

Lungekreft hos røykere og aldri-røykere

Sammendrag

Bakgrunn. Lungekreft er den vanligste kreftrelaterte dødsårsak hos begge kjønn. De fleste tilfeller er forårsaket av tobakksrøyk, men estimater viser at 15–20 % av lungekrefttilfellene i den vestlige verden ikke er røykeassosiert. Nye molekylære og kliniske studier indikerer at lungekreft som oppstår hos aldri-røykere, har visse karakteristika som er forskjellige fra lungekreft som oppstår hos røykere. I denne artikkelen vil vi beskrive forskjellene mellom lungekreft hos røykere og aldri-røykere.

Materiale og metode. Artikkelen er basert på ikke-systematiske litteratursøk i PubMed.

Resultater. Det er estimert at tobakksuavhengig lungekreft er den sjuende hyppigste kreftformen på verdensbasis. Det kan påvises en rekke molekylærbiologiske og kliniske forskjeller ved lungekreft hos røykere og aldri-røykere. Blant aldri-røykende er 62 % av svulstene klassifisert som adenokarsinomer og 18 % plateepitelkarsinomer, mens det blant røykere er 19 % adenokarsinomer og 53 % plateepitelkarsinomer. Genet *K-Ras* er ofte mutert i svulster hos røykere, men sjelden i svulster hos aldri-røykere. Genet *EGFR* er hyppigere mutert i svulster hos aldri-røykere. Også når det gjelder alder- og kjønnsfordeling, terapirespons samt prognose, er det påvist forskjeller mellom røykere og aldri-røykere.

Fortolkning. Tobakksuavhengig lungekreft bør trolig oppfattes som en annen sykdomsentitet enn lungekreft forårsaket av tobakk. Dette kan ha både prognostiske og behandlingmessige konsekvenser.

Åslaug Helland

aslaug.helland@radiumhospitalet.no

Odd Terje Brustugun

Onkologisk avdeling

Radiumhospitalet

Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

0310 Oslo

Lungekreft er den tredje hyppigste kreftform i Norge, med over 2 500 nye tilfeller årlig. I Norge er fem års relativ overlevelse 9,7 % for menn og 14,2 % for kvinner (1).

På verdensbasis er det estimert at 15 % av lungekrefttilfellene hos menn og 53 % av lungekrefttilfellene hos kvinner ikke skyldes røyking, og dette tilsvarer ca. 25 % av alle lungekrefttilfeller (2). I den vestlige verden er ca. 15–20 % av lungekrefttilfellene ikke tobakksassosiert. Dersom man ser på lungekreft hos aldri-røykere separat, utgjør det den sjuende vanligste kreftdødsårsaken på verdensbasis. I Norge dør flere årlig av ikke-røykeindusert lungekreft enn av for eksempel livmorhals- eller testikkelkreft.

Nye data tyder på at lungekreft som oppstår hos aldri-røykere bør ses på som en egen entitet, og dette vil kunne ha behandlingmessige implikasjoner. Lungekreft hos røykere versus aldri-røykere har ulike molekylære og kliniske karakteristika samt ulik terapirespons, og dette vil diskuteres i denne artikkelen. Vi vil sammenlikne årsaker, disposisjon og prognose for lungekreft hos røykere og aldri-røykere.

Materiale og metode

Artikkelen er basert på ikke-systematisk litteratursøk i PubMed.

Tobakksrøyk

Epidemiologiske og biologiske data viser at insidensen av lungekreft følger røykeepidemien. Lungekreftinsidensen ser ut til å øke 20 år etter økningen i antall røykere (3). Lungekreft var uvanlig før tobakksrøyking ble populært. I 1878 utgjorde maligne lunge-svulster kun 1 % av krefttilfellene sett ved autopsi, mens det i 1918 var 10 % (4).

Intil nylig var det en stor overvekt av mannlige lungekreftpasienter, men etter hvert som kvinneandelen har steget blant røykerne, har også andelen kvinner med lungekreft økt. Lungekreft passerte brystkreft som den hyppigste kreftrelaterte dødsårsak hos norske kvinner i 2005. Man har tidligere antatt at kvinner er mer utsatt for røykeindusert lungekreft, men nyere studier viser at kvinner og menn med lik sigarettedposisjon har lik risiko for å utvikle lungekreft (5).

