannsynligvis av kort varighet. Inntil nå foreligger det ingen klare beviser for at stopp i cilievirk-somheten er av vesentlig betydning for tobakksrøkens

carcinogenitet. Innføringen av filtersigaretter, som skulle lede til redusert paralyse av cilievirksomheten, og derved redusere risikoen for lungekreft, hviler inntil nå på ren spekulasjon.

F. J. C. ROE

(Chester Beatty Research Institute, London)

