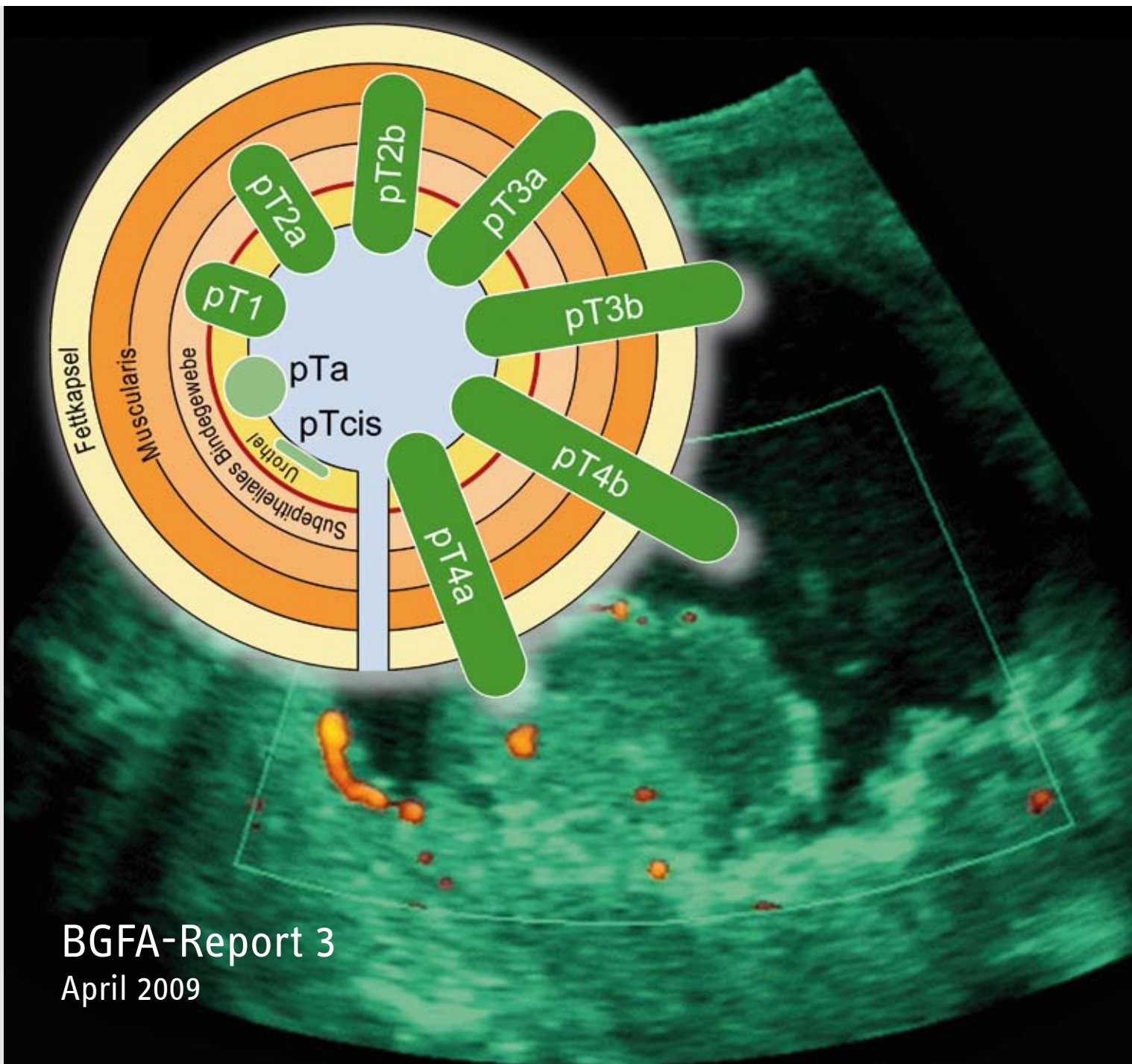


Zweittumoren nach Harnblasenkrebs

Abschlussbericht



Impressum

BGFA-Report

Ausgabe 3

1. Auflage, April 2009

Herausgeber

BGFA - Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin
der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung
Institut der Ruhr-Universität Bochum

Gestaltung

Bernd Naurath

Titelbild

Fotomontage unter Verwendung einer Abbildung
aus dem Internistischen Sonographie-Atlas des
Albertinen-Krankenhaus, Hamburg

Druck

Druckzentrum Ruhr-Universität Bochum, Bochum

ISSN

ISSN 1867-9358

Kontakt

BGFA

Bürkle-de-la-Camp-Platz 1

D-44789 Bochum

Telefon: (0234) 302-4501

Fax: (0234) 302-4505

E-Mail: oeff@bgfa.de

Dieser BGFA-Report ist auch als PDF-Datei verfügbar.
(Internet: www.bgfa.de Webcode 539648)

Impressum

Abschlussbericht

Zweitumoren nach Harnblasenkrebs

Erstellt durch

BGFA – Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung
Institut der Ruhr-Universität Bochum
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
D-44789 Bochum
Tel.: +49 234 3024 501
Fax.: +49 234 3024 505
E-Mail: bgfa@bgfa.ruhr-uni-bochum.de

In Zusammenarbeit mit dem Epidemiologischen Krebsregister Nordrhein-Westfalen

Beteiligte Wissenschaftler (in alphabetischer Reihenfolge)

BGFA

Prof. Dr. Thomas Brüning
Dr. Martin Lehnert

Epidemiologisches Krebsregister Nordrhein-Westfalen

Dr. Klaus Kraywinkel

Inhaltsverzeichnis

1	Fragestellung	6
2	Datenmaterial und Methoden	7
2.1	Literaturrecherche	7
2.2	Analyse von Krebsregisterdaten	7
3	Ergebnisse.....	8
3.1	Epidemiologie des Harnblasenkarzinoms.....	8
3.2	Symptomatik und Diagnose	9
3.3	Therapie des Harnblasenkarzinoms	9
3.4	Risikofaktoren des Harnblasenkarzinoms	9
3.5	Harnblasenkarzinom als Berufskrankheit	10
3.6	Epidemiologie von Zweitumoren	10
4	Interpretation und Diskussion	14
5	Zusammenfassung und Schlussfolgerung.....	16
6	Literatur	17
	Impressum	2

1 Fragestellung

Nach Harnblasenkreberkrankungen in Folge einer beruflichen Exposition gegenüber aromatischen Aminen werden in einigen Fällen Zweittumoren beobachtet. Von der BG Chemie wurden seit den 1980er Jahren im Einzelfall auch Tumoren außerhalb der Harnwege in Verbindung mit einer beruflichen Exposition gegenüber aromatischen Aminen entschädigt, insbesondere Lungenkreberkrankungen in zeitlicher Folge nach einem Harnblasenkrebs. Zu prüfen wäre daher, ob es heutige wissenschaftliche Erkenntnisse rechtfertigen oder gar erfordern, solche Tumorerkrankungen nach der Öffnungsklausel zu überprüfen und ggf. zu entschädigen. Hieraus leiten sich folgende Fragestellungen ab:

- Gibt es aktuelle Daten zur Epidemiologie von Zweittumoren in Verbindung mit Harnblasenkarzinomen?
- Gibt es aktuelle Bewertungen eines möglichen Zusammenhangs von bösartigen Neubildungen außerhalb der Harnorgane und der Einwirkung aromatischer Amine beim Menschen?

