

V – 1.3.4 Lungenkrebs

B. Pesch, Bochum, B. Schmidt, Berlin, H.E. Wichmann, München

Einleitung

Bis zum Beginn des 20. Jahrhunderts war Lungenkrebs eine seltene Erkrankung und wurde erst 1929 in die 4. Fassung der *International Classification of Diseases* (ICD-4) als separate Krankheit aufgenommen. Nach dem 1. Weltkrieg kam es zu einem starken Anstieg der Erkrankungshäufigkeit bei Männern, nach dem 2. Weltkrieg auch bei Frauen. Während sich dieser Trend bei den Männern bis in die 1980er Jahre fortgesetzt hat und jetzt leicht rückläufig ist, steigt die Erkrankungshäufigkeit bei Frauen weiter an. Lungenkrebs war mit 29 560 Sterbefällen im Jahr 2014 die mit Abstand führende Krebstodesursache bei Männern und mit 15 524 Sterbefällen bereits die zweithäufigste bei Frauen (ZfKD u. GEKID 2017). Diese Zahlen spiegeln vorrangig die Exposition gegenüber Zigarettenrauch wider, aber auch hohe berufliche Expositionen in der Vergangenheit, insbesondere gegenüber Asbest und radioaktiver Strahlung im Uranerzbergbau. Aufgrund neuer molekularbiologischer Kenntnisse zur Entstehung von Lungenkrebs konnten Diagnose und Behandlung verbessert werden, vorrangig für das Adenokarzinom (AdenoCa), dem derzeit häufigsten Subtyp (Nakamura u. Saji 2014). Trotz dieser Fortschritte sind die Überlebenschancen insbesondere für das Plattenepithelkarzinom (*squamous cell carcinoma*, SqCC) und den kleinzelligen Lungenkrebs (*small cell lung cancer*, SCLC) immer noch sehr gering. Die Diagnose wird oft in einem späten Tumorstadium gestellt. Durch bildgebende Verfahren können vermehrt frühe Stadien gefunden werden, aber auch falsch-positive Befunde und indolente Neubildungen, die eine Umsetzung von Empfehlungen zur Früherkennung in die klinische Praxis erschweren (Oudkerk et al. 2017).

1 Pathogenese

1.1 Veränderungen im Lungengewebe

Die menschliche Lunge dient vorrangig der Aufnahme von Sauerstoff in das Blut und der Abgabe von

Kohlendioxid, spielt aber auch eine Rolle im Immunsystem, in der Regulation des Säure-Basen-Haushalts und bei weiteren Körperfunktionen (Hsia et al. 2013). Pro Tag wird Sauerstoff aus etwa 12 000 L Luft in das Blut übertragen (Burri 1985). Ihre große Oberfläche von ca. 140 m² (Gehr et al. 1978) erhält sie durch die weitverzweigten Alveolen, wobei Frauen zur Sauerstoffversorgung des ungeborenen Kindes eine größere Lungenoberfläche als Männer haben (Massaro et al. 1995). Die bis zu 480 Millionen Alveolen entstehen durch *branching*, einem grundlegenden morphogenetischen Prozess der Organbildung (Hyde et al. 2004, Ochs et al. 2004). Die Alveolen sind durch Alveolarsepten getrennt und mit flachen Pneumozyten (Alveolarzellen) vom Typ I (AT1) ausgekleidet. Pneumozyten vom Typ II (AT2) überziehen die Innenseite der Alveolarwand mit *surfactants*, um die Oberflächenspannung herabzusetzen.

Über die Atemluft werden auch Schadstoffe und Pathogene aufgenommen. In der Schleimhaut der Atemwege befinden sich daher zur Abwehr Epithelzellen, die Schleim sezernieren, Zilien tragen oder neurosekretorisch wirken. Zusätzlich können Alveolarmakrophagen Partikel und Fasern aus dem Bronchialepithel eliminieren. Begrenzte Schäden in der Lungenperipherie können von AT2-Zellen durch die Selbsterneuerung dieser Zellen und mit einer Transdifferenzierung zu AT1 behoben werden. Umfangreichere Schäden der komplexen Lungenarchitektur, insbesondere durch starkes Rauchen, erfordern jedoch geringer differenzierte Stammzellen mit einem größeren Regenerationspotenzial. Diese Stammzellen werden in zentral lokalisierten Nischen vermutet (Rawlins 2008, Zuo et al. 2015). Tierexperimentell wurden verschiedene maligne transformierte Vorläuferzellen in der Lunge nachgewiesen (Nadkarni et al. 2017). Allgemein wird davon ausgegangen, dass eine Erschöpfung oder Überlastung der Reparaturmechanismen durch Alterung und Schadstoffeinwirkung zur malignen Transformation einer Stammzelle zu einer Krebsstammzelle führen kann (Vaughan et al. 2015). Das spiegelt sich auch im starken Anstieg des Lungenkrebsrisikos mit zunehmenden

dem Alter und mit der Zahl der gerauchten Zigaretten wider (s. *Abschn. 1.6 Exposition und Subtyp*). Auch Schädigungen des Lungengewebes durch chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen (COPD), Lungenfibrose oder Onkoviren begünstigen die Entstehung von Lungenkrebs (Brenner et al. 2011, 2012, Denholm et al. 2014).

1.2 Genetische Veränderungen

Die Zellen eines epithelialen Gewebes, die an der ständigen Regeneration beteiligt sind, durchlaufen im Leben eine Vielzahl von Zellteilungen, bei denen genetische Schäden induziert und akkumuliert werden können. Dazu zählen beispielsweise eine Verkürzung der Telomere und Fehler bei der Replikation, die einerseits auf die Tochterzellen übertragen werden (z. B. als *passenger mutations*) und andererseits diese Zellen maligne transformieren können (Navarro u. Driscoll 2017). *Driver mutations* sind dabei Veränderungen in Schlüsselgenen, die mit einer krebsspezifischen Umprogrammierung des Genoms und letztendlich auch der gesamten Zelle, einschließlich des Proteoms, Metaboloms und Zytoskeletts, verbunden sind und zu einem subtypspezifischen Phänotyp von Lungenkrebs führen. Dabei sind Krebszellen mit einem anaeroben Stoffwechsel in einem hypoxischen Milieu gegenüber normalen Epithelzellen mit aerobem Stoffwechsel im Vorteil (s. *Abschn. 1.3 Veränderungen unter Sauerstoffmangel*). Unter *clonal expansion* versteht man die unkontrollierte Vermehrung dieser metabolisch besser angepassten und teilungsaktiven Zellen beim Tumorwachstum (Corbet 2017).

Die Zelle kann mit verschiedenen Mechanismen auf „Stress“, wie Sauerstoffmangel im Gewebe oder die Einwirkung von Schadstoffen, reagieren. So kann die Expression von besser angepassten Isoenzymen, z. B. über alternative Promotoren oder *splicing*-Varianten, aktiviert werden. Durch aktivierende Mutationen und DNA-Amplifikationen können vermehrt wichtige Proteine produziert werden. Dazu zählen unter anderem Gene für physiologische Proteine wie *MUC1*, Gene für den Umbau der Zelle wie *EGFR*, das den *epidermal growth factor receptor* kodiert, und Regionen mit Onkogenen. *Copy number alterations* umfassen auch den Verlust von DNA, insbesondere von Regionen mit Tumorsuppressorgenen. Oft sind größere chromosomale Regionen betroffen, die zur Aneuploidie oder Polyploidie führen können (Graham et al. 2017). Dadurch wird letztendlich

eine erhebliche genetische Instabilität verursacht. Diese komplexen Veränderungen wurden für den SqCC-Marker p63 eingehender beschrieben (Keyes u. Mills 2006, Chen et al. 2018). Das Gen *TP63* ist homolog zu *TP53*, besitzt zwei Promotoren und kann mehrere Splicevarianten bilden. Je nach Isoform kann *TP63* als Tumorsuppressorgen (*TAp63α* von Promotor 1) oder Onkogen (Δ Np63α von Promotor 2) wirken (Keyes et al. 2011). In ausdifferenzierten Epithelzellen ist *TAp63α* nicht nachweisbar, aber in Eizellen und bei der Embryogenese, verbunden mit einer Initiation der epithelialen Differenzierung. Δ Np63α kann im normalen Epithel und durch Amplifikation vermehrt beim SqCC nachgewiesen werden. Eine Aktivierung von *TP63* im Zusammenwirken mit Keratin in distalen Stammzellen konnte experimentell induziert werden, nachdem die Alveolen so stark geschädigt wurden, dass AT2-Zellen zur Lungenregeneration nicht mehr verfügbar waren (Zuo et al. 2015).

Die genetischen Veränderungen bei der Entstehung von Lungenkrebs sind zelltypspezifisch und werden in Forschungsnetzwerken wie dem *Cancer Genome Atlas Research Network*, *Clinical Lung Cancer Genome Project* (CLCGP) oder *Network Genomic Medicine* (NGM) untersucht (*Abb. 1*). Beim AdenoCa werden beispielsweise mehr NKX2-1-Amplifikationen als bei SqCC und SCLC beobachtet, aber etwa gleich viele wie bei großzelligen Tumoren, die molekulargenetisch keine eindeutige Subgruppe bilden (CLCPG u. NGM 2013).