I Canada har man estimert at mannlige røykere har en livstidsrisiko for å utvikle lungekreft på 17 %, mens tilsvarende tall for aldri-røykende menn er 1,3 % (6). Når man slutter å røyke, faller risikoen jevnt over tid, og det er estimert en halvering av risiko etter ca. ti år (7). Størst er nedgangen for småcellet lungekreft, mens risikoreduksjonen er mindre for adenokarsinom. Risiko for lungekreft hos tidligere røykere vil likevel hele livet være høyere enn hos aldri-røykere. Dette er grunnen til at vi i denne artikkelen bruker begrepet aldri-røykere i stedet for ikke-røykere.

Tverdal & Bjartveit har i likhet med utenlandske grupper publisert studier som viser at den helsemessige gevinsten av å redusere tobakksforbruket er begrenset, sett i forhold til røykestopp. En halvering av sigarettforbruket hos storøykere gir ingen endring i risiko for tidlig død, men gir en liten endring i risiko for lungekreft (8).

Det er sannsynlig at en liten del av lungekreft hos røykere ikke er tobakksindusert. Disse tilfellene er vanskelige å definere, og således vanskelige å studere. Studier som er gjort for å undersøke forskjeller mellom tobakksindusert og tobakksuavhengig lungekreft er derfor i hovedsak gjort på forskjeller mellom lungekreft hos aldri-røykende versus røykende pasienter.

Risikofaktorer for lungekreft hos aldri-røykere

Passiv røyking

I forlengelsen av den åpenbare årsakssammenhengen mellom aktiv røyking og lungekreftutvikling er sammenhengen mellom passiv røyking og lungekreft undersøkt. Risikoestimaterne er ikke entydige, men en stor metaanalyse konkluderte nylig med at det er en kausal sammenheng mellom passiv røyking og utvikling av lungekreft (9). En nyere

Hovedbudskap

- Tobakksuavhengig lungekreft er den sjuende hyppigste kreftform på verdensbasis
- Lungekreft hos røykere versus aldri-røykere har en rekke ulike karakteristika
- Lungekreft hos aldri-røykere bør oppfattes som en annen sykdomsentitet enn lungekreft hos røykere

Tabell 1 Viktige ulikheter mellom lungekreft hos røykere og hos aldri-røykere

	Lungekreft hos aldri-røykere	Lungekreft hos røykere
Kjønnsforskjeller	Hyppigst hos kvinner	Ingen klar kjønnsforskjell
Symptomer ved diagnose	Hoste, dyspné, vekttap	Oftere ingen symptomer
Histologisk type	Adenokarsinom vanligst	Plateepitelkarsinom vanligst
Ekstra kromosmarm 16p	Hyppig	Mindre hyppig
EGFR-aktiverende mutasjon	Hyppig	Sjelden
K-Ras-mutasjon	Sjelden	Hyppigere
TP53-mutasjon	Oftest transisjon ¹	Oftest transversjon ²
Metylering av gener	P16-metylering sjelden	P16-metylering hyppig
Terapirespons	Ofte god respons på tyrosin-kinasehemmer	Dårligere respons på tyrosin-kinasehemmer

¹ Transisjon = mutasjon som endrer en purin til en annen purin, eller pyrimidin til annen pyrimidin
² Transversjon = puriner blir endret til pyrimidin eller motsatt

stor europeisk studie viste at også passiv røyking i barneårene medfører en signifikant økning i risiko for utvikling av lungekreft i voksen alder (10).

Radon

Radon er en radioaktiv gass som produseres under nedbrytning av uran i fjell og jord. Det er svært lave konsentrasjoner av radon uten-dørs, men gassen kan akkumuleres innendørs ved blant annet å sive inn gjennom sprekker i grunnmur. De høyeste radonkonsentrasjonene finnes i urangruver, og epidemiologiske studier blant gruvearbeidere har etablert radon som en årsak til lungekreft. Ved inhalasjon vil radon resultere i alfastråling som skader DNA. Forskning konkluderer med at radon i hjem gir en liten økning i kreftrisiko blant både røykere og aldri-røykere og at ca. 2% av alle krefttilfeller i Europa er forårsaket av dette (11). Høyest økning observeres blant røykere, da radon og røyk har en synergistisk effekt.