2 Datenmaterial und Methoden

Bei der Bearbeitung der Fragestellungen wurden Fachpublikationen zur Epidemiologie des Harnblasenkarzinoms unter besonderer Berücksichtigung der Inzidenz von Zweitumoren sowie arbeitsmedizinischer Aspekte recherchiert. Weiterhin wurden die Datenbestände von zwei etablierten Landeskrebsregistern hinsichtlich der Häufigkeit und Verteilung von Zweitumoren nach Harnblasenkarzinomen in deutschen Populationen analysiert.

2.1 Literaturrecherche

Im ersten Schritt wurden in der Literaturdatenbank ‚Medline‘ Veröffentlichungen in internationalen Fachjournals bis einschließlich 2007 recherchiert. Dabei wurden Kombinationen folgender Suchbegriffe benutzt: incidence, frequency, epidemiology, bladder cancer, urothelial cancer, multiple primaries, subsequent cancer, risk factor. Des Weiteren wurden Leitlinien und Behandlungsempfehlungen zum Harnblasenkarzinom in Deutschland recherchiert.

Im zweiten Schritt wurden Informationen zu den Hauptrisikofaktoren des Harnblasenkarzinoms, Tabakrauchen und berufliche Exposition gegenüber aromatischen Aminen, hinsichtlich ihrer kanzerogenen Mechanismen und möglicher Wirkorte recherchiert. Im Focus standen dabei gemeinsame Risikofaktoren bei Primär- und Folgeerkrankung.

2.2 Analyse von Krebsregisterdaten

Die Grundlage für die Beschreibung der Häufigkeit von Tumorerkrankungen in der Bevölkerung sind möglichst vollzählige, bevölkerungsbezogene Krebsregister, die in zahlreichen Ländern und Regionen geführt werden [1]. Die zuverlässige Zuordnung von Krebserkrankungen zu Personen, die bereits mit einer früheren Krebserkrankung (Primärerkrankung) registriert wurden, ist Voraussetzung für die Untersuchung der Epidemiologie von Zweit- oder Mehrfacherkrankungen. Veröffentlichungen, Analysen und Sonderauswertungen von Krebsregisterdaten sind somit zunächst die wichtigste Quelle für die Bearbeitung dieser Fragestellung. Die Epidemiologischen Krebsregister im Saarland und in Nordrhein-Westfalen wurden um entsprechende Sonderauswertungen gebeten.

3 Ergebnisse

Im Folgenden werden zunächst die gegenwärtigen Kenntnisse zur Epidemiologie, Klinik und Risikofaktoren des Harnblasenkarzinoms zusammengefasst. Des Weiteren wird auf das Harnblasenkarzinom als berufsbedingte Erkrankung eingegangen. Es folgt eine zusammenfassende Darstellung zur Substanzgruppe der aromatischen Amine, dem Hauptrisikofaktor in der Arbeitswelt für bösartige Neubildungen der Harnblase. Dabei wird auf die Epidemiologie von Zweiterkrankungen in Verbindung mit Harnblasenkarzinomen eingegangen; mögliche Erklärungen für die gefundenen Zusammenhänge werden diskutiert. Abschließend erfolgt eine zusammenfassende Bewertung der Erkenntnisse hinsichtlich der Fragestellung.

3.1 Epidemiologie des Harnblasenkarzinoms

Nach Daten der epidemiologischen Krebsregister erkrankten im Jahr 2004 in Deutschland 21.410 Männer an einer Neubildung im Bereich der Harnblase. Dies entspricht einer rohen Inzidenzrate von 53,1 je 100.000 Männer. Frauen sind deutlich seltener betroffen: Pro Jahr erkranken 7.340 Frauen, was einer rohen Inzidenzrate von 17,4 je 100.000 Frauen entspricht. Anders als bei anderen Entitäten werden in der Darstellung bevölkerungsbezogener Daten zur Epidemiologie von Krebserkrankungen der Harnblase nicht nur invasive Krebsformen (ICD 10: C67) sondern auch Frühstadien der Krebsentstehung (ICD 10: D09.0) und sog. Neubildungen unsicheren oder unbekanntem

Verhaltens (ICD 10: D41.4) mit einbezogen, um Variabilitäten und Veränderungen bei Beurteilung und Klassifikation zu begegnen. Damit liegt die Harnblase in Deutschland bei Männern an vierter Position (9,3 %) der häufigsten Lokalisationen bösartiger Neubildungen, bei Frauen an achter Position (3,6 %) [2]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt mit 71 Jahren bei Männern und mit 74 Jahren bei Frauen im Vergleich zu anderen Krebsarten relativ hoch. Nach Daten deutscher Krebsregister haben Harnblasenkarzinome mit einer durchschnittlichen relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 76 % bei Männern eine im Vergleich zu vielen anderen Krebserkrankungen günstige Prognose (70 % bei Frauen). Die Prognose ist stark von der Invasions-tiefe und dem Differenzierungsgrad der Tumoren abhängig (**Abbildung 1**). 70 % aller Tumoren werden in einem frühen oder präinvasiven Frühstadium (Ta, Tis, T1) diagnostiziert [3]. Die schlechteste Prognose haben Tumoren, die in benachbarte Organe infiltrieren (T4) bzw. Absiedelungen in Lymphknoten oder anderen Organen gebildet haben. Hier sinkt die 5-Jahres-Überlebensrate auf unter 30 %.

Histologisch handelt es sich bei über 90 % aller in westlichen Industrienationen diagnostizierten Harnblasenkarzinome um Urothelkarzinome. Entsprechend selten sind Adenokarzinome oder Plattenepithelkarzinome, die in afrikanischen Ländern einen höheren Anteil haben [3]. Ein sehr ähnliches morphologisches Verteilungsmuster findet sich bei bösartigen Neubildungen des Nierenbeckens und der Harnleiter. Diese sind jedoch wesentlich seltener als Harnblasenkarzinome.