Die komplexe biologische Wirkung des klinisch bedeutsamen Markers EGFR wurde in verschiedenen Übersichtsarbeiten beschrieben (Conte u. Sigismund 2016, Sigismund et al. 2018). Die Veränderungen des *EGFR* werden bei der histologischen Klassifikation, Diagnostik und Therapie des NSCLC berücksichtigt (Chalela et al. 2017). EGFR ist eine Erb-Rezeptortyrosinkinase (Roskoski 2014a, 2014b). Sie steuert im Zusammenwirken mit anderen Faktoren den Umbau des Proteoms. Dieser Umbau unter Beteiligung des Ubiquitin-Proteasom-Systems ist beispielsweise bei der Transdifferenzierung von AT2- in AT1-Zellen bei der normalen Regeneration der Alveolen notwendig, aber auch bei der Krebsentstehung (speziell des AdenoCa). Dabei wird zuerst die EGFR-Transkription aktiviert (Franovic et al. 2007). Diese wiederum aktiviert die Clathrin-vermittelte Endozytose (Pinilla-Macua et al. 2017). Bei der Endozytose werden, auch unter normalen Bedingungen, Wachstumsfaktoren, Antikörper und andere Stoffe durch Einstülpung der Zellmembran in Ve-

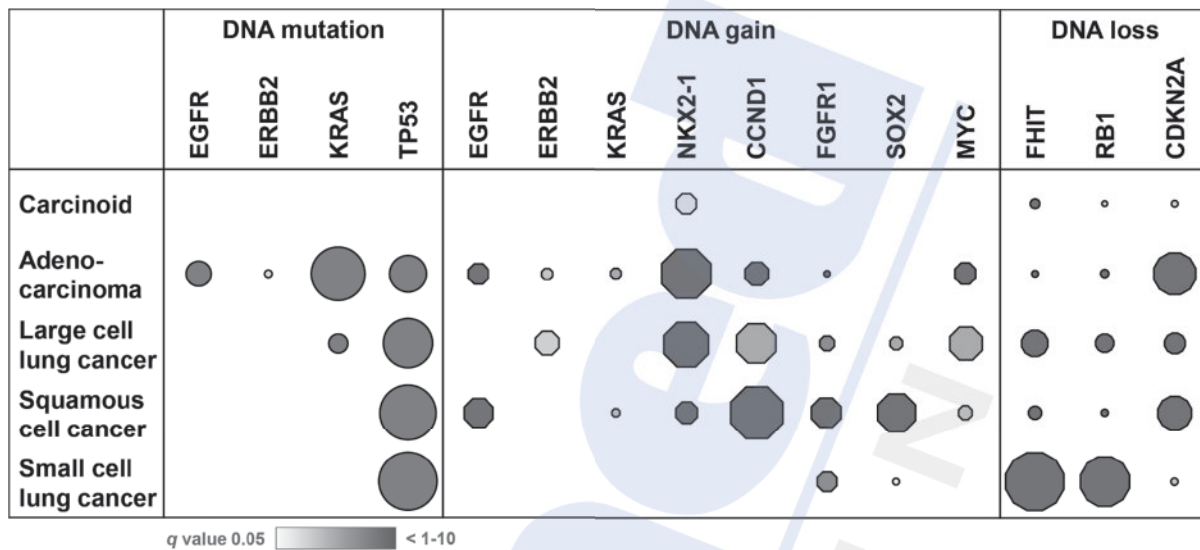


Abb. 1: Genetische Veränderungen nach histologischem Subtyp von Lungenkrebs (nach CLCPG u. NGM 2013). Die Kreisfläche korreliert mit der Häufigkeit von Veränderungen; Wichtungsfaktor 0,33 für *FHIT*, *RB1*, *TP53*; Faktor 0,5 für *EGFR*, *KRAS*, *CDKN1A*, *FGFR1*, *SOX2*

sikel aufgenommen, die mit Endosomen und Lysosomen verschmelzen. Verschiedene kreberzeugende Faktoren, aber auch eine Behandlung mit Cisplatin führen über eine p38-MAPK-Aktivierung zu einer EGFR-Akkumulation in diesen Vesikeln und damit zu einer verstärkten Endozytose (Oksvold et al. 2002, Zwang u. Yarden 2006, Peng et al. 2016). Das *EGFR-Gen* kann beim AdenoCa auf vielfältige Weise verändert sein (s. Abschn. 2.6 Molekulare Diagnostik, S. 14). Dazu zählen aktivierende Punktmutationen, *in-frame-Deletionen* und Amplifikationen, die bei der Krebsentstehung, aber auch durch Stress und die Tumorbehandlung (*drug pressure*) induziert werden können (Tan et al. 2016). Die Sequenzvariante mit der Mutation L858R (alias L834R) kann mit ERBB2 (alias HER2) Heterodimere bilden und onkogen wirken (Shtiegman et al. 2007), die Mutation T790M kann zur Resistenz gegenüber Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) führen (Kobayashi et al. 2005). Monoklonale Antikörper wie Cetuximab und Panitumumab verhindern die Liganden-Bindung; Gefitinib, Elotinib und Afatinib hemmen die Signalwirkung (Tan et al. 2016).

1.3 Veränderungen unter Sauerstoffmangel

Die Lungen haben sich im Laufe der Evolution zum Landleben entwickelt (Hsia et al. 2013). Sie versor-

gen über das Blut die Organe mit Sauerstoff, wobei eine effiziente Energiegewinnung durch den oxidativen Stoffwechsel stattfindet. Sauerstoffmangel, verbunden mit anaerobem Stoffwechsel, findet sich dagegen weiterhin in undifferenzierten Zellen, wie im Embryo, in Stammzellnischen und im Krebsgewebe (López-Iglesias et al. 2015, Miguel et al. 2015, Sancho et al. 2016, La Sainz de Maza et al. 2017). Die damit verbundene, stark erhöhte Glykolyse wird bei der 18F-Fluorodesoxyglykose (FDG)-Positronenemissionstomographie (PET) zur Tumordiagnostik und Verlaufskontrolle genutzt (s. Abschn. 2.3.3 Positronenemissionstomographie).

Sauerstoffmangel in der Embryonalentwicklung und in Stammzellnischen geht einher mit geringen Abwehrmechanismen gegenüber oxidativem Stress (Miguel et al. 2015). Dagegen besitzen Epithelzellen eine Maschinerie von Abwehrmechanismen gegen oxidative Schäden als Folge der evolutionären Anpassung an die sauerstoffhaltige Atmosphäre. Glykolyse kann sowohl in Krebsstammzellen (CSC) als auch in embryonalen Stammzellen (ESC) nachgewiesen werden. Undifferenzierte ESC haben unreife Mitochondrien, während in proliferierenden CSC eine oxidative Phosphorylierung unter Beteiligung der Mitochondrien möglich ist (Facucho-Oliveira u. St John 2009, Sancho et al. 2016).

Sauerstoffmangel ist ein zentraler Trigger der Krebsentstehung, nicht nur in der Lunge, und hemmt die epitheliale Differenzierung (Harris 2002). In CSC

sind *developmental signaling pathways* weiterhin aktiv oder reaktiviert, die zur Lungenbildung und Geweberegeneration notwendig sind, ohne diese wieder abzuschalten (Daniel et al. 2006). In Krebszellen werden zudem vermehrt konservierte Gene exprimiert, die typisch für einzellige Organismen aus einem sauerstoffarmen Lebensraum sind (Trigos et al. 2017). *Hypoxia-inducible factors* wie HIF-1 α sind Transkriptionsfaktoren, die bei Sauerstoffmangel den anaeroben Stoffwechsel aktivieren (Lum et al. 2007). Dabei werden weitere Gene wie VEGF (*vascular endothelial growth factor*) aktiviert, um durch Anschluss an den Blutkreislauf die Sauerstoffversorgung zu verbessern. Sauerstoffmangel aktiviert wiederum TWIST, ein Schlüsselgen der epithelial-mesenchymalen Transition (EMT) (Chen et al. 2016). Dabei werden die epitheliale Differenzierung abgeschaltet und eine unkontrollierte Proliferation mit Unterdrückung der Apoptose eingeleitet. EGFR-Cluster in Endosomen sind an der Balance zwischen Proliferation oder Differenzierung einer Zelle beteiligt. Diese kann durch aktivierende EGFR-Mutationen und Amplifikationen gestört werden (Villaseñor et al. 2015). Da EGFR auch in den Mitochondrien von Krebszellen nachgewiesen wurde, könnte dieser Rezeptor an der metabolischen Umprogrammierung von Krebszellen vom aeroben zum anaeroben Stoffwechsel beteiligt sein. Das Tumorwachstum verstärkt wiederum den Sauerstoffmangel im Gewebe und induziert die erneute Expression der Telomerase, womit unter anderem eine Immortalisierung der maligne transformierten Zellen verbunden ist (Akincilar et al. 2016).

1.4 Epithelial-mesenchymale Transition und maligne Transformation von Zellen

Das epithelial-mesenchymale Zusammenwirken ist wichtig für Organbildung und Regeneration, aber auch maligne transformierte Zellen unterliegen einer epithelial-mesenchymalen Transition (Lamouille et al. 2014, Brabletz et al. 2018). Dabei werden keine festen Zellschichten mehr gebildet, sondern durch die Veränderungen des Zytoskeletts entstehen bewegliche Zellen, eine Voraussetzung für Neoangiogenese, Invasion und Metastasierung (Mani et al. 2008). Der umgekehrte Prozess (MET) ermöglicht die Ansiedlung von Metastasen in einem anderen Gewebe.

Der mesenchymale Phänotyp wird durch Transkriptionsfaktoren wie SNAIL und TWIST getriggert. Die

Veränderungen bei EMT sind charakterisiert durch die Bildung von N-Cadherin anstelle von E-Cadherin (Serrano-Gomez et al. 2016). EMT findet unter Sauerstoffmangel statt, wobei *developmental signaling pathways* wie Wnt, Notch und Hedgehog (Hh) wichtige Signalpfade bei der Organbildung darstellen und subtypspezifisch nachweisbar sind, z. B. Hh in SCLC und Wnt sowie Notch in den nicht kleinzelligen Tumoren (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) (Daniel et al. 2006). Durch extensives alternatives Splicing vieler mRNAs wird ein anderes „Isoptotom“ gebildet, verbunden mit metabolischer Umprogrammierung. Die damit verbundenen Oberflächenveränderungen können auch unter normalen Bedingungen wie bei der Wundheilung vorkommen. So werden möglicherweise maligne transformierte Zellen durch fehlende epitheliale Oberflächenmarker nicht von Immunzellen erkannt und könnten dadurch Prozessen wie der Apoptose entgehen, die „gealterte“ Epithelzellen entsorgt.