Asbest

Den karsinogene effekten av asbesteksposisjon er trolig mediert ved at fibre påvirker cellenes mitoseapparat og gir kromosomale endringer, som store delesjoner. I tillegg øker asbestfibre nivået av frie radikaler, noe som leder til både fibroseutvikling og økt sannsynlighet for karsinogene mutasjoner. Trolig virker asbest sammen med røyking ved å øke mutagenisiteten av karsinogener i tobakk. Det resulterer i en synergistisk effekt ved eksposisjon for begge (12).

Østrogen

Det er funnet østrogenreseptorer (hovedsakelig betatype) i vev fra både normal lunge og lungekreft (13). Østrogenreseptor er en vekstfaktor som kan føre til økt cellulær proliferasjon og tumorvekst, og østrogener har vært mistenkt å kunne være en bidragsyter også i utvikling av lungekreft. Ferske data tyder imidlertid på at hormonbehandling gir minsket risiko for lungekreft hos postmenopausale kvinner (14). Progesteronreseptor er

i en studie funnet i nesten 50% av svulstene og var assosiert med bedret prognose (15). Foreløpig er hormoners rolle i lungekreftutvikling omdiskutert.

Virus

Humant papillomvirus (HPV) infiserer epitelceller og kan overføres intrauterint eller seksuelt. Over hundre HPV-serotyper er identifisert, og noen av disse er assosiert med kreftutvikling i livmorhals, hud, spiserør og i øvre luftveier. Det er i løpet av de siste årene kommet rapporter som antyder at humant papillomvirus også spiller en rolle ved lungekreft (16). Viruset kan påvises i tumorvev fra ca. 20% av alle lungekrefttilfeller, og man har funnet HPV-onkoproteinene E6 og E7 i HPV-positive lungekreftsvulster. E6 og E7 fra HPV-type 16 og 18 er vist å inneha evnen til å immortalisere humane epitelceller fra trachea. Videre er det interessant at lungekreft er den hyppigste sekundærcancer etter behandling for livmorhalskreft, også etter den røykeuavhengige adenokarsinomvarianten av cervixcancer, med en spesielt høy risiko for lungekreft de første årene etter livmorhalskreftdiagnosen (17). Det er også vist at risiko for malign utvikling av en HPV-infeksjon er assosiert med røyking. Dette kan være årsaken til at røykere utvikler begge kreftformer. Ytterligere studier må til for å kunne belyse om humant papillomvirus har en kausal rolle i kreftutviklingen i lunge.

Også Epstein-Barr-virus (EBV) har vært diskutert som årsaksfaktor ved lungekreft, men disse funnene er omdiskutert (18).

Matos og røyk

Epidemiologiske studier viser en svært høy insidens av lungekreft hos kvinner i visse lite tobakksbelastede regioner av Asia, opptil 90/100 000 (19), mot 22/100 000 i den norske kvinnelige populasjonen. Dette kan ha flere årsaker. Tradisjonell asiatisk matlaging involverer steking av mat i olje på høye temperaturer, som medfører mye stekeos. Det er vist at slik os kan indusere mutasjoner og at den inneholder karsinogene polysykliske

aromatiske hydrokarboner og aldehyder (20). I tillegg fyres det i disse områdene med kull og ved, og ettersom ovnene ofte mangler pipe, blir rommene svært røykfylte. Slik røyk har vist seg å inneholde kreftfremkallende stoffer og kan også være en årsak til lungekreftutvikling hos aldri-røykende (21).

Andre faktorer

En rekke andre faktorer er diskutert som mulige årsaker til lungekreft. Noen årsaksforhold er etablert, som nikkeleksponering i arbeidslivet, vist i en norsk studie (22). En nederlandske studie viste at personer utsatt for høy luftforurensning fra trafikk hadde økt risiko for lungekreft, justert for røykevaner (23).

