

Einfluss beruflicher Risikofaktoren auf das rückfallfreie Überleben von Harnblasenkarzinompatienten in einer multizentrischen Studie

Hannah BÜRGER^{1,2}, Silvia SELINSKI¹, Klaus GOLKA¹

¹ *Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo)*

Ardeystraße 67, D-44139 Dortmund

² *Fakultät Statistik, TU Dortmund*

Vogelpothsweg 87, D-44227 Dortmund

Kurzfassung: Wir untersuchten den Einfluss beruflicher Risikofaktoren auf die rezidivfreie Zeit bei Harnblasenkrebs in drei Patientenkollektiven. Rezidivfreie Überlebenszeiten und Angaben zu ausgeübten Berufen und Kontakt zu aromatischen Aminen lagen von insgesamt 794 Harnblasenkarzinompatienten aus Neuss (407), Dortmund (174) und der Lutherstadt Wittenberg (213) vor. Zehn Risikoberufe für die Entstehung von Harnblasenkrebs lagen bei jeweils mindestens 4 Patienten vor. Davon war keiner signifikant mit dem rezidivfreien Überleben assoziiert. Bei Arbeitern im Bereich der Lederindustrie, Druckerei, Landverkehr, Chemieindustrie und Schlossern/Mechanikern war die rückfallfreie Zeit tendenziell kürzer. Ein Zusammenhang zwischen Beruf/Exposition und Prognose lässt sich nicht signifikant nachweisen, hier sind größere Fallzahlen nötig.

Schlüsselwörter: Cox-Proportional-Hazards Modell, Harnblasenkrebs, Kaplan-Meier-Schätzer, Rezidiv, Prognose, Survival

1. Zielsetzung

Harnblasenkrebs ist die vierthäufigste Krebserkrankung bei Männern und die fünfzehnthäufigste Krebserkrankung bei Frauen in Westeuropa (Ferlay et al. 2013). Hauptursachen für die Entstehung dieses Tumors sind die Exposition gegenüber Harnblasenkarzinogenen in Tabakrauch, Umwelt und am Arbeitsplatz sowie genetische Polymorphismen (Brennan et al. 2000; Golka et al. 2002, 2004, 2011; Boffetta 2008; Roth et al. 2012; Rushton et al. 2012; Schwender et al. 2012; Bolt 2013a, b; Burger et al. 2013; Egbers et al. 2014). Generell ist die Prognose nicht-muskelinvasiver Harnblasentumoren relativ gut. Problematisch sind allerdings die hohe Wahrscheinlichkeit für häufig wiederkehrende Rezidive (30-80 % der Patienten) und das Risiko der Progression zu muskel-invasiven Tumoren (van Rhijn et al. 2009). Während Risikofaktoren für die Entstehung dieser Krebserkrankung gut untersucht sind (Rushton et al. 2012; Schwender et al. 2012; Burger et al. 2013; Selinski 2014a), sind Studien zu Einflussfaktoren auf den Verlauf des urothelialen Harnblasenkarzinoms selten (Selinski 2014b); insbesondere fehlen Studien zum Einfluss beruflicher Risikofaktoren auf die Prognose. Daher untersuchten wir die rezidivfreie Zeit in drei unterschiedlichen Patienten-Kollektiven aus der Lutherstadt Wittenberg, einer älteren Studie aus einem früheren Zentrum der Gummi-Industrie, Dortmund, eine neuere Studie aus einem früheren Zentrum der Kohle- und Stahlindustrie und Neuss, ebenfalls eine neuere Studie.

2. Material und Methoden

2.1 Studiengruppen

Persönliche Angaben zum Rauchverhalten und Alter bei Erstdiagnose, zu über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten ausgeübten Berufen und beruflichem Kontakt mit potentiell krebserregenden Chemikalien, insbesondere mit aromatischen Aminen, polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen und Azofarbstoffen, wurden mittels Fragebogen bei Studienbeginn erhoben (Lutherstadt Wittenberg: 1995 – 1999; Dortmund 7/2009 – 12/2010; Neuss 6/2009 – 11/2011). Die rückfallfreien Überlebenszeiten von insgesamt 794 (Lutherstadt Wittenberg 213, Dortmund 174, Neuss 407) histologisch gesicherten Harnblasenkarzinompatienten wurden im Zeitraum 9/2008 – 6/2009 (Lutherstadt Wittenberg), 5/2012 – 8/2012 (Dortmund) bzw. 7/2013 – 2/2014 (Neuss) erhoben.