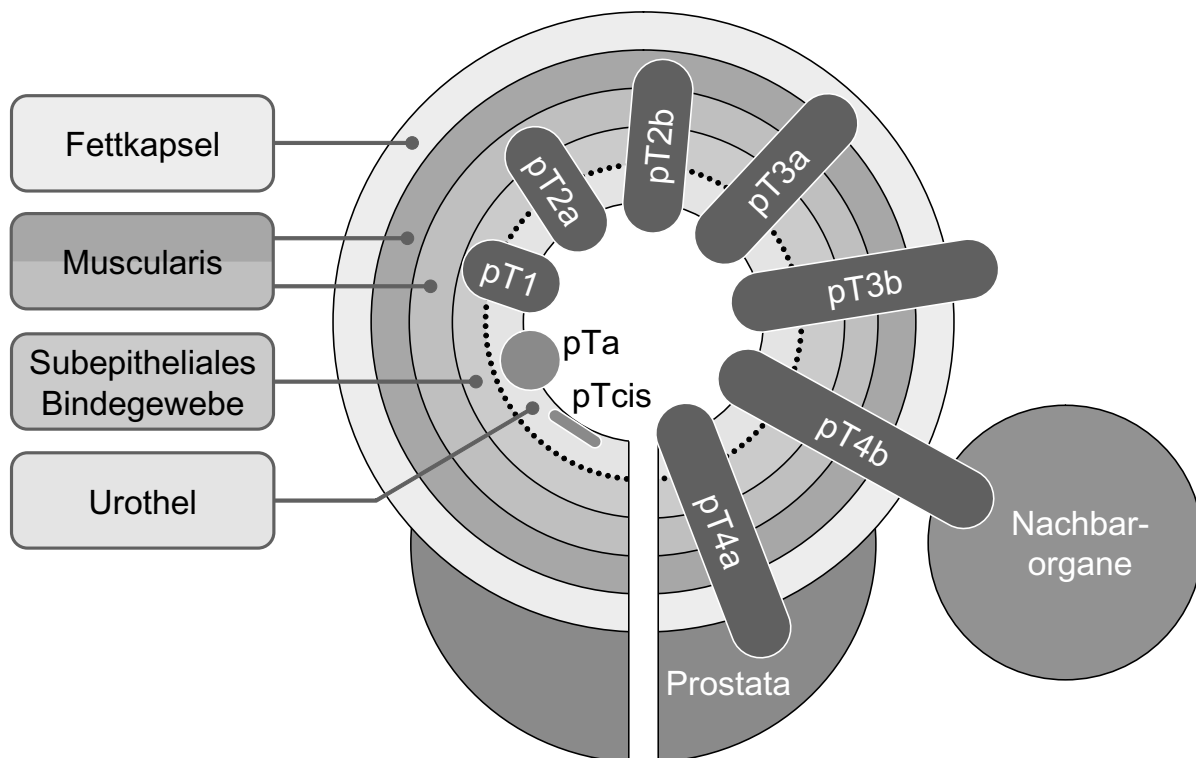


Abbildung 1: Klassifikation der Tumorausdehnung beim Harnblasenkarzinom (T-Stadium)

3.2 Symptomatik und Diagnose

Typisches Erstsymptom eines Harnblasentumors ist die schmerzlose und sichtbare Blutbeimengung im Urin (Makrohämaturie). Eher seltene Symptome sind Beschwerden beim Wasserlassen oder Schmerzen. Im Zentrum der Diagnostik von Harnblasentumoren steht die Blasenspiegelung (Zystoskopie) und eine fraktionierte Gewebeentnahme im Rahmen der transurethralen Resektion (TUR) sowie der feingeweblichen Begutachtung von Tumoranteilen oder des gesamten Tumors. Weitere Standardverfahren in der Diagnostik sind die Sonographie, das Ausscheidungsurogramm sowie die zytologische Untersuchung des Urins. In der Diagnostik fortgeschrittener Erkrankungen werden weitere bildgebende Verfahren wie Computertomographie, Skelettszintigraphie oder Magnetresonanztomographie eingesetzt. Die häufigsten Metastasenlokalisationen sind Lunge, Leber und Knochen [5]. Urinbasierte Tumormarker zur Früherkennung von Harnblasenkarzinomen werden derzeit in einer umfangreichen prospektiven Studie im Rahmen der nachgehenden Untersuchung von ehemals gegenüber aromatischen Aminen Exponierten untersucht. Die wiederholte Untersuchung von bisher rund 1500 Personen in dem Projekt „UroScreen“, das vom BGFA zusammen mit der BG Chemie, dem Institut für Urologie der Universität Tübingen, der BASF AG sowie der Currenta GmbH für ehemalige Chemiewerker durchgeführt wird, zeigt vielversprechende Zwischenergebnisse.

3.3 Therapie des Harnblasenkarzinoms

Die Therapie des Blasenkarzinoms richtet sich nach der Invasionstiefe und dem Differenzierungsgrad des Tumors. Insbesondere oberflächlich wachsende, gut differenzierte Tumoren können durch eine transurethrale Resektion erfolgreich entfernt werden, so dass die Harnblase erhalten werden kann. Um die Implantation flottierender Tumorzellen zu verhindern, wird eine einmalige Einleitung eines Zytostatikums in die Harnblase unmittelbar nach der Operation empfohlen. Wegen einer generell hohen Rezidivneigung dieser Krebsart sind engmaschige Nachkontrollen und ggf. auch Nachresektionen erforderlich. In Abhängigkeit von den prognostischen Kriterien wird versucht durch eine adjuvante Instillationstherapie Rezidiven vorzubeugen [6]. Diese besteht in der wiederholten Einleitung eines Zytostatikums oder des Immunmodulators BCG (Bacillus Calmette-Guérin) in die Harnblase. Treten dennoch Rezidive auf, ist eine operative Entfernung der Harnblase meistens nicht zu vermeiden.

Bei fortgeschrittenen Erkrankungen mit Invasion des Tumors in die Muskelschichten der Blasenwand ist die komplette Entfernung der Harnblase zentraler Bestandteil der Therapie (radikale Zystektomie). Hierbei werden neben den regionalen Lymphknoten beim Mann in der Regel zusätzlich auch die Prostata,

Samenblasen, die proximalen Samenleiter und die distalen Harnleiter sowie die Harnröhre bei Tumorbefall entfernt. Bei der Frau werden üblicherweise dabei auch die distalen Harnleiter, die Harnröhre bei Tumorbefall, die Gebärmutter, die Eierstöcke und ein Teil der Scheidenvorderwand entfernt. In der Regel erfolgt die Anlage einer Ersatzblase aus Darmanteilen.

Strahlentherapie oder systemische Chemotherapie werden in Ausnahmefällen bei muskelinvasiven Tumoren im Rahmen einer harnblasenerhaltenden Therapie eingesetzt. Eine adjuvante Chemotherapie bringt möglicherweise Vorteile bei fortgeschrittenen Harnblasenkarzinomen [7]. Bei metastasierten Harnblasenkarzinomen sollte der Einsatz einer systemischen Polychemotherapie erwogen werden [5]. Cisplatin-Kombinationen haben sich hier als wirksam erwiesen.

Seit dem Jahr 2002 veröffentlicht die European Association of Urology Leitlinien zum Management des Harnblasenkarzinoms, auf die auch außerhalb Europas Bezug genommen wird [8;9]. Die Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften in Deutschland (AWMF) zu Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms befinden sich in der Entwicklungsstufe 1 und erscheinen nicht aktuell (vgl. AWMF online, www.awmf.org).

3.4 Risikofaktoren des Harnblasenkarzinoms

Etwa die Hälfte der heute in den Industrienationen auftretenden Harnblasenkarzinome wird auf das Rauchen zurückgeführt. In Abhängigkeit von den Parametern Intensität, Dauer, Alter bei Beginn und Dauer seit Einstellung des Rauchens liegt das Erkrankungsrisiko für Harnblasenkrebs bei dem 2- bis 5-fachen Risiko von Nierauchern [10]. Frauen haben möglicherweise bei ähnlichem Rauchverhalten ein höheres Erkrankungsrisiko als Männer [11]. Als Ursache werden Unterschiede im Metabolismus von aromatischen Aminen zwischen Männern und Frauen diskutiert [12]. Tabakrauch enthält mehr als 60 verschiedene kanzerogene Substanzen [13]. Die potentesten Substanzgruppen sind neben aromatischen Aminen polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH) (z. B. Benzo(a)pyren), heterozyklische Kohlenwasserstoffe (z. B. Furan), Nitrosamine, Aldehyde (z. B. Formaldehyd), Phenole, flüchtige Kohlenwasserstoffe (z. B. Benzene) sowie anorganische Elemente wie Cadmium, Arsen, Chrom und Nickel. Als Auslöser bösartiger Neubildungen im Bereich der Atemwege (z. B. Bronchialkarzinome, Kehlkopfkarzinome) werden vorrangig PAH und Nitrosamine genannt. Auf das Urothel der Harnblase wirken in erster Linie im Hauptstrom des Zigarettenrauchs enthaltene kanzerogene aromatische Amine wie 2-Naphthylamin und 4-Aminodiphenyl [14]. Ein Effekt auf die Harnorgane wird auch für Nitrosamine, PAH und Chlorkohlenwasserstoffe angenommen, die ebenfalls im Tabakrauch enthalten sind [15].