Genetisk disposisjon

Det er sannsynlig at ulike genvarianter påvirker både hvor avhengig man blir av røyking og sykdomsrisikoen forbundet med røykingen. Konstitusjonell variasjon i både reparasjon og detoksifisering av karsinogener vil også påvirke risikoen for lungekreftutvikling hos aldri-røykere. Man har påvist at aldri-røykende lungekreftpasienter har redusert evne til å reparere DNA-skader i forhold til friske aldri-røykende kontrollpersoner (24), men man har så langt ikke kunnet påvise arvelige gener som gir økt risiko for lungekreft hos aldri-røykere.

Etter karakteriseringen av det humane genom er det publisert tre store genomvide assosiasjonsstudier om risiko for utvikling av lungekreft (25–27). I alle tre finner man en assosiasjon til kromosomområde 15q24/15q25.1. Dette området inneholder mange gener, blant annet gener som koder for deler av nikotinacetylkolinreseptoren. To av studiene hadde inkludert aldri-røykere (definert som røykt < 100 sigaretter) i analysene, men det var et lite antall, og studiene kom til motsatte konklusjoner. Hung og medarbeidere inkluderte 352 aldri-røykere og fant samme assosiasjon blant disse som hos røykere (26), mens Amos og medarbeidere ikke fant noen slik assosiasjon, men hadde kun 125 aldri-røykere med i analysene (25).

Genforandringer i svulsten

Karsinogenese er en stegvis prosess der genetiske forandringer akkumuleres, og man får en invasiv svulst som har evne til å metastasere. Man vet mye om molekylære endringer i lungekreft, og man vet at både tumorsuppressorgener, onkogener og reparasjonsgener er involvert. Dette er beskrevet tidligere i Tidsskriftet (28), og vi vil her fokusere på forskjellene i genetiske forandringer i svulster hos røykere og aldri-røykere (tab 1).

Kromosomale endringer

Flere studier har sett på store kromosomale endringer i lungekreftsvulster både hos aldri-røykere og røykere. Karyotypiske endringer innebærer ofte multiple numeriske og strukturelle endringer (29). Numeriske endringer omfatter tap av kromosom 9 og 13 samt

trisomi 7. I svulster hos menn er tap av Y-kromosomet vanlig. Tap av genetisk materiale pga. ubalanserte translokasjoner omfatter så og si alle kromosomer. Ekstra kromosomarm 16p er sett oftere hos aldri-røykere enn hos røykere, og likeens 20q, mens 3p21 ser ut til å være vanligst hos røykeindusert lungekreft (30).

EGFR

Epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR) er en reseptortyrosinkinase og aktiveres av spesifikke ligander. Aktivisering av EGFR-reaksjonsveien er viktig i celleproliferasjon, apoptoseregulering, angiogenese og invasjon. En karakteristisk endring i lungekreft er overuttrykk eller mutasjon av EGFR-proteinet. Dette er forsøksvis utnyttet klinisk, med EGFR-hemmere som erlotinib og gefitinib.

EGFR-genet er hyppigere mutert i lungekreftsvulster hos aldri-røykere enn hos røykere (tab 1). En metaanalyse konkluderte med at 45 % av aldri-røykere hadde slike mutasjoner mot kun 7 % av røykere (31). Funn tyder også på at frekvensen av EGFR-mutasjoner faller med økende antall sigaretter og er knapt sett hos pasienter med mer enn 75 pakkeår (32).

K-Ras

I motsetning til EGFR er mutasjoner i onkogenet *K-Ras*-genet sjelden hos aldri-røykere (33). *K-Ras* er nedstrøms for EGFR, og mutasjoner i disse to genene er nærmest gjensidig ekskluderende. Funn tyder på at *K-Ras*-mutasjoner er en negativ prediktiv faktor for respons på tyrosinkinaseinhibitorer. *ERBB2*- og *BRAF*-genene er også sett mutert i adenokarsinomer (34), og da noe hyppigere hos aldri-røykere.