2.2 Statistische Methoden

Der mögliche Einfluss beruflicher Risikofaktoren auf das rückfallfreie Überleben wurde mit Hilfe des Cox-Proportional-Hazards Regressionsmodells untersucht, sofern der Risikofaktor bei mindestens 4 Patienten vorlag. Als Ereignis wurde dabei das Auftreten des ersten Rezidivs definiert, als rückfallfreie Überlebenszeit die Zeit von Erstdiagnose bis zum ersten Rezidiv. Als zensiert wurden die Personen definiert, bei denen bis zum Ende des Beobachtungszeitraums kein Rezidiv auftrat. Der Beobachtungszeitraum für die zensierten Daten war definiert als der Zeitraum zwischen Erstdiagnose und letztem bekannten Patientenkontakt bzw. Tod. Für jeden beruflichen Risikofaktor wurden ein unadjustiertes und ein nach Rauchverhalten, Alter bei Erstdiagnose, Geschlecht und Studiengruppe adjustiertes Cox-Regressionsmodell angepasst und die Signifikanz der Effekte mittels Wald-Test geprüft. Desweiteren wurden Hazard-Ratios (HR) mit 95 % Konfidenzintervallen (95% KI) berechnet. Die rezidivfreien Überlebenszeiten wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die mögliche Assoziation von beruflichen Risikofaktoren mit der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von mindestens einem Rezidiv wurde mittels Chi-Quadrat-Test bzw. im Fall von erwarteten Zelhäufigkeiten von unter 5 mittels des exakten Tests von Fisher untersucht sowie Odds Ratios (OR) mit 95 % KI berechnet. Allgemein wurde ein nicht auf multiples Testen adjustiertes Signifikanzniveau von $\alpha = 0.05$ angenommen. Alle Tests und Berechnungen wurden mit der Statistiksoftware R, Version 3.0.3 (R Development Core Team 2014) durchgeführt.

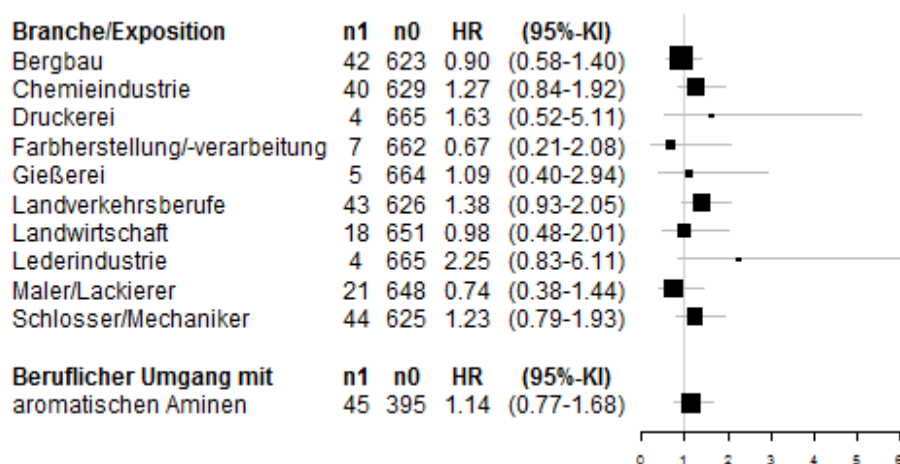
3. Ergebnisse

Bei 429 Patienten bildete sich mindestens ein Rezidiv, bei diesen Patienten betrug die rückfallfreie Zeit im Median 0,94 Jahre (arithmetisches Mittel: 2,00 Jahre, Minimum: 0,08 Jahre, Maximum: 29,02 Jahre). Einer von zehn Risikoberufen für die Entstehung von Harnblasenkrebs lag bei jeweils mindestens vier Patienten vor (Tab. 1). Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von mindestens einem Rezidiv und Beruf oder Umgang mit aromatischen Aminen ließ sich lediglich für die Landverkehrsberufe signifikant nachweisen ($P=0.021$, $OR=2,30$, $95\% \text{ KI}=1,12-5,01$).