1.5 Spezifische biologische Veränderungen

Die biologischen Veränderungen sind bei allen Krebsformen durch typische Prozesse charakterisiert, die als *hallmarks of cancer* beschrieben wurden (Hanahan u. Weinberg 2000, 2011, Fouad u. Aanei 2017). Dazu gehören unter anderem die durch Sauerstoffmangel induzierte metabolische Umprogrammierung zum anaeroben Stoffwechsel, die Hemmung der epithelialen Differenzierung durch weiterhin aktive *developmental signaling pathways*, eine gesteigerte Proliferation mit erneuter Aktivierung der Telomerase, die wiederum zu einer Immortalisierung der Krebszellen führt, sowie Neoangiogenese zum Anschluss an die Blutgefäße und Metastasierung. Der Umbau des Zytoskeletts durch EMT und weitere Mechanismen (z. B. der PD-1-Pathway) begünstigen eine Immunmodulation und tragen möglicherweise auch zur Verhinderung der Apoptose bei. Ausgewählte Schlüsselprozesse, Merkmale und damit möglicherweise assoziierte Gene sind für Lungenkrebs in *Tabelle 1* zusammengestellt. Diese Schlüsselprozesse sind auch vielversprechende *targets* einer Krebsbehandlung (Chalela et al. 2017).

Obwohl die Entstehung von Lungenkrebs die grundlegenden *hallmarks of cancer* zeigt, sind zwei unterschiedliche Pathomechanismen denkbar, die mit der Exposition gegenüber Karzinogenen, dem Ausmaß des Schadens und dem histologischen Subtyp assozii-

Tab. 1: Schlüsselprozesse, typische Merkmale und ausgewählte Marker bei der Entstehung von Lungenkrebs

Schlüsselprozesse	Typische Merkmale	Ausgewählte Marker
Überlastung der Regenerationsmechanismen	maligne Transformation durch Mutationen, DNA-Zugewinn oder -Verlust (copy number alterations)	EGFR, ALK, ROS1, TP53, TP63, KRAS, SOX2, MUC1, NKX2-1
Rekapitulation der Morphogenese zur Regeneration von Gewebeschäden	keine Abschaltung von <i>developmental signaling pathways</i>	Wnt, Notch, Hedgehog
gesteigerte Proliferation	Immortalisierung	Telomerase (Aktivierung)
Sauerstoffmangel	anaerober Glukosestoffwechsel	HIF-1A
Hemmung der epithelialen Differenzierung	Umbau des Proteoms und Zytoskeletts	EGFR, N-Cadherin
Verhinderung der Apoptose und Entwicklung von Immunresistenz	veränderte Oberflächenmarker	PD-L1, Zytokeratine
Neoangiogenese	Verbesserung der Sauerstoffversorgung durch Anschluss an Blutgefäße	VEGF
Invasion und Metastasierung	epithelial-mesenchymale Transition	TWIST, SNAIL, AKT

iert sind. So wird derzeit angenommen, dass Lungenkrebs bei Nierauchern (der vorwiegend als AdenoCa auftritt) eine andere Erkrankung ist als bei Rauchern, bei denen SqCC und SCLC vermehrt vorkommen (Sun et al. 2007).

Das periphere Bronchialepithel hat sich im Laufe der Evolution als „Barriere“ zur Außenluft entwickelt (Hsia et al. 2013). Es kann durch eingeatmete Fremdstoffe geschädigt werden und besitzt daher eine gewisse Regenerationskapazität. Die Alveolen enthalten Pneumozyten vom Typ AT1 und AT2 (Weibel 2017). Lokal begrenzte Schäden können wahrscheinlich durch eine Subpopulation von Pneumozyten, insbesondere vom Typ AT2, als *transit amplifying cells* durch Selbsterneuerung und Transdifferenzierung regeneriert werden (Borok et al. 1994, Nabhan et al. 2018). Durch diese wiederholten Zellteilungen können sich in Schlüsselgenen wie *EGFR* genetische Veränderungen häufen, aus denen letztendlich ein AdenoCa entstehen kann. Man nimmt derzeit an, dass insbesondere AT2-Zellen und Club-Zellen Vorläuferzellen des AdenoCa sein können (Giangreco et al. 2007, Desai et al. 2014).

Bei stärkeren Schäden der komplexen Lungenarchitektur wie bei Rauchern reicht diese auf die Alveolen begrenzte Regenerationskapazität der bereits differenzierten AT2-Zellen nicht aus. Es werden daher vermutlich geringer differenzierte Vorläuferzellen aus zentraler lokalisierter Stammzellnischen aktiviert, die eine größere Potenz zur Regeneration ha-

ben und somit die Lungenentwicklung rekapitulieren können (Vaughan et al. 2015). Diese Annahme korrespondiert mit der Assoziation zwischen der gerauchten Zigarettenmenge bzw. dem damit verbundenen Ausmaß des Gewebeschadens, dem Risiko für sehr gering differenzierte Tumoren (SqCC und SCLC) und den molekularen Signaturen (Pesch et al. 2012b). In maligne transformierten Zellen wie beim SqCC und SCLC können *developmental signaling pathways* nachgewiesen werden (Daniel et al. 2006, Pesch et al. 2012a). Diese werden zur Regeneration größerer Schäden unter Rekapitulation der Lungemorphogenese initiiert, aber in undifferenzierten Krebszellen nicht mehr abgeschaltet. Beim SqCC können vermehrt Marker wie Notch1, p63 und Zytokeratine nachgewiesen werden, die zur epithelialen Differenzierung notwendig sind. Krebszellen differenzieren jedoch nicht zu reifen Epithelzellen aus.

1.6 Assoziation zwischen Exposition und histologischem Subtyp

Bereits 1962 unterschied Kreyberg nach der Höhe der Exposition zwischen Lungentumoren mit starkem (SqCC und *oat cell tumors*, heute als SCLC klassifiziert) und schwächerem Einfluss des Rauchens (AdenoCa) (Kreyberg 1962). Diese Beobachtung wurde in späteren umfangreichen epidemiologischen Studien bestätigt (z. B. Freedman et al. 2008, Pesch et al 2012, Hansen et al. 2017). *Tabelle 2* zeigt

Tab. 2: Risiko von starkem Rauchen und Zelltyp des Lungenkarzinoms in zwei Kohortenstudien (Freedman et al. 2008, Hansen et al. 2017), geschätzt als adjustierte Hazard Ratios (HRs) und in einer gepoolten Analyse von Fall-Kontroll-Studien (Pesch et al. 2012b) geschätzt als adjustierte Odds Ratios (ORs) und deren 95 % Konfidenzintervalle (in Klammern)

Studiensign	Kohortenstudien										Gepoolte Fall-Kontroll-Studien							
	USA (Freedman et al. 2008)					Norwegen (Hansen et al. 2017)					Europa (Pesch et al. 2012b)							
Region	USA (Freedman et al. 2008)										Norwegen (Hansen et al. 2017)				Europa (Pesch et al. 2012b)			
Studienumfang	463 837, davon 6334 Fälle										585 583, davon 6534 Fälle				16 010 Kontrollen und 13 169 Fälle			
Geschlecht	Männer		Frauen		HR	Männer		Frauen		HR	Männer		Frauen					
	N	HR	N	HR		N	HR	N	HR		N	OR	N	OR				
Adenokarzinom	1574		988			1192		1149			2384		1013					
Nierraucher	63	1	102	1	1	63	1	119	1	1	99	1	343	1				
starke Raucher	238	18 (13-24)	166	16 (13-21)		166	12 (9-16)	60	17 (12-23)		216	22 (17-29)	39	17 (9-31)				
Plattenepithelkarzinom	921		317			919		374			4747		563					
Nierraucher	7	1	5	1	1	9	1	8	1	1	51	1	96	1				
starke Raucher	219	128 (60-274)	70	140 (56-349)		184	86 (44-168)	25	132 (59-294)		430	103 (75-143)	31	63 (32-125)				
Kleinzeller	571										1760		441					
Nierraucher	7	1	7	1							22	1	50	1				
starke Raucher	165	98 (46-211)	112	168 (78-364)							203	111 (70-178)	25	109 (51-233)				

Definition starker Raucher: US Kohorte: aktuelle Raucher von > 1 Packung/Tag; norwegische Kohorte: Raucher von lebenslang durchschnittlich > 20 Zigaretten/Tag; europäische Fall-Kontroll-Studien: Raucher von lebenslang durchschnittlich > 30 Zigaretten/Tag

das Lungenkrebsrisiko von starken Rauchern im Vergleich zu Nierauchern für AdenoCa, SqCC und SCLC getrennt nach Geschlecht in einer US-Kohorte mit 463 837 Personen, in der 6334 Lungenkrebsfälle aufgetreten sind (Freedman et al. 2008), in einer norwegischen Kohorte von rund 600 000 Personen mit 6534 Fällen (Hansen et al. 2017) sowie in einer gepoolten Analyse von Fall-Kontroll-Studien mit 13 169 Fällen und 16 010 Kontrollen (Pesch et al. 2012b). AdenoCa kommen häufiger bei Frauen, Nierauchern und Asiaten vor. Fast alle männlichen Lungenkrebspatienten haben jemals geraucht und entwickeln deutlich häufiger ein SqCC oder SCLC als ein AdenoCa. Auch berufliche Expositionen können mit dem vermehrten Auftreten von SqCC und SCLC assoziiert sein, z. B. bei Bergleuten (Pukkala et al. 2009, Taeger et al. 2015) und hier insbesondere im Uranerzbergbau (Kreuzer et al. 2000, Taeger et al. 2006).