Im Gegensatz zu den Atemwegen wirken an den Harnorganen Substanzen, die den Organismus weitgehend passiert haben, dabei verstoffwechselt wurden oder zumindest resorbiert und durch die Niere wieder ausgeschieden wurden. Im Metabolismus vieler Stoffe spielt das Enzym N-Acetyltransferase 2 (NAT2) eine wichtige Rolle. Der Polymorphismus dieses Enzyms beeinflusst möglicherweise das individuelle Risiko für eine Krebserkrankung der Harnblase in Folge einer beruflichen Exposition gegenüber aromatischen Aminen. So fanden sich in verschiedenen Untersuchungen unter den Erkrankten, die beruflich exponiert gewesen waren, erhöhte Anteile von sogenannten „Langsam-Acetylierern“ [14;16].

Auch ohne berufliche Belastung und Tabakrauchkonsum kann eine Exposition gegenüber aromatischen Aminen gegeben sein [17;18]. Als mögliche Quellen werden Verbrennungsabgase und Farbstoffe wie Haarfärbemittel diskutiert [12]. Darüber hinaus können alkylierende Zytostatika wie Cyclophosphamid oder eine Bestrahlung im Rahmen einer onkologischen Therapie das Risiko einer Harnblasenkrebserkrankung erhöhen. Langjähriger Missbrauch phenacetinhaltiger Medikamente erhöht das Risiko eines Harnblasenkarzinoms möglicherweise ebenso wie arsenhaltiges Trinkwasser [19;20]. Ein weiterer global bedeutender Risikofaktor ist die chronische Infektion mit einem parasitären Saugwurm, die Schistosomiasis - früher Bilharziose genannt [21]. Dieser spielt in den westlichen Industrienationen zwar keine Rolle, ist aber in Afrika einschließlich des Nahen Ostens, sowie in Gebieten an der Westküste Indiens für einen erheblichen Teil von Plattenepithelkarzinomen der Harnblase verantwortlich.

3.5 Harnblasenkarzinom als Berufskrankheit

Der hier im Focus der Fragestellung stehende Risikofaktor für die Entstehung bösartiger Neubildungen der Harnblase ist eine berufliche Exposition gegenüber aromatischen Aminen. Ein Zusammenhang wurde erstmals Ende des 19. Jahrhunderts vermutet [22]. Damals erlangten Substanzen dieser Gruppe eine zentrale Bedeutung als Vor- und Zwischenprodukte in der industriellen Farbstoff- und Gummiproduktion und kamen später auch bei der Produktion von Pharmazeutika und Bioziden zur Anwendung. Die auch als Arylamine bezeichnete Gruppe der aromatischen Amine umfasst eine große Anzahl unterschiedlich strukturierter Stoffe, die sich hinsichtlich ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften und ihrer biologischen Wirksamkeit stark voneinander unterscheiden. Über Jahrzehnte wurde zunächst das damalige industrielle Hauptprodukt, Anilin, als Auslöser von Harnblasenkrebserkrankungen bei exponierten Arbeitern verdächtigt. Durch tierexperimentelle Untersuchungen und epidemiologische Studien konnten in den 40er und 50er Jahren des 19. Jahrhunderts jedoch andere aromatische Amine, die das Anilin verunreinigten, als Verursacher identifiziert werden. Heute sind vier Verbindungen aus der Gruppe

aromatischer Amine als sicher humankanzerogen eingestuft: 2-Naphthylamin, 4-Aminobiphenyl, Benzidin und 4-Chloro-Toluidin [23]. Seitdem hat sich der Zusammenhang von bösartigen Neubildungen der Harnorgane und der Exposition gegenüber bestimmten aromatischen Aminen in zahlreichen epidemiologischen Studien bestätigt. Die Ergebnisse einer gepoolten Analyse von Fall-Kontroll-Studien aus dem Jahr 2005 zeigten, dass die Verbesserung der Arbeitsbedingungen im westlichen Europa in den letzten Jahrzehnten zur Vermeidung eines großen Teils berufsbedingter Harnblasenkarzinome beigetragen hat. Durch die Veränderungen des Expositionsmusters in den letzten Jahrzehnten haben in Europa die aromatischen Amine als berufsbedingte Verursacher von Harnblasenkrebs erheblich an Bedeutung verloren. Als weitere Verursacher werden heute polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH) und Nitrosamine diskutiert [15;24].

Der Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber aromatischen Aminen und Krebserkrankungen der Harnwege wurde bereits im Jahr 1937 in der deutschen Berufskrankheitenverordnung als BK 1301 berücksichtigt. Nach der BK-Statistik der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung bestätigte sich das Vorliegen der Berufskrankheit „Schleimhautveränderungen, Krebs oder andere Neubildungen der Harnwege durch aromatische Amine“ zwischen 1978 und 2003 bei 1211 Verdachtsfällen, darunter 1167 Männer und 44 Frauen [25]. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 66 Jahren. Vom Beginn der Exposition bis zum Auftreten der Erkrankung vergingen im Mittel 37 Jahre (Latenzzeit). Die mittlere Dauer der Einwirkung betrug 21 Jahre. Weitere zwölf Fälle von anerkannt berufsbedingten bösartigen Neubildungen der Harnorgane wurden auf eine Exposition gegenüber Alkyl-Aryl-Oxiden zurückgeführt (BK 1310). Die Harnorgane sind mit 4,8 % die dritthäufigste Lokalisation beruflich verursachter Krebserkrankungen nach den Bronchien (53,8 %) und der Pleura (33,7 %). Etwa 65 % der Erkrankungen traten bei Beschäftigten oder ehemals Beschäftigten der chemischen Industrie auf.

Obwohl die Herstellung und das Inverkehrbringen der als kanzerogen erkannten aromatischen Amine in den westlichen Industrienationen seit den 1970er Jahren weitgehend eingestellt wurde, werden weltweit auch heute noch große Mengen dieser Substanzen hergestellt und gehandelt [26].

3.6 Epidemiologie von Zweittumoren

In der internationalen Literatur wird der Begriff „multiple primary cancers“ verwendet, wenn bei derselben Person im Laufe des Lebens mehr als eine Krebserkrankung auftritt. Die Analysen von Krebsregisterdaten zeigen für Personen, die bereits einmal an Krebs erkrankt waren, ein gegenüber der Gesamtbevölkerung erhöhtes Risiko, eine weitere Krebserkrankung zu erleiden. Bei den Analysen werden sogenannte Standardized Incidence Ratios (SIR) berechnet, ein Quotient aus der Anzahl beobachteter Fälle und der Anzahl erwarteter Fälle

in einer Gruppe der Allgemeinbevölkerung, die hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung der beobachteten Kohorte gleicht. Liegt die SIR über dem Wert 1 ist das Erkrankungsrisiko in der beobachteten Kohorte größer als in der Allgemeinbevölkerung.

Nach Analysen von Krebsregisterdaten des National Cancer Institute der USA (NCI) für die Jahre 1973 bis 2000 ergibt sich bei Männern ein um 11 % und bei Frauen ein um 17 % erhöhtes Krebsrisiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung [27]. Das Risiko und die Lokalisation einer Zweiterkrankung variieren nach Entität der Ersterkrankung.