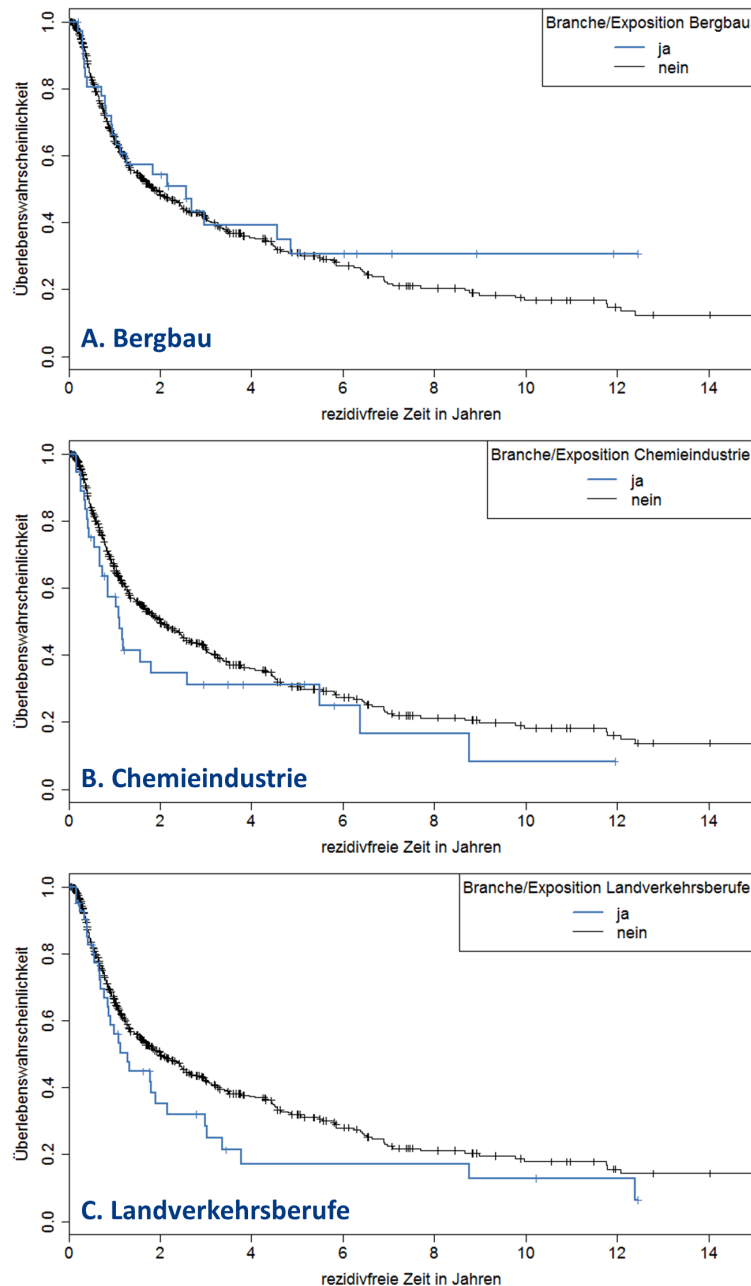
Tabelle 1: Rezidivfreie Zeiten innerhalb bestimmter Berufsgruppen und der jeweiligen Vergleichsgruppe und Häufigkeit des Auftretens von Rezidiven.

Branche / Exposition	Risikofaktor vorhanden	Patienten		Rezidivfreie Zeit in Jahren	
		mit Rezidiv	ohne Rezidiv	Median	Minimum-Maximum
Bergbau	ja	22	20	0,94	0,21-4,86
	nein	338	285	0,94	0,08-29,02
Chemieindustrie	ja	27	13	0,8	0,16-8,76
	nein	335	294	0,94	0,08-29,02
Druckerei	ja	3	1	0,61	0,42-4,07
	nein	359	306	0,94	0,08-29,02
Farbherstellung/-verarbeitung	ja	3	4	0,16	0,16-3,24
	nein	359	303	0,94	0,08-29,02
Gießerei	ja	4	1	0,76	0,32-4,64
	nein	358	306	0,94	0,08-29,02
Landverkehr	ja	31	12	0,91	0,16-12,39
	nein	331	295	0,94	0,08-29,02
Landwirtschaft	ja	8	10	1,49	0,16-2,22
	nein	354	297	0,94	0,08-29,02
Lederindustrie	ja	4	0	0,96	0,36-3,24
	nein	358	307	0,94	0,08-29,02
Maler/Lackierer	ja	10	11	0,57	0,23-6,90
	nein	352	296	0,94	0,08-29,02
Schlosser/Mechaniker	ja	23	21	0,64	0,15-6,91
	nein	339	286	0,98	0,08-29,02
Beruflicher Umgang mit aromatischen Aminen	ja	32	13	1,19	0,13-11,76
	nein	226	169	0,83	0,08-24,55

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Beruf bzw. beruflichem Umgang mit aromatischen Aminen konnte nicht nachgewiesen werden (Abb. 1).