Diese Beobachtungen über den Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Lungenschädigung und dem Zelltyp werden durch die vorzugsweise zentrale bzw. periphere Lokalisation der Subtypen und ihre molekularen Signaturen unterstützt. AdenoCa und SqCC entstammen zwar der gleichen *lineage* (NSCLC), aber Tumoren vom Subtyp SqCC weisen mehr *stemness* auf als AdenoCa, die noch physiologische Proteine exprimieren können (Pesch et al. 2012a). Für SCLC wird eine andere (neuronale) Krebsstammzelle als für NSCLC vermutet (Travis 2012). Kleinzellige Lungentumoren finden sich überwiegend im Bereich der Bronchiolen und exprimieren neuroendokrine Marker, die auch von *pulmonary neuroendocrine cells* gebildet werden können (Gazdar et al. 2017, Gazdar 2018).

AdenoCa entwickeln sich tierexperimentell an der Verbindung der bronchoalveolären Kanäle (*bronchioalveolar duct junction*) (Kim et al. 2005). Sie können teilweise mehr Schleim produzieren als normale Pneumozyten, wobei Muzine als Tumormarker für das AdenoCa gelten. Muzine werden von sekretorischen Zellen (*goblet cells*) abgesondert, um die Alveoli vor Dehydrierung, Pathogenen und Schadstoffen zu schützen. Gene zur Schleimproduktion wie *MUC1* können beim AdenoCa amplifiziert bzw. überexprimiert sein (Pesch et al. 2012a) und weitere krebsrelevante Gene wie *VEGF* aktivieren (Lakshmanan et al. 2015). SqCC ist ein eher zentral lokalisierter Lungenkrebs. Tierexperimentell induziertes SqCC beginnt mit einer Basalzellhyperplasie (Jeremy George et al. 2007). Tracheobronchiale Basalzellen gelten als Vorläufer für diesen Zelltyp (Su-

therland u. Berns 2010). Basalzellen können sekretorische Club-Zellen und zilienträgende Epithelzellen im tracheobronchialen Kompartiment bilden (Ferne et al. 2016, Nadkarni et al. 2017). Sie exprimieren den Transkriptionsfaktor TP63, der für die Entwicklung der Trachea notwendig ist (Daniely et al. 2004). Die molekularen Veränderungen sind auch durch die Beteiligung von Notch charakterisiert (Zou et al. 2018). Der Notch-Pathway aktiviert TP63 und KRT5, beides typische Marker für das SqCC.

2 Diagnostik

Die Säulen der Diagnostik des Lungenkarzinoms sind einerseits die Bildgebung zur Bestimmung von Tumorgröße, -lokalisierung und -morphologie sowie zur Abklärung von Lymphknotenbefall und Fernmetastasen, andererseits die feingewebliche Untersuchung und histologische Typisierung unter zunehmender Einbeziehung molekularer Marker. Diese umfassende Diagnostik ist entscheidend für eine differenzierte Therapieentscheidung. In der aktuellen S3-Leitlinie wurden Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des Lungenkarzinoms anhand der Literatur evidenzbasiert hergeleitet (Leitlinienprogramm Onkologie 2018). Der diagnostische Algorithmus ist in der Leitlinie eingehend beschrieben und umfasst in Abhängigkeit von den Befunden und der Ausbreitung des Tumors insbesondere bildgebende Verfahren, wie Röntgen, Computertomographie (CT) und PET, die Entnahme von biologischem Material aus Lunge, Pleura, Lymphknoten und/oder Metastasen (Bronchoskopie, Mediastinoskopie und Feinnadelbiopsie) und den endobronchialen Ultraschall zur Verbesserung der Zielgenauigkeit von bronchoskopischen Gewebeentnahmen. Auch strahlungsfreie Verfahren, wie Magnetresonanztomographie (MRT) zur Feststellung von Hirnmetastasen oder die Zytologie, können zum Einsatz kommen. Die Bestimmung von genetischen Veränderungen ist beim NSCLC, und hier insbesondere beim AdenoCa, notwendig, um die therapeutischen Möglichkeiten zu optimieren.

2.1 Früherkennung

Die Mehrzahl der Lungentumoren wird erst im Spätstadium diagnostiziert, oft liegen bereits Fernmetastasen vor, und die durchschnittliche Überlebenszeit nach symptomatischer Diagnose ist in der Regel kür-

zer als ein Jahr. Mit bildgebenden Verfahren können jedoch vermehrt Frühstadien entdeckt werden, die eine bessere Prognose haben. Nach den Regelungen im Sozialgesetzbuch VII sind die Unfallversicherungsträger angehalten, arbeitsbedingte Gesundheitsgefahren und in deren Folge Berufskrankheiten zu verhindern sowie Maßnahmen zu treffen, um frühzeitig eine Behandlung von beruflich verursachten Erkrankungen zu ermöglichen. Auf Basis der Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV) gehört dazu auch die nachgehende Vorsorge von versicherten Personen, die gegenüber Asbestfasern exponiert waren. Die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV) bietet daher seit 2017 für ehemals asbestexponierte Versicherte mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko ein erweitertes Vorsorgeangebot mit Low-Dose (LD)-CT-Untersuchungen an (GVS 2018). Die durchschnittliche Strahlenbelastung wird von der Deutschen Röntgen-gesellschaft für die heutige Gerätetechnik mit 1 mSV angegeben (DRG 2017). Die reduzierten Dosiseinstellungen bei der Früherkennung im Vergleich zur der höheren Strahlenbelastung von 4–7 mSV beim diagnostischen CT können mit einer Einschränkung der Bildqualität verbunden sein. Die Untersuchung wird daher mit einer geringen Schichtdicke (möglichst < 1,5 mm) und kurzen Scanzeit (möglichst < 15 Sekunden für den gesamten Thorax) durchgeführt, um Bewegungsartefakte und Partialvolumen-Artefakte zu verringern. In dieses Programm ist auch ein Forschungsprojekt zur Früherkennung mit molekularen Markern integriert. Wichtig ist bei einem Früherkennungsprogramm, die Zahl der falsch-positiven Befunde bestmöglich einzuschränken, um eine invasive diagnostische Abklärung bei Nicht-Erkrankten zu vermeiden.

Es wurden verschiedene randomisierte Trials zur Früherkennung von Lungenkrebs mit bildgebenden Verfahren bei Rauchern durchgeführt. Röntgen-Thorax-Aufnahmen sind für die Früherkennung von Lungentumoren nicht geeignet. Randomisierte Studien zur Früherkennung mit Röntgen an der Mayo-Klinik oder an den Johns Hopkins und Memorial Sloan-Kettering Krebszentren und auch der spätere *Prostate, Lung, Colorectal und Ovarian Cancer Screening Trial* fanden keine Abnahme der Sterblichkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe (Black et al. 2006, Blandin Knight et al. 2017). In neueren Trials in den USA und in Europa wurde LDCT eingesetzt. In dem groß angelegten *National Lung Screening Trial* (NLST) wurde bei Rauchern von mindestens 30 Packungsjahren im Alter von 55 bis 80 Jahren eine Senkung der Mortalität um 20 % gefunden,

allerdings sind die Vorgehensweisen in Hinblick auf falsch-positive Befunde, Überdiagnose und andere wichtige Fragen in Leitlinien noch eingehender zu klären (Aberle u. Adams et al. 2011, Aberle u. Berg et al. 2011, Berg et al. 2012, Aberle u. Abtin et al. 2013, Aberle u. DeMello et al. 2013, Church et al. 2013, Patz et al. 2014, 2016).

Die *US Preventative Services Task Force* hat daraufhin eine Empfehlung zum Screening mit LDCT ausgesprochen (U.S. Preventive Services Task Force 2013, Smith et al. 2017). In Europa wurden jedoch damals noch keine Leitlinien aufgestellt (Field 2014). Es sollte zuerst abgewartet werden, welche Ergebnisse die europäischen Trials zeigen, insbesondere der Nelson-Trial (Heuvelmans u. Vliegenthart et al. 2017, Heuvelmans u. Walter et al. 2017, You-saf-Khan et al. 2017a, 2017b), aber auch der deutsche *Lung Cancer Screening Intervention Trial* (Becker et al. 2015, Becker u. Delorme 2016). Zwischenzeitlich wurden eine Senkung der Lungenkrebssterblichkeit um 26 % auch für den Nelson-Trial berichtet sowie konsentiierte Stellungnahmen und Empfehlungen der europäischen Experten zur Einführung von Screening-LDCT in Europa bekannt gegeben (Oudkerk et al. 2017, Pedersen et al. 2017, Pedersen 2018). Es sind weitere Vereinbarungen notwendig, um diese Empfehlung in die Praxis umzusetzen. Dazu zählen insbesondere Festlegungen zur Zielgruppe und ein geeignetes Vorgehen bei der Abklärung von auffälligen Befunden, um eine invasive Diagnostik von falsch-positiven Befunden bei Nicht-Erkrankten zu vermeiden (Kazerooni et al. 2016, Pedersen 2018).