Das durchschnittliche Risiko, nach einem Harnblasenkarzinom noch an einer weiteren bösartigen Neubildung zu erkranken, lag nach Analysen des NCI bei Männern um 16 % und bei Frauen um 20 % über dem Erkrankungsrisiko der Allgemeinbevölkerung [28]. Besonders hoch war das Risiko für weitere Tumoren im Bereich der Harnorgane – an Nierenbecken und Harnleitern (Männer SIR 10,49; Frauen SIR 16,98). Dabei sank

das Risiko, ein weiteres Urothelkarzinom außerhalb der Harnblase zu entwickeln, mit zunehmendem zeitlichem Abstand zur Primärdiagnose.

Das relative Risiko, nach einem Harnblasenkarzinom noch an Lungenkrebs zu erkranken, betrug bei Männern 1,53 und bei Frauen 2,19 (**Tabelle 1**). Ebenfalls erhöht war das Risiko für Kehlkopfkrebs. Das Risiko für Malignome der Atemwege blieb über viele Jahre weitgehend konstant [28].

Bei Männern betrug das relative Risiko für ein Prostatakarzinom 1,14, wenn zuvor ein Blasenkarzinom festgestellt worden war. Bei Frauen wurden in der Folge vermehrt vaginale Karzinome diagnostiziert (SIR 2,35).

Bei einer einzigen Entität im Bereich des Gastrointestinaltrakts – dem Pankreaskarzinom der Frau – zeigte sich eine geringe aber signifikante Überschreitung der erwarteten Fallzahlen (SIR 1,27).

**Tabelle 1: Zweitumoren nach Harnblasenkarzinom* 1973-2000
National Cancer Institute, USA**

Folgetumor	SIR [obs/exp]	
	Männer (463.222 PJ#)	Frauen (157.730 PJ#)
Nierenbecken, Urether etc. (ableitende Harnwege ohne Blase)	10,49	16,98
Lunge, Bronchus	1,53	2,19
Niere	1,50	1,57
Kehlkopf	1,26	2,35
Prostata	1,14	/
Vagina	/	2,59
Pankreas	1,10	1,27
Dick- und Mastdarm	1,00	1,04
Leukämie / Lymphome	0,95	1,08
Krebs gesamt (ohne ableitende Harnwege)	1,16	1,2

fett = p<0,05;

*invasive und in situ

Personenjahre

Quelle: Wilson et al, 2006

Tabelle 2: Zweittumoren nach Harnblasenneoplasie* 1990-2004 im Reg.-Bez. Münster, NRW

Folgetumor	ICD 10	beobachtet [N]	Männer (N = 4.844; PJ = 17.639)		
			erwartet [N]	SIR [beob/erw]	95%-KI
Nierenbecken, Ureter etc. (ableitende Harnwege ohne Blase)	C65, C66, C68	26	2,6	10,00	[6,53 - 14,65]
Prostata	C61	148	77,6	1,91	[1,61 - 2,24]
Lunge, Bronchien, Trachea	C33, C34	90	58,6	1,54	[1,23 - 1,89]
Kehlkopf (+ oberer Atemtrakt)	C30-C32, C35-C36	3	4,6	0,65	[0,13 - 1,91]
Niere	C64	9	9,3	0,97	[0,44 - 1,84]
Krebs gesamt (ohne ableitende Harnwege)	C00-C97 (excl. C65-C68)	397	294	1,35	[1,22 - 1,49]

*ICD-10: C67, D09.0, D41.4 (invasive, in situ, unsicheren Verhaltens)

Quelle: Kraywinkel, K., *Epidemiologisches Krebsregister NRW auf Anfrage*

Bei der Gesamtzahl der bösartigen Neubildungen in der Gruppe der Lymphome und Leukämien zeigten sich weder bei Frauen noch bei Männern signifikante Unterschiede zwischen den erwarteten und den beobachteten Erkrankungszahlen. Wiederum bei Frauen traten lediglich signifikant mehr akute myeloische Leukämien als erwartet auf – 35 statt 22.

Bei den übrigen Krebsarten wurden keine signifikanten Abweichungen von den erwarteten Fallzahlen beobachtet.

In ähnlicher Form analysierte das Epidemiologische Krebsregister NRW (Nordrhein-Westfalen) eigene Daten und Daten des Epidemiologischen Krebsregisters Saarland. Die erwarteten Fallzahlen wurden mittels der Software PAMCOMP berechnet [29]. Während bei der NCI-Analyse Erkrankungsfälle im Zeitraum zwischen 1973 und 2000 berücksichtigt wurden, beschränkten sich die Analysen der Daten für den Regierungsbezirk Münster (NRW) auf den Zeitraum 1990 bis 2004 und der saarländischen Daten auf den Zeitraum 1981 bis 2005. Wie bei den Analysen des

Tabelle 2: Zweittumoren nach Harnblasenneoplasie* 1981-2005 im Saarland

Folgetumor	ICD 10	beobachtet [N]	Männer (N = 4.714; PJ = 29.465)		
			erwartet [N]	SIR [beob/erw]	95%-KI
Nierenbecken, Ureter etc. (ableitende Harnwege ohne Blase)	C65, C66, C68	42	4,5	9,29	[6,70 - 12,56]
Prostata	C61	171	137,1	1,25	[1,07 - 1,45]
Lunge, Bronchien, Trachea	C33, C34	116	103,1	1,13	[0,93 - 1,35]
Kehlkopf (+ oberer Atemtrakt)	C30-C32, C35-C36	20	12,1	1,65	[1,01 - 2,55]
Niere	C64	17	16,5	1,03	[0,60 - 1,65]
Krebs gesamt (ohne ableitende Harnwege)	C00-C97 (excl. C65-C68)	564	534	1,06	[0,97 - 1,15]

*ICD-10: C67, D09.0, D41.4 (invasive, in situ, unsicheren Verhaltens)

Quelle: Kraywinkel, K., *Daten des Krebsregisters Saarland*

NCI wurde ein zeitlicher Abstand von zwei Monaten zwischen Erst- und Zweiterkrankung berücksichtigt. Sowohl die Summe der Beobachtungszeiten (Personenjahre, PJ) als auch die Anzahl der aufgetretenen Fälle war in den deutschen Registern erheblich kleiner. Die gehäuft auftretenden Entitäten waren jedoch ähnlich. Auch in NRW und im Saarland waren bösartige Neubildungen der ableitenden Harnwege, der Prostata und der Atemwege jeweils besonders häufig (s. **Tabelle 2 u. 3**). Die beobachtete Häufung von Lungenkrebs (SIR 1,13) war im Saarland statistisch nicht signifikant. Im Regierungsbezirk Münster konnte im Gegensatz zu den Daten aus den USA und aus dem Saarland kein erhöhtes Risiko für Kehlkopfkarzinome beobachtet werden. Die in den USA beobachtete Häufung von Nierenkarzinomen fand sich bei keinem der beiden deutschen Krebsregister. Auch bei anderen Krebsarten wurden bei Männern keine signifikanten Abweichungen der beobachteten Fallzahlen von den Erwartungswerten festgestellt.

Das Risiko, nach einer Neubildung der Harnblase noch an einer weiteren Krebsart außerhalb der ableitenden Harnwege zu erkranken, war für Männer im Regierungsbezirk Münster um 35 % und im Saarland um 6 % gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht.