TP53

TP53-proteinet virker som en transkripsjonsfaktor og regulerer en rekke ulike prosesser, deriblant apoptose og respons på DNA-skade. Tumorsuppressorgenet *TP53* er mutert i 40–60 % av ikke-småcellet lungekreft (35). Slike mutasjoner er til stede i svulster både hos røykere og hos aldri-røykere, men er hyppigere sett hos røykere (36). I tillegg er mutasjonstypen og mutasjonsspekteret ulikt mellom røykere og aldri-røykere. Tobakks-assosierte svulster er karakterisert av en høy frekvens av transversjonsmutasjoner, der purin (G eller A) blir erstattet av pyrimidin (C eller T). Hos aldri-røykere er transisjoner dominerende (purin til purin eller pyrimidin til pyrimidin). Dette bekrefter ulike mekanismer bak lungekreftutvikling hos aldri-røykere versus røykere.

Metylering

Epigenetiske forandringer som metylering er, i motsetning til mutasjoner og delesjoner, reversible. Metylering av cytosin i såkalte CpG-øyer i promotoregionen til spesifikke gener kan føre til at dette genet blir «slått av»,

og proteinet blir dermed ikke uttrykt. Ved lungekreft hos røykere er det sett mer metylering enn ved ikke-røykeassosiert lungekreft. Man har funnet at metylering av genene *p16* (*CDKN2A*) og *APC* er vanligere hos røykere, og graden av metylering er avhengig av mengden røyk (37) (tab 1). Motsatt er det hos aldri-røykere sett økt promotorhypermetylering av reparasjonsgenene *hMLH1* og *hMSH2* og derav redusert uttrykk av disse proteinene (38).

MiRNA

Små ikke-kodende RNA-biter, såkalt mikroRNA (miRNA), regulerer proteinuttrykket i celler via hybridisering med komplementære mRNA-sekvenser. Hver av de over 1 000 ulike miRNA kan kontrollere opptil 200 forskjellige mRNA. MiRNA er dermed den største klassen av genregulatorer. MiRNA-gener er i stor grad lokalisert i fragile regioner av genomet og kan være en viktig faktor i kreftutvikling. Slike fragile områder er utsatt for kopitallabnormaliteter, som gir enten tap eller amplifisering av spesifikke sekvenser. I tillegg er det påvist polymorfier også innen miRNA-genene, som fører til ytterligere variasjon i uttrykket.

MiRNA er ulikt uttrykt i lungekreftceller versus normalceller og er involvert i interaksjoner mellom tumor og vert, som angiogenese, invasjons- og metastaseringspotensial (39). MiRNA er også involvert i reguleringen av TP53, og det er på bakgrunn av omtalen av TP53 i avsnittet over rimelig å anta at det også her er forskjeller mellom røykere og ikke-røykere (40). Nylig er det vist at visse polymorfier av miRNA-familien *Let-7*, som regulerer K-Ras, disponerer for lungekreft hos røykere som røyker moderate mengder tobakk (< 40 pakkeår), mens det ikke var noen korrelasjon hos storrykere. Dette kan forklares med at en endret disposisjon for lungekreft overskygges av den massive DNA-skaden som påføres i slike tilfeller (41).

Kliniske ulikheter

Lungekreft hos aldri-røykere er karakterisert av en noe lavere gjennomsnittsalder ved diagnose: 53,6 år, mot 66,2 år i røykergruppen i et materiale fra USA (42). Videre er det blant ikke-røykerne en overhyppighet av kvinner. Adenokarsinomer er den vanligste histologiske typen hos aldri-røykere (tab 1). I en studie fant man 62 % adenokarsinomer og 18 % plateepitelkarsinom hos aldri-røykende kvinner, mens det blant røykere var 19 % adenokarsinomer og 53 % plateepitelkarsinomer (21).

Aldri-røykere har hyppigere symptomer på diagnostispunktet enn røykere, spesielt hoste, dyspné og vekttap (42), men studier tyder likevel på at lungekreft blir diagnostisert i et mer langt kommet stadium hos aldri-røykere enn hos røykere. I asiatiske land synes aldri-røykere å bli diagnostisert tidligere enn røykere (21).