Beim Screening können in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen den Screens und der Tumorverdopplungszeit insbesondere die langsamer wachsenden und besser therapierbaren AdenoCa gefunden werden (Lin u. Plevritis 2012, Becker et al. 2015). Kritisch ist eine Überdiagnose von indolenten Tumoren wie dem lepidischen AdenoCa, AdenoCa *in situ* (AIS) oder dem minimal-invasiven AdenoCa (MIA). Besonders schnell wachsen SCLC mit einer Tumorverdopplungszeit von weniger als 100 Tagen (Kim et al. 2018) und können daher nur selten im Screening frühzeitig entdeckt werden. Offene Fragen sind auch die mit einem Screening verbundenen Kosten, die Verteilung begrenzter Ressourcen zugunsten von Rauchern und ein möglicher Engpass in der Radiologie (Treskova et al. 2017). Da die Mehrzahl der Lungenkrebsfälle durch konsequenter Bekämpfung des Tabakkonsums vermeidbar ist, sind Antirauerkampagnen und Rauchentwöhnungsprogramme die

wichtigsten Säulen der Lungenkrebsprävention (Oudkerk et al. 2017).

2.2 Klinische Präsentation und Laborbefunde

Meist sind Patienten in frühen Stadien noch symptomfrei. Lungenkrebs wird daher oft erst in einem späten Tumorstadium erkannt, wenn Krankheits-symptome durch den fortgeschrittenen Primärtumor oder durch Metastasen auftreten. In den USA waren rund 60 % von 52 660 Männern, bei denen ein NSCLC zwischen 1988 und 2003 diagnostiziert wurde, bereits im Stadium III oder IV (Lin u. Plevritis 2012). Der mittlere Tumordurchmesser betrug 4,4 cm, die mediane Überlebensdauer nur 0,7 Jahre. Auch aufgrund des schnellen Tumorwachstums sollte bei bestimmten Beschwerden wie Hämoptyse und Gewichtsverlust insbesondere bei Rauchern eine zügige diagnostische Abklärung durch einen Facharzt erfolgen. Das ist jedoch oft schwierig, wenn nur unspezifische Symptome wie Husten oder Luftnot vorliegen (Spiro et al. 2007).

Husten ist zwar ein Zeichen intrabronchialen Tumorwachstums; allerdings husten auch viele Raucher aufgrund einer chronischen Bronchitis. Eine Untersuchung der Komorbidität von Krebspatienten in den USA ergab, dass jeder dritte Lungenkrebspatient eine chronisch-obstruktive Bronchitis aufwies (Edwards et al. 2014). Eine qualitative Änderung des Hustens, der quälender und weniger produktiv wird, kann auf einen Tumor hinweisen. Hämoptysen sind dabei meist Spätsymptome, sie kommen aber auch bei anderen Erkrankungen vor (Ittrich et al. 2017). Brustwand Schmerzen können bei peripheren Tumoren auftreten, die sich in den Thorax ausbreiten. Zentrale Lungenkarzinome führen häufiger zu klinischen Symptomen. Somit kann die klinische Präsentation bereits Hinweise geben auf intrabronchiales Tumorwachstum (z. B. Husten und Hämoptysen), Tumormetastasierung infolge intrathorakaler Absiedlung (z. B. Heiserkeit, Zwerchfellparese), Tumormetastasierung durch extrathorakale Absiedlung oder paraneoplastische Syndrome. Später auftretende klinische Symptome werden oft nur bei einem Teil der Patienten berichtet, wobei sehr häufig über Appetitverlust geklagt wird (Khalid et al. 2007).

Ausgeprägte Inappetenz und starker Gewichtsverlust sind deutliche Spätsymptome und müssen zügig

abgeklärt werden. Sie können durch Metastasen, z. B. in der Leber verursacht werden. Auch ein Knochenbefall kann starke Schmerzen verursachen. Anämie und Hyperkalzämie sind wichtige Laborbefunde eines Tumors im Spätstadium. Andere Standardlaborbefunde sind für die Diagnostik des Lungenkarzinoms weniger informativ.

2.3 Bildgebende Verfahren

Bildgebenden Verfahren kommt in der Früherkennung, Diagnostik und Überwachung der Therapie des Lungenkarzinoms ein zentraler Stellenwert zu. Generell gilt, den Einsatz ionisierender Strahlung nach § 23 der Röntgenverordnung abzuwägen, auch in Hinblick auf den Einsatz strahlungsfreier Methoden wie der MRT. In der Regel überwiegt jedoch der gesundheitliche Nutzen der Bildgebung bei der Diagnostik eines Lungenkarzinoms bei weitem die potenziellen Risiken der damit verbundenen Strahlenbelastung.

2.3.1 Röntgenaufnahme des Thorax

Die Röntgenaufnahme des Thorax dient als Übersichtsaufnahme in zwei Ebenen der initialen Diagnostik (Abb. 2). Die Strahlenbelastung beträgt etwa 0,02 mSv (zum Vergleich: Die natürliche jährliche Strahlenbelastung in Deutschland beträgt etwa 2,1 mSv (Bundesamt für Strahlenschutz 2018)). Dabei ist der Rundherd der häufigste Befund.

Bei einem Rundherd mit einem Durchmesser unter 8 mm werden weitere bildgebende Kontrollen empfohlen. Bei einer Größe von 8–10 mm sollte eine CT-Kontrolle erfolgen, wenn eine geringe Malignomwahrscheinlichkeit besteht. Bei einem malignomverdächtigen Rundherd muss zeitnah eine weitere diagnostische Abklärung erfolgen (chirurgisch bzw. CT/PET in Abhängigkeit vom Operationsrisiko).

2.3.2 Computertomographie

Für die Abklärung von Tumorausbreitung, Lymphknotenbefall, Staging und Operabilität sind kontrastmittelverstärkte Untersuchungen des Thorax und Oberbauchs entsprechend den Empfehlungen der AG Thoraxdiagnostik der Deutschen Röntgen-gesellschaft durchzuführen. Dabei ist die CT vor einer Bronchoskopie oder anderen invasiven Unter-

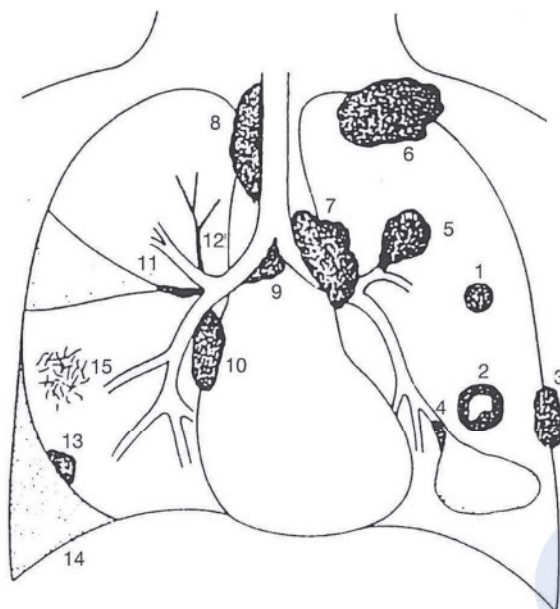


Abb. 2: Röntgenologische Erscheinungsformen des Lungenkarzinoms: 1. peripherer Rundherd; 2. peripheres Lungenkarzinom mit zentraler Einschmelzung, 3. peripheres Lungenkarzinom mit Einbruch in die Thoraxwand (Ausbrechertyp); 4. obturierendes Lungenkarzinom mit Pneumonie (intermediär); 5. obturierendes Lungenkarzinom mit endobronchialen Wachstum; 6. Pancoast-Tumor; 7. zentrales Lungenkarzinom (Lymphknotenmetastasen); 8. Mediastinaltumor (paratracheale Lymphknotenmetastasen); 9. zentrales Lungenkarzinom mit Beteiligung der Hauptkarina; 10. zentrales Lungenkarzinom mit Einbruch in das Perikard; 11. obturierender Tumor mit Atelektase; 12. peribronchiales Tumorwachstum; 13. peripheres Lungenkarzinom mit Einbruch in die Pleura; 14. Pleuritis exsud.; 15. Lymphangiosis carcinomatosa (Quelle: Konietzko et al. 1995, zitiert in Brüske-Hohlfeld et al. 1995, mit freundlicher Genehmigung des Verlages Walter de Gruyter)

suchung durchzuführen, um Lage und Ausbreitung des Tumors zu beurteilen. Die Dosis eines Thorax-CT beträgt etwa 5 mSv. Moderne Geräte und Verbesserungen in der Geräteeinstellung können die Strahlenbelastung verringern. Gegenüber Röntgenaufnahmen hat die CT neben einer höheren Auflösung eine Reihe von Vorteilen, aber auch hier sind unspezifische Befunde zu Rundherden eingehend abzuklären.

Mittels CT kann die Beziehung des Primärtumors zu den Umgebungsstrukturen beim zentralen Tumor (große Gefäße im Mediastinum), aber auch peripher zur Brustwand besser beurteilt werden als mit Röntgen (Abb. 3). Diese Beurteilung ist für die Operabilität und das Tumorstadium (T-Staging) von Bedeutung. Radiologisches Kriterium für eine eventu-

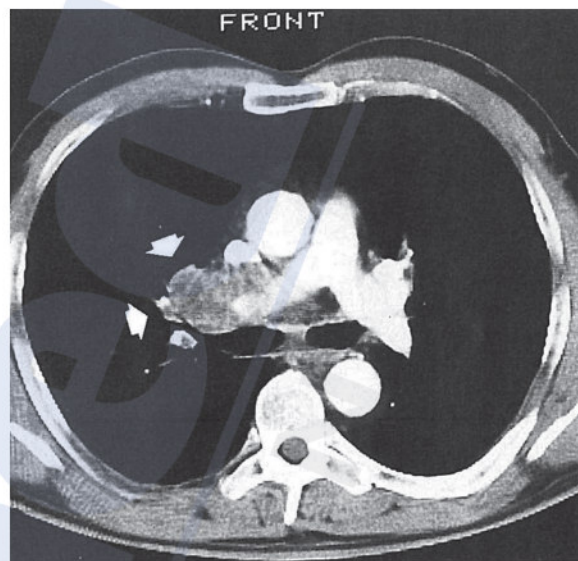


Abb. 3: Computertomographisches Bild eines zentralen Tumors mit Infiltration der rechten Pulmonalarterie (Konietzko et al. 1995, zitiert in Brüske-Hohlfeld et al. 1995)

ell nicht mehr mögliche Operabilität (T4) ist die Infiltration des Mediastinums. Ein Pleuraerguss wird bei einigen Lungenkarzinomen gesehen, muss aber nicht immer Ausdruck einer *Pleuritis carcinomatosa* sein, da auch gutartige Begleitergüsse vorkommen können. Atelektasen und therapierefraktäre Pneumonien können Hinweis auf ein zentrales Tumorstadium sein. Hiläre und mediastinale Mitbeteiligung durch den Tumor bedarf der bioptischen Sicherung, da sonst der Befund zu unspezifisch ist. Die Brustwand ist häufig im oberen Sulcus betroffen; bei Arrosion der 1. und/oder 2. Rippe spricht man vom Pancoast-Tumor.