**Abbildung 1:** Hazard-Ratios (HR) für die untersuchten Berufe und den Umgang mit aromatischen Aminen. Dabei ist n1 die Anzahl der Personen mit und n0 die Anzahl der Personen ohne den Risikofaktor (Referenzgruppe).

Bei Arbeitern im Bereich der Lederindustrie ($n=4$, $HR=2,25$, $95\% KI=0,83-6,11$, Abb. 1), Druckerei ($n=4$, $HR=1,63$, $95\% KI=0,52-5,11$, Abb. 1), Landverkehr ($n=43$, $HR=1,38$, $95\% KI=0,93-2,05$, Abb. 1, 2C), Chemieindustrie ($n=40$, $HR=1,27$, $95\% KI=0,84-1,92$, Abb. 1, 2B) und Schlossern/Mechanikern ($n=44$, $HR=1,23$, $95\% KI=0,79-1,93$, Abb. 1, 2E) war die rückfallfreie Zeit tendenziell kürzer. Bergleute ($n=42$, Abb. 1, 2A), Landwirte ($n=18$, Abb. 1), Maler/Lackierer ($n=21$, Abb. 1, 2D), Arbeiter in der Farbherstellung/-verarbeitung ($n=7$) und Gießerei ($n=5$, Abb. 1) hatten keine kürzeren rezidivfreien Zeiten. 45 Personen mit beruflichem Kontakt mit aromatischen Aminen hatten ebenfalls keine signifikant kürzeren rückfallfreien Zeiten ($HR=1,14$; $95\% KI=0,77-1,68$, Abb. 1, 2F).



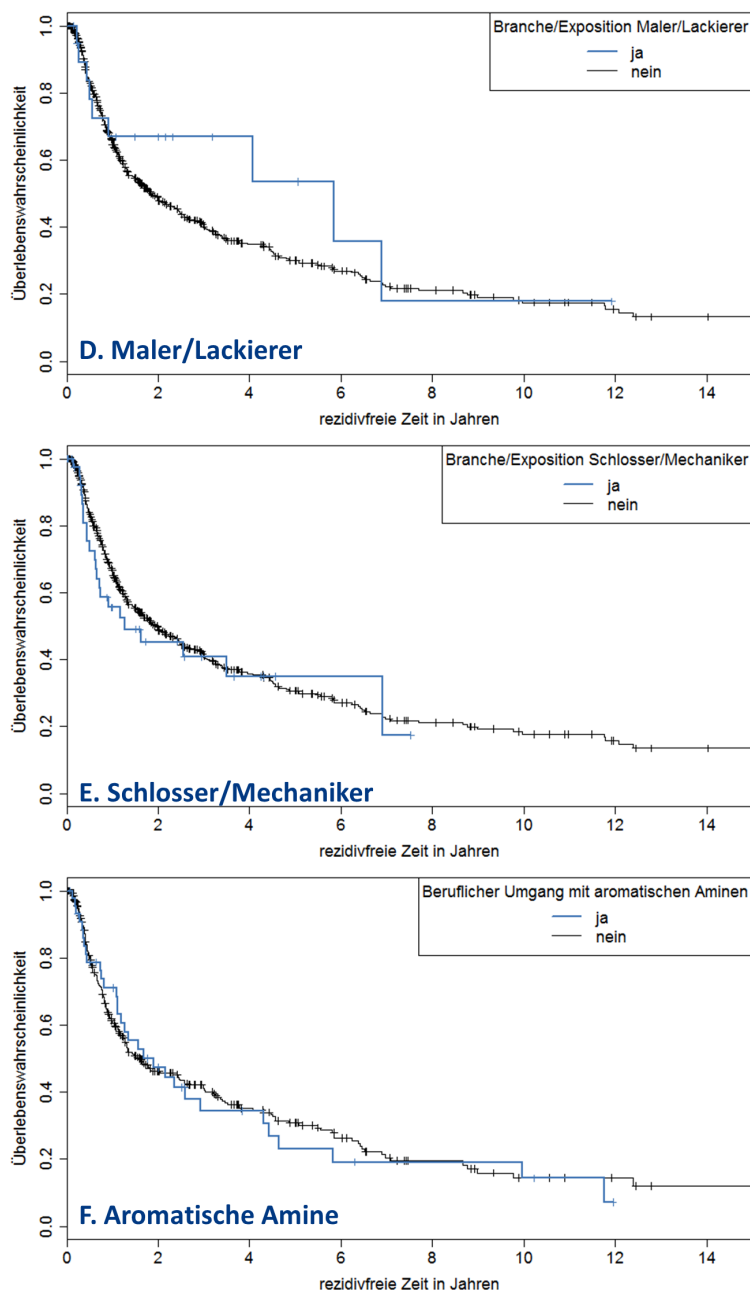


Abbildung 2A-F: Kaplan-Meier-Kurven für das rezidivfreie Überleben in Jahren bei ausgewählten Berufen mit mindestens 20 Personen (A Arbeiter im Bergbau, B Arbeiter in der Chemieindustrie, C Landverkehrsberufe, D Maler und Lackierer, E Schlosser und Mechaniker, F beruflicher Umgang mit aromatischen Aminen). Überlebenszeiten werden bis 15 Jahre dargestellt.