Flere studier har påvist en bedre overle-

velse hos aldri-røykende pasienter enn hos pasienter med røykeindusert lungekreft når samme stadier sammenliknes. I tillegg forverres overlevelsen med økende antall pakkeår hos røykere (42).

Det er ikke påvist noen signifikant forskjell i respons til cytotoxisk kjemoterapi mellom røykere og aldri-røykere, men når det gjelder behandling med tyrosinkinasehemmere, er det vist klare forskjeller. Aldri-røykere hadde signifikant bedre respons enn røykere og tidligere røykere ved behandling med gefitinib (36 % mot 8 %, $p < 0,001$) (43, 44). Liknende resultater er vist for erlotinib, med responsrater på 24,7 % mot 3,9 % ($p < 0,001$) (45).

Konklusjon

Risikoen for å få lungekreft er mangedoblet ved tobakksrøyking, men også aldri-røykere får sykdommen. Både betydningen av miljøfaktorene som påvirker risikoen samt de molekylære forandringene man ser i svulsten, ser ut til å være noe ulike hos røykere og aldri-røykere. Dette tyder på at prosessen bak kreftutviklingen er forskjellig. I tillegg ser vi at behandlingsresponsen påvirkes av molekylære karakteristika i svulsten, og sannsynligvis også i pasienten.

I de siste årene har vi opplevd en kunnskapseksplosjon om molekylære endringer og karakteristika ved kreft. Kan hende er tiden inne for å benytte kunnskapen vi har om forskjellene mellom lungekreft hos røykere og aldri-røykere i kliniske studier, for så å kunne gi en mer skreddersydd terapi.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Cancer in Norway 2007. Oslo: Kreftregisteret, 2008.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74–108.
3. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003; 123: 21–49S.
4. Witschi H. A short history of lung cancer. *Toxicol Sci* 2001; 64: 4–6.
5. Freedman ND, Leitzmann MF, Hollenbeck AR et al. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer in men and women: analysis of a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 649–56.
6. Villeneuve PJ, Mao Y. Lifetime probability of developing lung cancer, by smoking status, Canada. *Can J Public Health* 1994; 85: 385–8.
7. Khuder SA, Mutgi AB. Effect of smoking cessation on major histologic types of lung cancer. *Chest* 2001; 120: 1577–83.
8. Tverdal A, Bjartveit K. Health consequences of reduced daily cigarette consumption. *Tob Control* 2006; 15: 472–80.
9. Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *Int J Epidemiol* 2007; 36: 1048–59.
10. Vineis P, Airoldi L, Veglia F et al. Environmental tobacco smoke and risk of respiratory cancer and chronic obstructive pulmonary disease in former smokers and never smokers in the EPIC prospective study. *BMJ* 2005; 330: 277.
11. Darby S, Hill D, Auvinen A et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ* 2005; 330: 223.
12. Nelson HH, Kelsey KT. The molecular epidemiology of asbestos and tobacco in lung cancer. *Oncogene* 2002; 21: 7284–8.