Für den Lymphknotenbefall (N-Staging) ist wichtig, dass sich mediastinale Lymphknoten gut abgrenzen lassen. Bei einem peripheren Lymphknoten mit einem Durchmesser von ≥ 2 cm sollte eine Probenentnahme zur Prüfung auf Tumorbefall durchgeführt werden. Aber auch bei leicht vergrößerten oder normal großen Lymphknoten ist Tumorbefall möglich. Zum Nachweis von Fernmetastasen (M-Staging), insbesondere in Leber, Nebennierenrinde und Gehirn, ist die CT unverzichtbar.

2.3.3 Positronenemissionstomographie

Der Arbeitsausschuss Positronenemissionstomographie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin hat eine Leitlinie zur Anwendung von PET erstellt

(Krause et al. 2007). FDG-PET wird zum Staging, Nachweis von Rezidiven und in Kombination mit CT zur Entdeckung von Fernmetastasen mit hoher Sensitivität und guter Spezifität eingesetzt. Dabei können durch geringe Mengen radioaktiver Isotope (hier von ^{18}F) metabolische Veränderungen im Tumorgewebe (hier des Glukosestoffwechsels) sichtbar gemacht werden. Maßeinheit ist der *standardized uptake value* (SUV). Die Strahlenbelastung ist dabei nicht höher als beim Röntgen. Ein veränderter Stoffwechsel kann jedoch auch bei Entzündungen wie Pneumonie oder Sarkoidose auftreten. Weitere PET-Anwendungen sind radioaktiv markierte Somatostatin-Rezeptor-Liganden bei der Diagnostik von neuroendokrinen differenzierten Tumoren.

Die PET wird als Ganzkörperuntersuchung durchgeführt und hat eine bessere diagnostische Genauigkeit für die Detektion von Metastasen als die CT. Sie kann daten- und gerätetechnisch mit CT kombiniert werden (PET/CT-Tomograph). Bei PET/CT-Untersuchungen müssen atmungsbedingte Bewegungen beachtet werden, die zu einer ungenauen Lokalisation von Befunden führen können, z. B. in der Lungenperipherie und in der Nähe von Lungen-Weichteilgewebe-Übergängen.

2.3.4 Szintigraphie

Bei der Szintigraphie der Lungen dienen die Perfusions- und die Ventilations-Szintigraphie zur Abschätzung der postoperativen Lungenfunktion nach Resektion. Mit Perfusions-Szintigraphie kann die Durchblutung der Lunge kontrolliert werden. Sind hier Störungen zu erkennen, wird zusätzlich eine Ventilations-Szintigraphie durchgeführt, mit der die Atemfunktion beurteilt werden kann.

Die Skelettszintigraphie mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MPP dient zum Erkennen bzw. Ausschluss von Knochenmetastasen. Die $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierten Bisphosphonate reichern sich an der Knochenoberfläche an, allerdings auch bei anderen Erkrankungen bzw. degenerativen oder traumatischen Veränderungen. Daher ist die Spezifität gering, und ein positiver Befund bedarf weiterer Abklärung (Silvestri et al. 1995). Obwohl teurer, ist PET/CT unter Verwendung von ^{18}F -Natriumfluorid der Szintigraphie im Hinblick auf die Detektion von ossären Metastasen überlegen.

2.3.5 Magnetresonanztomographie/ Kernspintomographie

Die CT ist für die Bildgebung des Thorax das Standardverfahren. Es wurde aber auch ein Protokoll zur Bildgebung des Thorax mittels MRT entwickelt, die keine Strahlenbelastung verursacht (Puderbach et al. 2007, Biederer et al. 2012, Wielpütz u. Kauczor 2012). Dazu muss intravenös ein Kontrastmittel gegeben werden. Auch bei fortgesetzter Atmung und durch den stärkeren Weichteilkontrast kann eine Infiltration lokalisiert werden, z. B. von Thoraxwand und Mediastinum, weiterhin eine Gefäß- und/oder Herzinfiltration oder der Wirbelsäule und des Rückenmarkkanals.

2.3.6 Sonographie

Zur Beurteilung eines Pleuraergusses kann eine transthorakale Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden. Bei positivem Befund soll eine Pleurapunktion vorgenommen werden. Mit Sonographie können auch Fernmetastasen (insbesondere in Leber und Nebennierenrinde) gefunden werden. Auch eine endoesophageale Sonographie mit Punktion von Tumor und Lymphknoten kann zur Abklärung von Tumorbefall eingesetzt werden.

2.4 Endoskopisch-bioptische Verfahren

2.4.1 Entnahme von biologischem Material durch Bronchoskopie und Nadelaspiration

Nach der Bildgebung ist es notwendig, zielgenau biologisches Material zur Abklärung eines malignen Rundherds bzw. Tumorbefalls in Lunge und Lymphknoten zu entnehmen (Stoy et al. 2018, Wang et al. 2018). Die Bronchoskopie ist hierfür die wichtigste Methode zur Diagnosesicherung. Haupttechniken sind Bronchiallavage, Zangen-, Nadel-, Bürsten- und Katheterbiopsie. Sie werden meist unter Sedierung in Lokalanästhesie durchgeführt. Bildgebung durch CT und endoskopische Ultraschallverfahren verbessern die Zielgenauigkeit. Eine sonographisch geführte Biopsie kann insbesondere bei außerhalb der Bronchien gelegenen Veränderungen erforderlich werden. Mit endobronchialer Ultraschall (EBUS) ist eine gezielte Punktion möglich, insbesondere zum Lymphknotenstaging. Bei peripheren Tumoren und vergrößerten Lymphknoten kann eine transthorakale Nadelaspiration (TTNA) durch-

geführt werden. Die Treffsicherheit hängt von der Größe des Tumors, seinem Sitz, der Zahl der Biopsien und dem Zelltyp ab. Beim zentralen Lungenkarzinom (diesseits des Segmentbronchus, überwiegend Plattenepithelkarzinome, aber auch kleinzellige Lungenkarzinome, s. *Abb. 4*) ist die Nachweisquote sehr hoch, bei peripheren Herden liegt die Erfolgsquote bei endoskopisch nicht sichtbaren Tumoren in Abhängigkeit von der Größe niedriger.

2.4.2 Mediastinoskopie

Die Mediastinoskopie dient der Gewinnung von histologischem Material zum Staging aus paratrachealen, tracheobronchialen und subcarinalen Lymphknoten. Insbesondere sollen die mediastinalen Lymphknoten in Position 2R, 2L, 4R, 4L und 7 untersucht werden. Bei routinemäßiger präoperativer Exploration des Mediastinums lässt sich beim zentralen Lungenkarzinom häufiger als beim peripheren Lungenkarzinom ein Befall der mediastinalen Lymphknoten feststellen. Kontralateraler und ipsilateraler Lymphknotenbefall sind zur Bewertung von Inoperabilität wichtig. Probethorakotomien sind dadurch zu vermeiden. Die Durchführung sollte gemäß etablierten Standards erfolgen, um eine gute Sensitivität zu erreichen (Leyn et al. 2014). Eine kanadische Studie zeigte jedoch, dass entsprechende Richtlinien in der Praxis oft nicht ausreichend umgesetzt werden (Turner et al. 2018).

Mit zunehmendem Einsatz des endobronchialen Ultraschalls hat die Mediastinoskopie an Bedeutung verloren. Auch durch den Einsatz der FDG-PET kann die Anzahl invasiver Mediastinoskopien reduziert werden (Herder et al. 2006).

2.4.3 Zytologische Untersuchungen

Zytologische Untersuchungen werden an Proben durchgeführt, die durch Bronchoskopie mittels Spülung, Bürstenbiopsie oder Lavage entnommen werden, sowie in Feinnadelaspiraten und im Sputum. Die zytologische Untersuchung im Sputum ist eine einfache, nicht-invasive Methode, bei der insbesondere zentrale Tumoren nachgewiesen werden können, beispielsweise bei Patienten im schlechten Gesundheitszustand, allerdings sind die Sensitivität und Spezifität begrenzt (Schreiber u. McCrory 2003).