4 Interpretation und Diskussion

Das Risiko für Zweit- bzw. Mehrfachtumoren wird allgemein von zahlreichen Faktoren beeinflusst. Diese Einflussfaktoren unterscheiden sich nach der Entität der Primärerkrankung. Zunächst hängt das statistische Risiko für eine Zweiterkrankung von der Prognose der Primärerkrankung ab: Eine lange mittlere Überlebenszeit bei der Primärerkrankung erhöht die Zahl der auftretenden Folgetumoren. Bei Krebsarten mit schlechter Prognose und entsprechend kurzen Überlebenszeiten, sind die Fallzahlen für aufgetretene Folgeerkrankungen entsprechend gering. Die hier in ihrer Rolle als Primärtumor diskutierte Neubildungen der Harnblase haben eine vergleichsweise günstige Prognose, so dass die Zahl der beobachteten Folgetumoren einer statistischen Analyse zugänglich ist. Aus Daten deutscher Krebsregister wurden durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensraten von etwa 76 % bei Männern berechnet, für die USA sogar 81,6 % [2].

Auf der Suche nach Ursachen für die im Vergleich zum allgemeinen Krebsrisiko erhöhte Wahrscheinlichkeit einer weiteren Krebsdiagnose sind andere Faktoren zu betrachten. So ist durch diagnostische und therapeutische Maßnahmen im Rahmen der Versorgung des Primärtumors mit der Entdeckung weiterer bisher okkult Malignome zu rechnen. Diese Tumoren wären möglicherweise erst Jahre später mit dem Auftreten von Symptomen entdeckt worden. Da die radikale Zystektomie die Entfernung der Prostata umfasst, werden bei der histologischen Aufarbeitung des entnommenen Gewebes nicht selten okkulte Prostatakarzinome im Rahmen der Therapie des Harnblasenkarzinoms entdeckt. Um derartige Zufallsbefunde auszuschließen, bleiben bei den Analysen der Krebsregisterdaten Tumoren unberücksichtigt, die innerhalb von zwei Monaten nach der Ersterkrankung diagnostiziert wurden. Dennoch beeinflusst auch die intensive Überwachung der Patienten im Rahmen der regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen mutmaßlich die Epidemiologie der Zweittumoren. So werden auch nach Organ erhaltender Operation von Harnblasentumoren im weiteren Verlauf asymptomatische Prostatakarzinome entdeckt [30;31].

Generell kann das Risiko einer Zweiterkrankung auch durch weitere Modalitäten der Therapie der Primärerkrankung beeinflusst werden. Dabei kann der Einsatz kanzerogener Noxen das spätere Auftreten von Malignomen begünstigen. Gut erforscht sind die Häufungen von Krebserkrankungen in Folge aggressiver Radio- und Chemotherapien bei Kindern und Jugendlichen, die in den 1960er bis 1980er Jahren an einem Hodgkin-Lymphom erkrankt waren [32]. Bei primärem Harnblasenkarzinom sind therapieinduzierte Zweitkarzinome vermutlich selten, da der systemische Einsatz von Chemotherapeutika oder die Strahlentherapie bei der Behandlung des Harnblasenkarzinoms eine untergeordnete Rolle spielten. Umgekehrt können Harnblasenkarzinome aber als Folgeerscheinung der Therapie einer

anderen Krebserkrankung auftreten. Systemisch verabreichtes Cyclophosphamid wird über die Niere ausgeschieden und steigert das Risiko eines therapieinduzierten Malignoms im Bereich der ableitenden Harnorgane [33]. Die amerikanischen Krebsregisterdaten zeigen auch ein erhöhtes Erkrankungsrisiko von 1,27 für Harnblasenkarzinome bei Patienten, bei denen die Bestrahlung eines Prostatakarzinoms vorgenommen wurde [34].

Bestimmte erbliche Dispositionen können das individuelle Risiko für verschiedene Entitäten steigern. Sie sind jedoch wegen ihrer Seltenheit nur für einen sehr kleinen Teil der Zweittumore verantwortlich. Familiäre Häufungen von Harnblasenkarzinomen sind entweder sehr selten oder kaum dokumentiert [35]. Im Datenbestand des schwedischen Krebsregisters fanden sich Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten von bösartigen Neubildungen der Schilddrüse oder der Nieren in Familien mit Harnblasenkarzinomen [36].

Bei der Analyse und Interpretation der Daten von Krebsregistern muss auch auf mögliche Fehlerquellen hingewiesen werden. So können Fehlklassifikationen in der Klinik und bei der Registrierung im Einzelfall nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Infiltriert oder metastasiert der Primärtumor in andere Organe, so kann dies fälschlicherweise zur Registrierung eines Zweittumors führen. Insbesondere bei schlecht differenziertem oder anaplastischem Tumorgewebe ist der Ursprungsort schwer zu rekonstruieren. Auch fehlerhafte Klassifikationen oder Diagnosekodierungen im Rahmen der Tumordokumentation könnten das Ergebnis verzerren. Nur im Schwedischen Krebsregister wurde eine entsprechende Evaluation durchgeführt und erbrachte hier für 98 % der Diagnosen eine korrekte Klassifikation [37].

Den bei weitem überwiegenden Anteil der Zweittumoren nach einem Harnblasenkarzinom bilden die Urothelkarzinome des Nierenbeckens und der Harnleiter. Dieses Ergebnis wird auf die häufig multifokale oder rezidivierende Manifestation bösartiger Neubildungen des Urothels zurückgeführt, so dass beim selben Patienten Nierenbecken, Harnleiter und Harnblase gleichzeitig oder im Abstand von Monaten bis Jahren betroffen sein können [38]. Während in einem derartigen Fall in der klinischen Betrachtung von einem einzigen Krankheitsprozess ausgegangen wird, erfolgt nach den Konventionen der Krebsregistrierung die Zählung mehrerer Erkrankungen. Demnach bleibt zwar ein zweites Urothelkarzinom der Harnblase unberücksichtigt, Manifestationen in anderen Teilen des Harntrakts gehen aber als Zweiterkrankung in die Statistik ein. Dies erklärt das nach Krebsregisterdaten rechnerisch hohe Risiko für ein „Zweitkarzinom“ im Bereich der ableitenden Harnorgane [28].

Eine Erklärung für die hohe Frequenz von bösartigen Neubildungen der Atemwege nach Harnblasenkarzinom liefert der gemeinsame Hauptrisikofaktor, das Rauchen. Im Vergleich zur Assoziation von Harnblasenkarzinomen und Rauchen ist der Zusammenhang zwischen Rauchen und Lungenkrebs noch deutlicher ausgeprägt: Zigaretten rauchende Männer haben in Europa ein etwa 24-fach höheres Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken, als Nieraucher [39]. Bei Frauen erhöht sich das Erkrankungsrisiko durch Rauchen um den Faktor 8,7 gegenüber Nieraucherinnen. Unter Berücksichtigung des Konsumverhaltens lassen sich in westlichen Industrienationen 90 % aller Lungenkrebserkrankungen bei Männern und 60 % bei Frauen dem Rauchen anlasten [39]. Weitere Krebserkrankungen, die in ähnlicher Weise mit dem Rauchverhalten verbunden sind, betreffen den Kehlkopf, die Mundhöhle und die Speiseröhre. Wie bereits ausgeführt, wirken wahrscheinlich jeweils unterschiedliche Inhaltsstoffe des Tabakrauchs an Atmungs- und Harnorganen.