4. Diskussion

In dieser ersten Studie zum Einfluss beruflicher Risikofaktoren auf den weiteren Krankheitsverlauf des Harnblasenkarzinoms konnten wir bei insgesamt 794 Patienten aus drei unterschiedlichen Kollektiven zehn Berufe sowie den Umgang mit aromatischen Aminen auf eine Assoziation testen. Trotz einer für ein Follow-up großen Fallzahl lässt sich ein Einfluss beruflicher Faktoren, insbesondere einer beruflichen Exposition gegen die Harnblasenkrebs erzeugenden aromatischen

Amine auf den Krankheitsverlauf nicht nachweisen. Hier sind größere Fallzahlen nötig, um größere Anzahlen von Patienten, die in den einzelnen Berufsfeldern tätig waren, zu erreichen. Die in dieser Studie gefundenen Trends weisen allerdings darauf hin, dass ein Einfluss bestimmter beruflicher Risikofaktoren auf die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs, insbesondere in den ersten 5 Jahren nach Erstdiagnose, und einer kürzeren rezidivfreien Überlebenszeit nicht auszuschließen ist.

5. Literatur

- Boffetta P (2008) Tobacco smoking and risk of bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 218:45-54.
- Bolt HM (2013a) Human bladder cancer risk calculation based on genome-wide analysis of genetic variants. *Arch Toxicol* 87:397-399
- Bolt HM (2013b) Relevance of genetic disposition versus environmental exposure for cancer risk: an old controversy revisited with novel methods. *EXCLI J* 12:79-80
- Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer*. 2000;86(2):289–94.
- Burger M, Catto, James W F, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P et al. (2013) Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 63(2):234-241
- Egbers L, Grotenhuis AJ, Aben KK, Alfred Witjes J, Kiemeny LA, Vermeulen SH (2014) The prognostic value of family history among patients with urinary bladder cancer. *Int J Cancer* (epub ahead of print)
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F (2013) GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11, 2013. <http://globocan.iarc.fr> (accessed November 14, 2014)
- Golka K, Prior V, Blaszkewicz M, Bolt HM (2002) The enhanced bladder cancer susceptibility of NAT2 slow acetylators towards aromatic amines: a review considering ethnic differences. *Toxicol Lett* 128(1-3):229-241
- Golka K, Selinski S, Lehmann M, Blaszkewicz M, Marchan R, Ickstadt K et al. (2011) Genetic variants in urinary bladder cancer: collective power of the "wimp SNPs". *Arch Toxicol* 85(6):539-554
- Golka K, Wiese A, Assennato G, Bolt HM (2004) Occupational exposure and urological cancer. *World J Urol* 21(6):382-391
- Roth E, Selinski S, Schikowsky C, Seidel T, Volkert F, Blaszkewicz M, et al. (2012) Bladder cancer survival in a former industrial area in Saxony-Anhalt, Germany. *J Toxicol Environ Health A* 75:1216-1225
- R Core Team (2014) R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>
- Rushton L, Hutchings SJ, Fortunato L, Young C, Evans GS, Brown T et al. (2012) Occupational cancer burden in Great Britain. *Br J Cancer* 107(Suppl 1):S3-7
- Schwender H, Selinski S, Blaszkewicz M, Marchan R, Ickstadt K, Golka K et al. (2012) Distinct SNP combinations confer susceptibility to urinary bladder cancer in smokers and non-smokers. *PLoS One* 7(12):e51880
- Selinski S (2014a) Urinary bladder cancer risk variants: recent findings and new challenges of GWAS and confirmatory studies. *Arch Toxicol* 88:1469-1475
- Selinski S (2014b) Impact of urinary bladder cancer risk variants on prognosis and survival. *EXCLI J* 13:1254-1258
- van Rhijn, Bas W G, Burger M, Lotan Y, Solsona E, Stief CG, Sylvester RJ et al. (2009) Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy. *Eur Urol* 56(3):430-442