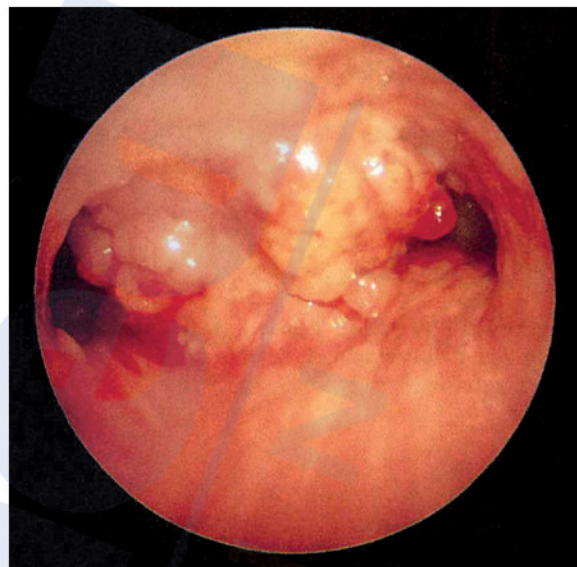


Abb. 4: Endofoto einer Bronchoskopie mit Blick auf Carina und ein kleinzelliges Lungenkarzinom (Konietzko et al. 1995, zitiert in Brüske-Hohlfeld et al. 1995)

2.5 Histologie

Eine zuverlässige histologische Klassifikation der Zelltypen des Lungenkarzinoms ist Voraussetzung für die geeignete Auswahl von Behandlungsmöglichkeiten. Lungenkrebs ist eine heterogene Erkrankung mit Unterschieden im feingeweblichen Aufbau und biologischen Verhalten. Mindestens 40 verschiedene Zelltypen sind an der komplexen Architektur der Lunge beteiligt (Franks et al. 2008).

In der histologischen Klassifikation des Lungenkarzinoms nach WHO sind das Adenokarzinom (Anteil derzeit in Deutschland 37 % bei Männern und 46 % bei Frauen), Plattenepithelkarzinom (28 % bzw. 15 %) und der kleinzellige Lungenkrebs (15 % bzw. 18 %) die häufigsten Subtypen (Travis et al. 2013b; Zentrum für Krebsregisterdaten 2017), deren typisches histomorphologisches Erscheinungsbild in *Abbildung 5* dargestellt ist (Petersen 2011). Oft wird nur zwischen SCLC und NSCLC unterschieden, ohne letztere nach AdenoCa und SqCC zu differenzieren. Dies ist jedoch wegen der zielgerichteten Therapien insbesondere für das AdenoCa nicht ausreichend (Travis et al. 2013a). Großzellige Karzinome können molekularbiologisch häufig anderen Zelltypen wie dem AdenoCa zugeordnet werden (CLCPG u. NGM 2013).

Tab. 3: Charakterisierung der Haupttypen des Lungenkarzinoms bei der histologischen Klassifikation (nach Petersen 2011 und Revannasiddaiah et al. 2014)

Lichtmikroskopische Präsentation	
Adenokarzinom	lepidische, papilläre oder azinäre (drüsige) Architektur; teilweise Schleimbildung
großzelliges Lungenkarzinom	große Zellen; weitere Typisierung erforderlich, um andere Subtypen (z. B. Adenokarzinom) auszuschließen
Plattenepithelkarzinom	Verhornung (Keratinisierung), Interzellularbrücken
kleinzelliges Lungenkarzinom	kleine, überwiegend ovale Zellen mit wenig Zytoplasma, neuroendokrine Morphologie; bei ausreichend Gewebe: Mitosen und Nekrosen
Färbung mit immunhistochemischen Markern (Auswahl)	
Adenokarzinom	TTF1, CK7
Plattenepithelkarzinom (SqCC)	p63, CK5/6
kleinzelliges Lungenkarzinom	CD56/NCAM, Chromogranin, Synaptophysin; hoher Proliferationsindex/Mitosemarker Ki-67
Nachweis genetischer Veränderungen (Auswahl)	
nicht-kleinzelliger Lungenkrebs	EGFR-Mutationen, ALK- und ROS1-Translokationen (AdenoCa, SqCC bei Nichtrauchern)

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Vorgehensweise bei der Einstufung des Zelltyps (Petersen 2011, Travis et al. 2013, Revannasiddaiah et al. 2014). Oft liegt nur wenig Gewebe aus Biopsien oder zytologischen Proben vor. Die früher überwiegend lichtmikroskopisch durchgeführten Einstufungen waren daher häufig fehlerbehaftet (Stang et al. 2006). SCLC erscheint in H&E-Schnitten als Tumor mit kleinen, rundlichen oder ovalen Zellen und ist auch heute noch relativ gut lichtmikroskopisch klassifizierbar. Wenn ausreichend Gewebe vorhanden ist, finden sich oft Nekrosen und aufgrund der hohen Proliferationsrate zahlreiche Mitosen. Molekulare Marker können die wenigen Tumorzellen, auch für die derzeit möglichen zielgerichteten Therapieoptionen, zuverlässiger klassifizieren. Ältere WHO-Klassifikationen hatten bereits Muzine als immunhistochemische Marker empfohlen. Heute werden beispielsweise der thyroideale Transkriptionsfaktor 1 (TTF1, codiert von dem Gen *NKX2-1*) für das AdenoCa, TP63 und Zytokeratine wie KRT5 für SqCC sowie neuroendokrine Marker wie NCAM (*neural cell adhesion molecule*), CD56 und der Mitosemarker Ki-67 zur Charakterisierung von SCLC eingesetzt. EGFR-Mutationen sowie weitere genetische Veränderungen (z. B. ALK- und ROS1-Translokationen) sind diagnostische Marker für das AdenoCa und gleichzeitig auch therapeutische Targets (s. Abschn. 2.6 Molekulare Diagnostik).

Neuroendokrine Tumoren der Lunge (NET) wurden erstmals 2015 in die WHO-Klassifikation als eigene Obergruppe aufgenommen (Travis et al. 2015). Sie umfassen die *high-grade* Tumoren SCLC und großzellige neuroendokrine Karzinome (*large cell neuroendocrine carcinoma*, LCNEC), die *intermediate-grade* atypischen Karzinoide (AC) und die *low-grade* typischen Karzinoide (TC) sowie die diffuse idiopathische neuroendokrine Zellhyperplasie (DIP-NECH), die als Vorstufe eines NET gilt. Karzinoide wachsen relativ langsam und bilden selten Metastasen, während *high-grade* Tumoren schnell, invasiv und metastasierend wachsen. Während die häufigsten Subtypen mit Tabakrauchexposition assoziiert sind und eine sehr geringe Überlebensrate aufweisen, werden Tumoren vom Typ TC wahrscheinlich nicht durch Tabakrauchen verursacht und haben eine geringe tumorspezifische Mortalität.

Weltweit wurde ein starker Anstieg von AdenoCa beobachtet (s. Abschn. 4.4 Trend). Sie sind in vielen Ländern, darunter auch Deutschland, bereits der führende Subtyp (Nakamura u. Saji 2014). Dieser Trend wurde mit Änderungen im Tabakrauchen und anderen Faktoren in Verbindung gebracht (Hoffmann u. Hoffmann 1997, Harris et al. 2004, Chen et al. 2009). Es müssen jedoch auch Änderungen der Tumorklassifikation und eine Verbesserung der pathologischen Methoden berücksichtigt werden (Charloux et al. 1997). Früher wurden beispielsweise

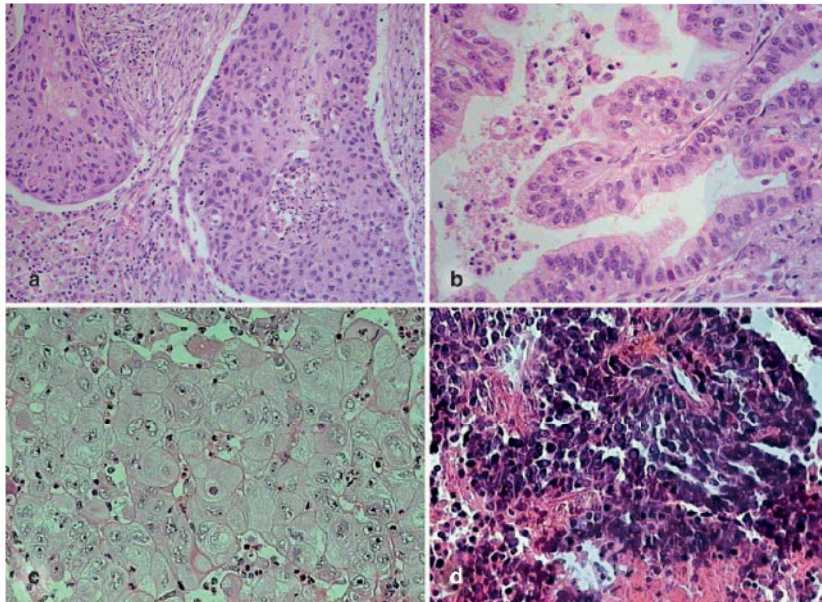


Abb. 5: Typisches histomorphologisches Erscheinungsbild der wichtigsten Subtypen von Lungenkrebs: a) Plattenepithelkarzinom, b) Adenokarzinom, c) großzelliges Karzinom, d) kleinzelliger Lungenkrebs (aus Petersen 2011, mit freundlicher Genehmigung des Autors und des Deutschen Ärzteblatts)

se schleimbildende Tumoren als großzelliger Lungenkrebs klassifiziert, später als AdenoCa. Die Bezeichnung „bronchioalveoläres Karzinom“ wird heute nicht mehr verwendet, und es wurden weitere Merkmale des Tumorwachstums (lepidisch, papillär und azinär dominant) zur Klassifikation eingeführt (Travis et al. 2015, Chalela et al. 2017). Die aktuelle Einteilung umfasst neben dem invasiven AdenoCa auch präinvasive Läsionen (atypische adenomatöse Hyperplasie, AIC) und das minimal-invasive AdenoCa.