Der nachgewiesene kanzerogene Effekt aromatischer Amine beschränkt sich unter Berücksichtigung der aktuellen Fachliteratur beim Menschen auf den Harntrakt als Zielorgan [40]. Seit der Recherche von Popp und Kollegen im Jahr 1993 finden sich nur wenige neue Literaturstellen, in denen eine Assoziation von Krebserkrankungen außerhalb des Harntrakts mit beruflicher Exposition gegenüber aromatischen Aminen diskutiert wird [41]: So wurde in einer Kohorte von 538 ehemaligen Chemiarbeitern ein erhöhtes Sterberisiko an Lymphomen und Leukämien beobachtet. Statt der zwei erwarteten Sterbefälle waren sechs ehemalige Arbeiter an unterschiedlichsten Formen von Leukämien oder Lymphomen verstorben. Eine als Ursache diskutierte Exposition gegenüber Dichlorbenzidin, welches sich bisher nur im Tierversuch als kanzerogen erwiesen hat, wurde lediglich auf der Basis von Produktionsdaten vermutet [42]). Ebenfalls in einer historischen Kohortenstudie an 4.581 ehemaligen Arbeitern einer Farbenfabrik in Moskau fanden sich erhöhte Erkrankungs- bzw. Sterberaten an Krebs. Dabei wurde die Häufung von Harnblasenkarzinomen einer Exposition gegenüber Beta-Naphtylaminen und Benzidin zugeschrieben. Als Ursache für die Häufung von bösartigen Neubildungen der Speiseröhre und des Magens sowie der Atemwege wurden von den Autoren jedoch eher außerberufliche Faktoren vermutet [43]. Die Analyse der Todesursachen in einer Kohorte von 1.287 männlichen Beschäftigten einer Farbenfabrik in Georgia, USA ergab außer einer erhöhten Gesamtsterblichkeit auch ein gehäuftes Auftreten von Lungenkrebs als Todesursache (SMR 1,44) [44]. Da in keiner der Analysen verhaltensbedingte Risikofaktoren wie Rauchen und Alkoholkonsum berücksichtigt werden konnten und die beruflichen Expositionen meist nur unsicher rekonstruiert werden konnten, lassen sich die Ursachen kaum eingrenzen.

5 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Das absolute Risiko, nach einem Harnblasenkarzinom erneut an Krebs zu erkranken, ist bei der insgesamt relativ günstigen Prognose und einer entsprechend langen mittleren Überlebenszeit nicht zu vernachlässigen. Besonders häufig ist das konsekutive Auftreten bösartiger Neubildungen im Bereich des Nierenbeckens und der Harnleiter – in besonderem Maße zeitnah zur Primärdiagnose. Da es sich hier überwiegend um Urothelkarzinome handelt, erklärt sich diese Beobachtung wahrscheinlich durch die bekanntermaßen ausgeprägte Neigung dieser Entität zu multifokalem Auftreten und Rezidivbildung. Hierbei könnten auch aromatische Amine als gemeinsame Risikofaktoren ursächlich eine Rolle spielen. Eine entsprechende Exposition kann sowohl aus beruflichen Faktoren als auch aus dem individuellen Tabakkonsum resultieren.

Nach Daten amerikanischer Krebsregister ist das Risiko nach einem Harnblasenkarzinom noch an einer weiteren Krebserkrankung außerhalb der Harnorgane zu erkranken bei Männern um 16 % und bei Frauen um 20 % höher als das allgemeine Krebsrisiko in der Bevölkerung. Im Epidemiologischen Krebsregister NRW wurden bei Männern 35 % mehr Krebserkrankungen beobachtet als erwartet. Im Saarland waren es 6 %. Insbesondere bösartige Neubildungen der Atemwege traten häufiger auf als erwartet. Hier spielt vermutlich das Rauchen als gemeinsamer Risikofaktor die Hauptrolle, da bestimmte Inhaltsstoffe des Tabakrauchs ihre kanzerogene Wirkung im Harntrakt entfalten und andere auf die Atemwege wirken. Der Einfluss des Rauchens auf die Epidemiologie von Mehrfachtumoren kann mit den Ergebnissen der Recherche nicht im Detail nachgewiesen werden, da sowohl in den analysierten Krebsregistern als auch in den zitierten Kohortenstudien Informationen zum Lebensstil fehlen.

Die erhöhten Raten an bösartigen Neubildungen der Prostata, die sich trotz eines zeitlichen Abstands von mindestens zwei Monaten zur Primärdiagnose sowohl in den deutschen Krebsregistern als auch in den amerikanischen Analysen zeigen, erklären sich am ehesten durch Zufallsbefunde bei der Therapie von Rezidiven oder der Nachsorge. Hierbei werden Erkrankungen in einem noch symptomlosen Stadium entdeckt, die sich, wenn überhaupt, klinisch erst später manifestiert hätten. Therapieinduzierte Krebserkrankungen spielen beim Harnblasenkarzinom eher eine untergeordnete Rolle. Mögliche Zusammenhänge sollten dennoch im Einzelfall ausgeschlossen werden.

Aus der aktuellen Literatur ergeben sich insgesamt keine neuen belastbaren Indizien für eine karzinogene Wirkung aromatischer Amine außerhalb der ableitenden Harnwege. Eine systematische Suche nach Malignomen außerhalb der Harnwege im Rahmen der nachgehenden Untersuchung nach Exposition gegenüber aromatischen Nitro- oder Aminoverbindungen (G33) ist u. E. somit nicht begründet. Bei der Begutachtung eines Zweitumors außerhalb der Harnblase bei vorliegender

BK1301 sollte der Bezug zur Primärerkrankung unter den oben genannten Aspekten geprüft werden.

Ein erheblicher Erkenntnisgewinn bei der weiteren Bearbeitung der Fragestellung wäre von einer langfristigen Nachverfolgung von Beschäftigten mit differenzierten Informationen sowohl zu beruflichen Expositionen als auch relevanten Lebensstilfaktoren zu erwarten. Eine derartige Recherche setzt die Nutzung einer Vielzahl von Datenquellen voraus. Zusätzliche Informationen, die über die der Unfallversicherungsträger hinausgehen, müssten durch regelmäßige Informationsabgleiche mit bevölkerungsbezogenen Datensammlungen (z. B. Krebsregister, Meldebehörden) recherchiert werden.