>>>

13. Schwartz AG, Prysak GM, Murphy V et al. Nuclear estrogen receptor beta in lung cancer: expression and survival differences by sex. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 7280–7.
14. Schwartz AG, Wenzlaff AS, Prysak GM et al. Reproductive factors, hormone use, estrogen receptor expression and risk of non small-cell lung cancer in women. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5785–92.
15. Ishibashi H, Suzuki T, Suzuki S et al. Progesterone receptor in non-small cell lung cancer – a potent prognostic factor and possible target for endocrine therapy. *Cancer Res* 2005; 65: 6450–8.
16. Syrjanen KJ. HPV infections and lung cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 885–91.
17. Chaturvedi AK, Kleinerman RA, Hildesheim A et al. Second cancers after squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2009; 27: 967–73.
18. Lim WT, Chuah KL, Leong SS et al. Assessment of human papillomavirus and Epstein-Barr virus in lung adenocarcinoma. *Oncol Rep* 2009; 21: 971–5.
19. Thun MJ, Hannan LM, Adams-Campbell LL et al. Lung cancer occurrence in never-smokers: an analysis of 13 cohorts and 22 cancer registry studies. *PLoS Med* 2008; 5: e185.
20. Hosgood HD 3rd, Berndt SI, Lan Q. GST genotypes and lung cancer susceptibility in Asian populations with indoor air pollution exposures: a meta-analysis. *Mutat Res* 2007; 636: 134–43.
21. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers: a different disease. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 778–90.
22. Grimsrud TK, Berge SR, Haldorsen T et al. Can lung cancer risk among nickel refinery workers be explained by occupational exposures other than nickel? *Epidemiology* 2005; 16: 146–54.
23. Beelen R, Hoek G, van den Brandt PA et al. Long-term exposure to traffic-related air pollution and lung cancer risk. *Epidemiology* 2008; 19: 702–10.
24. Gorlova OY, Weng SF, Zhang Y et al. DNA repair capacity and lung cancer risk in never smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 1322–8.
25. Amos CI, Wu X, Broderick P et al. Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25.1. *Nat Genet* 2008; 40: 616–22.
26. Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V et al. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature* 2008; 452: 633–7.
27. Thorgeirsson TE, Geller F, Sulem P et al. A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease. *Nature* 2008; 452: 638–42.
28. Haugen A. Molekylærbiologisk diagnostikk ved lungekreft. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 3283–5.
29. Balsara BR, Testa JR. Chromosomal imbalances in human lung cancer. *Oncogene* 2002; 21: 6877–83.
30. Wong MP, Lam WK, Wang E et al. Primary adenocarcinomas of the lung in nonsmokers show a distinct pattern of allelic imbalance. *Cancer Res* 2002; 62: 4464–8.
31. Shigematsu H, Gazdar AF. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J Cancer* 2006; 118: 257–62.
32. Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: biological and clinical implications. *Cancer Res* 2004; 64: 8919–23.
33. Ahrendt SA, Decker PA, Alawi EA et al. Cigarette smoking is strongly associated with mutation of the K-ras gene in patients with primary adenocarcinoma of the lung. *Cancer* 2001; 92: 1525–30.
34. Stephens P, Hunter C, Bignell G et al. Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours. *Nature* 2004; 431: 525–6.
35. Mao L. Molecular abnormalities in lung carcinogenesis and their potential clinical implications. *Lung Cancer* 2001; 34 [suppl 2]: S27–34.
36. Le Calvez F, Mukeria A, Hunt JD et al. TP53 and KRAS mutation load and types in lung cancers in relation to tobacco smoke: distinct patterns in never, former, and current smokers. *Cancer Res* 2005; 65: 5076–83.
37. Divine KK, Pulling LC, Marron-Terada PG et al. Multiplicity of abnormal promoter methylation in lung adenocarcinomas from smokers and never smokers. *Int J Cancer* 2005; 114: 400–5.
38. Wang YC, Lu YP, Tseng RC et al. Inactivation of hMLH1 and hMSH2 by promoter methylation in primary non-small cell lung tumors and matched sputum samples. *J Clin Invest* 2003; 111: 887–95.
39. Dalmay T, Edwards DR. MicroRNAs and the hallmarks of cancer. *Oncogene* 2006; 25: 6170–5.
40. He L, He X, Lowe SW et al. microRNAs join the p53 network – another piece in the tumour-suppression puzzle. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 819–22.
41. Chin LJ, Ratner E, Leng S et al. A SNP in a let-7 microRNA complementary site in the KRAS 3' untranslated region increases non-small cell lung cancer risk. *Cancer Res* 2008; 68: 8535–40.
42. Bryant A, Cerfolio RJ. Differences in epidemiology, histology, and survival between cigarette smokers and never-smokers who develop non-small cell lung cancer. *Chest* 2007; 132: 185–92.
43. Miller VA, Kris MG, Shah N et al. Bronchioloalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1103–9.
44. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol* 2007; 25: 561–70.
45. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123–32.

Manuskriptet ble mottatt 9.12. 2008 og godkjent 7.5. 2009. Medisinsk redaktør Michael Bretthauer.