6 Literatur

1. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Haenue M et al. Cancer Incidence in Five Continents, vol. IX. Lyon: IARC, 2007.
2. Batzler WU, Giersiepen K, Hentschel S, Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A et al. Krebs in Deutschland 2003 - 2004. Häufigkeiten und Trends., 6. Auflage ed. Berlin: Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V, 2008.
3. Scélo G, Brennan P. The epidemiology of bladder and kidney cancer. *Nature Clinical Practice Urology* 2007;4:205-17.
4. Albers P, Heidenreich A. Standardoperationen in der Urologie. Stuttgart: Thieme Verlag, 2005.
5. Jakse G, Stöckle M, Lehmann J, Otto T, Krege S, Rübben H. Metastasiertes Harnblasenkarzinom. *Dtsch Arztebl* 2007;104:1024-8.
6. Böhle A, Block Th, Jakse G, Otto T, Hofstädter F. Harnblasenkarzinom. In: Weißbach L, Miller K. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien, 3. Auflage ed. München: Deutsche Krebsgesellschaft, W. Zuckschwerdt Verlag, 2002.
7. Frohneberg D. Muskelinvasives Harnblasenkarzinom. *Dtsch Arztebl* 2007;104:868-72.
8. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Bohle A, Palou-Redorta J. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *European Urology* 2008;54:303-14.
9. Stenzl A., Cowan, N. C., De Santis, M., Jakse, G., Kuczyk, M., Merseburger, A. S., Ribal, M. J., Sherif, A., and Witjes, J. A. Guidelines on Bladder Cancer: muscle-invasive and metastatic. 2008. Arnhem, European Association of Urology.
10. Bjerregaard BK, Raaschou-Nielsen O, Sorensen M, Frederiksen K, Christensen J, Tjonneland A et al. Tobacco smoke and bladder cancer--in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2006;119:2412-6.
11. Castela J, Yuan JM, Skipper PL, Tannenbaum SR, Gago-Dominguez M, Crowder JS et al. Gender- and smoking-related bladder cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute* 2001;93:538-45.
12. Yu MC, Skipper PL, Tannenbaum SR, Chan KK, Ross RK. Arylamine exposures and bladder cancer risk. 3. Mutation Research-Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis 2002;506:21-8.
13. Hoffmann D, Hoffmann I, El-Bayoumy K. The less harmful cigarette: a controversial issue. a tribute to Ernst L. Wynder. *Chem.Res.Toxicol.* 2001;14:767-90.
14. Vineis P, Pirastu R. Aromatic amines and cancer. *Cancer Causes & Control* 1997;8:346-55.
15. Pesch B, Haerting J, Ranft U, Klimpel A, Oelschlagel B, Schill W. Occupational risk factors for urothelial carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. *International Journal of Epidemiology* 2000;29:238-47.
16. Golka K, Prior V, Blaszkewicz M, Bolt HM. The enhanced bladder cancer susceptibility of NAT2 slow acetylators towards aromatic amines: a review considering ethnic differences. *Toxicology Letters* 2002;128:229-41.
17. Grimmer G, Dettbarn G, Seidel A, Jacob J. Detection of carcinogenic aromatic amines in the urine of non-smokers. *Sci.Total Environ.* 2000;247:81-90.
18. Skipper PL, Tannenbaum SR, Ross RK, Yu MC. Nonsmoking-related arylamine exposure and bladder cancer risk. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2003;12:503-7.
19. Cohen SM, Shirai T, Steineck G. Epidemiology and etiology of premalignant and malignant urothelial changes. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* 2000;34:105-15.
20. Fortuny J, Kogevinas M, Zens MS, Schned A, Andrew AS, Heaney J et al. Analgesic and anti-inflammatory drug use and risk of bladder cancer: a population based case control study. *BMC.Urol.* 2007;7:13.
21. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int.J.Cancer* 2006;118:3030-44.
22. Rehn L. Über Blasentumoren bei der Fuchsin-Herstellung. *Archiv der Klinischen Chirurgie* 1895;50:281-99.
23. Sabbioni G, Richter E. Aromatic Amines, Nitrosamines, and Hetrocyclic Aromatic Amines. In: Marquardt H, Schäfer SG. *Toxicology.* Munich: Academic Press, 1999:729-41.
24. Kogevinas M, t MA, Cordier S, Ranft U, Gonzalez CA, Vineis P et al. Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes Control* 2003;14:907-14.
25. Butz, M. Beruflich verursachte Krebserkrankungen. Eine Darstellung der im Zeitraum 1978 bis 2003 anerkannten Berufskrankheiten. 2005. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG).

26. Talaska G. Aromatic amines and human urinary bladder cancer: Exposure sources and epidemiology. *Journal of Environmental Science and Health Part C-Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews* 2003;21:29-43.
27. Fraumeni JF, Jr., Curtis RE, Edwards B, Tucker P. Introduction. In: Curtis RE, Freedmann DM, Ron E, Ries LAG, Hacker D, Edwards B et al. *New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000*. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2006:1-7.
28. Wilson RT, Silverman D, Fraumeni jr JF, Curtis RE. New Malignancies Following Cancer of the Urinary Tract. In: Curtis RE, Freedmann DM. *New Malignancies among cancer survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000*. 2006.
29. Taeger D, Sun Y, Keil U, Straif K. A stand-alone windows applications for computing exact person-years, standardized mortality ratios and confidence intervals in epidemiological studies. *Epidemiology* 2000;11:607-8.
30. Cassetti T, Scheibel M, Stracci F, Minelli L, La RF. Incidence of multiple primary bladder and prostate cancer in a central region of Italy. Umbria, 1994-2004. *Tumori* 2007;93:242-3.
31. Montironi R, Mazzucchelli R, Santinelli A, Scarpelli M, Beltran AL, Bostwick DG. Incidentally detected prostate cancer in cystoprostatectomies: pathological and morphometric comparison with clinically detected cancer in totally embedded specimens. *Hum.Pathol.* 2005;36:646-54.
32. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty E, Van Leeuwen FE, Lynch CF et al. Second cancers among long-term survivors of non-Hodgkin's lymphoma. *Natl.Cancer Inst.* 1993;85:1932-7.
33. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty EJ, Van Leeuwen FE, Lynch CF et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J.Natl.Cancer Inst.* 1995;87:524-30.
34. McMaster L, Feuer EJ, Tucker MA. New Malignancies Following Cancer of the Male Genital Tract. In: Curtis RE, Freedmann DM. *New Malignancies among cancer survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000*. 2006.
35. Mueller CM, Caporaso N, Greene MH. Familial and genetic risk of transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Urologic Oncology-Seminars and Original Investigations* 2008;26:451-64.
36. Plna K, Hemminki K. Familial bladder cancer in the National Swedish Family Cancer Database. *J.Urol.* 2001;166:2129-33.
37. Frodin JE, Ericsson J, Barlow L. Multiple primary malignant tumors in a national cancer registry--reliability of reporting. *Acta Oncol.* 1997;36:465-9.
38. Habuchi T. Origin of multifocal carcinomas of the bladder and upper urinary tract: molecular analysis and clinical implications. *Int.J.Urol.* 2005;12:709-16.
39. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: An update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *International Journal of Cancer* 2001;91:876-87.
40. Siemiatycki J, Richardson L, Straif K, Latreille B, Lakhani R, Campbell S et al. Listing occupational carcinogens. *Environmental Health Perspectives* 2004;112:1447-59.
41. Popp W, Ohndorf U, Stommel P, Vahrenholz C, Norpoth K. Primäre Mehrfachtumoren nach Einwirkung aromatischer Amine. *Arbeitsmed.Sozialmed.Umweltmed.* 1993;28:183-91.
42. Rosenman KD, Reilly MJ. Cancer mortality and incidence among a cohort of benzidine and dichlorobenzidine dye manufacturing workers. *American Journal of Industrial Medicine* 2004;46:505-12.
43. Bulbulyan MA, Figgs LW, Zahm SH, Savitskaya T, Goldfarb A, Astashevsky S et al. Cancer Incidence and Mortality Among Beta-Naphthylamine and Benzidine Dye Workers in Moscow. *International Journal of Epidemiology* 1995;24:266-75.
44. Axtell CD, Ward EM, McCabe GP, Schulte PA, Stern FB, Glickman LT. Underlying and multiple cause mortality in a cohort of workers exposed to aromatic amines. *American Journal of Industrial Medicine* 1998;34:506-11.

**BGFA – Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin der
Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung**

Institut der Ruhr-Universität Bochum

Bürkle-de-la-Camp-Platz 1

44789 Bochum

Telefon: +49 (0)234/ 302-4501

Fax: +49 (0)234/ 302-4505

E-Mail: bgfa@bgfa.de

Internet: <http://www.bgfa.de>