2.6 Molekulare Diagnostik

Molekulare Analysen im Tumorgewebe sind notwendig, um die zielgerichtete Anwendung von Medikamenten wie Tyrosinkinasehemmer zu optimieren. Nach S3-Leitlinie sollen im Tumorgewebe von nicht kurativ behandelbaren NSCLC-Patienten mit AdenoCa (auch anteilig) mindestens *EGFR-Mutationen* in den Exons 18–21 (darunter L858R, eine Deletion in Exon 19 und T790M, die TKI-Resistenz bedingt) sowie *ALK-* und *ROS1*-Fusionen bestimmt werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2018). Dies gilt auch für SqCC bei Nie- oder Leichtrauchern. EGFR ist derzeit der wichtigste Marker im Hinblick auf die verfügbaren TKI. Insbesondere Frauen, Nichtraucher, Asiaten und Patienten mit AdenoCa haben häufiger EGFR-Mutationen (Zhou u. Christiansi, 2011, Girard et al. 2012).

Genetische Untersuchungen können mit verschiedenen Verfahren durchgeführt werden, z. B. *digital PCR*, ARMS (*amplification refractory mutation system*) oder NGS (*next-generation sequencing*) (Levy et al. 2016, Hofman 2017a, 2017b). Mit dem COBAS Gewebetest (Roche Diagnostics) können 42 EGFR-Mutationen in den Exons 18–21 nachgewiesen werden. Auch Therascreen von Qiagen ist von der US *Food and Drug Administration* (FDA) zur Mutationsbestimmung von *EGFR* zugelassen. Nach Leitlinie soll eine Methodik eingesetzt werden, die innerhalb von 10 Arbeitstagen zu einem Befund kommt und die Mutationen in Geweben mit bis zu 10 % Tumoranteil nachweisen kann. Moderne Verfahren können weitaus sensitiver DNA-Veränderungen detektieren. Mit Panel-Methoden können mehrere Marker gleichzeitig genotypisiert werden (z. B. auch *HER2*, *BRAF*, *MET* und *RET*).

Eine Flüssigkeitsbiopsie (*liquid biopsy*) kann zur Bestimmung einer Vielzahl von genetischen Veränderungen in Körperflüssigkeiten (wie Blut und Bronchialsekret) als gering invasive Methode eingesetzt werden, wenn keine (serielle) Biopsie durchgeführt werden kann (Hofman 2017a, 2017b, O’Flaherty et al. 2017). Die Bestimmung von EGFR-Mutationen in Blutplasma oder Serum ist jedoch im Vergleich zum Gewebe bislang weniger sensitiv (60–70 %) (Levy et al. 2016). Eine wichtige Quelle von Tumormarkern sind in die Blutzirkulation ausgeschiedene Tumorzellen (*circulating tumor cells*, CTCs). Das CellSearch-System (Veridex) ist eine von der FDA

geprüfte Methode, bei der die insgesamt seltenen CTCs immunohistochemisch durch Zytokeratine (erhöhte Mengen) und CD45 (geringere Mengen) nachgewiesen werden können (Xu-Welliver u. Carbone 2017). In Metaanalysen konnte die prognostische Bedeutung des Nachweises von CTCs gezeigt werden, verbunden mit einer schlechteren Überlebensrate (Wang et al. 2013, Zhang et al. 2014, Wang et al. 2016, Qi u. Wang 2017, Tong et al. 2017, Wang et al. 2017). Neben CTCs können auch aus dem Tumor oder aus Metastasen freigesetzte DNA-Fragmente (ctDNA) zum Nachweis genetischer Veränderungen genutzt werden, beispielsweise um durch die Behandlung induzierte Resistenzen (wie die EGFR-Mutation T790M) festzustellen.

2.7 Lungenfunktionsuntersuchungen

Zur Erkennung des funktionellen Risikos einer Resektion und zur Voraussage der postoperativen Restfunktion ist neben der Perfusionsszintigraphie mit quantifiziertem Seitenvergleich eine Spirometrie oder Bodyplethysmographie notwendig. Daraus lassen sich das operative Risiko und die postoperative Atemfunktion prognostizieren.

2.8 Stadieneinteilung

Die Therapieplanung richtet sich entscheidend nach dem Zelltyp des Tumors („Typing“), seiner Ausbreitung („Staging“), und (insbesondere beim AdenoCa) dem Vorliegen bestimmter Mutationen. Auch die Differenzierung des Tumors („Grading“) ist für die Prognose und Therapieplanung von Bedeutung.

Für die 8. Revision der TNM-Klassifikation (Tab. 4) wurde die Einteilung nach Tumorgröße (T) und Metastasen im Thorax oder in anderen Organen (M) anhand von Datenbanken wie der *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) modifiziert (Chansky et al. 2017, Rami-Porta et al. 2017). Die Tumorgrößen wurden detaillierter eingeteilt. Bei Fernmetastasen wird zwischen Einzel- (M1b) und multiplem Befall (M1c) unterschieden. Die Klassifikation des Lymphknotenbefalls (N) wurde nicht geändert.

Die IASLC-Datenbank enthält entsprechende Informationen von mehr als 77 000 Lungenkrebspatienten zwischen 1999 und 2010 aus 19 Ländern, darunter 92 % mit NSCLC, und deren Überlebensraten.

Etwa 85 % wurden operiert und teilweise noch chemotherapiert. Ein geringerer Teil der Patienten erhielt zusätzlich oder alternativ eine Bestrahlung. Ein Befall der mediastinalen Pleura wurde jedoch selten dokumentiert und wird daher nicht mehr zur Klassifikation hinzugezogen. Der Befall der visceralen Pleura sollte durch geeignete Färbung von Gewebeschnitten abgeklärt werden. Von besonderer Bedeutung sind kleinere (< 3 cm) AdenoCa, die derzeit besser behandelt werden können als andere Lungentumoren. Vorher wurden unter Tis Plattenepithelkarzinome *in situ* erfasst, jetzt auch AdenoCa *in situ*.

Anhand umfangreicher Daten zur Prognose wurde die Einteilung in die vier Tumorstadien (*Staging*, s. Tab. 5) angepasst. In den Stadien I bis II liegen keine Fernmetastasen vor. Im Stadium I sind auch die Lymphknoten noch nicht befallen. Die Stadien I, II und IIIA sind einer kurativen chirurgischen Behandlung zugänglich, sofern es sich nicht um SCLC handelt. Beim SCLC eröffnet der neoadjuvante Therapieansatz mit zytostatischer Behandlung und nachfolgender adjuvanter Resektion neue Möglichkeiten. In höheren Stadien sind nur in Ausnahmefällen operative Maßnahmen vorzusehen. Palliative Ansätze (Schmerzbekämpfung, Ernährungsberatung, Psychoonkologie) sollen frühzeitig integriert werden.

3 Therapie und Prognose

Die meisten Tumoren der Lunge sind zum Zeitpunkt der Diagnose in einem fortgeschrittenen Stadium, häufig bereits metastasierend und haben nur eine geringe Überlebensrate. Die Therapieoptionen werden in der aktuellen S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Lungenkrebs eingehend beschrieben (Leitlinienprogramm Onkologie 2018). Die Prognose ist weiterhin schlecht, insbesondere für das SCLC. Beim AdenoCa sind in Abhängigkeit von bestimmten genetischen Veränderungen gezielte Behandlungen möglich.

3.1 Therapieoptionen nach Stadium und Subtyp

In den USA wurden die eingesetzten Therapieoptionen für die wichtigsten Subtypen von Lungenkrebs anhand der Daten der U.S. *National Cancer Data Base* ausgewertet (Chansky et al. 2017). Die operative Entfernung des Tumors ist meist der erste Schritt

Tumordurchmesser in cm (T)		
0	Tis (Plattenepithelkarzinom <i>in situ</i> , Adenokarzinom <i>in situ</i>)	ausschließlich lepidisches Adenokarzinom
≤0,5	T1mi (minimal invasives Adenokarzinom)	überwiegend lepidisches Adenokarzinom
≤ 1	T1a	
> 1–2	T1b	
>2–3	T1c	
>3–4	T2a	
>4–5	T2b	
> 5–7	T3	
> 7	T4	
Lymphknotenmetastasen (N)		
	NX	keine Beurteilung
	N0	kein Befall
	N1	ipsilateral (peribroncheal oder hiliär) oder intrapulmonal in unmittelbarer Nachbarschaft zum Primärtumor
	N2	ipsilateral (mediastinal oder subkarinal)
	N3	kontralateral (mediastinal oder hiliär)
Metastasen im Thorax und anderen Organen (M)		
Thorax	M1a	Tumorherde in der kontralateralen Lunge, maligner Pleura- oder Perikarderguss
eine extrathorakale Metastase	M1b	
mehrere extrathorakale Metastasen	M1c	

Tab. 4: Übersicht zur 8. Revision der TNM-Klassifikation (nach Rami-Porta et al. 2017)

bei einem günstigen Stadium, vorzugsweise beim NSCLC, während beim SCLC weniger operiert wird, insbesondere im späten Stadium mit Fernmetastasen. Im Stadium I werden 60–80 % der Lungenkarzinome chirurgisch behandelt und nur Einzelfälle mit medikamentöser/Chemotherapie, dagegen kommen in den Stadien IIIB/IIIC und IV multimodale Konzepte mit Radio-Chemotherapie oder reine medikamentöse/Chemotherapie-Konzepte zum Einsatz. Der Anteil der zum Zeitpunkt der Diagnose nicht behandelten Patienten stieg von 5–10 % in den

Stadien I/II über 20 % im Stadium III auf etwa 40 % im Stadium IV. Der Anteil der nur bestrahlten NSCLC-Patienten lag zwischen 5 und 20 %.

Früher kam bei entsprechender Tumorcharakteristik in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine platinbasierte Chemotherapie zum Einsatz. Zielgerichtete Therapien, die auch im fortgeschrittenen Tumorstadium, insbesondere beim AdenoCa, angewandt werden können, umfassen TKI gegen EGFR-Mutationen, aber auch neue Medikamente gegen ge-

netische Veränderungen von *ALK*, *BRAF*, *ROS* und *MET* (Tan et al. 2016, Hirsch et al. 2017). Diese Medikamente wurden in randomisierten Studien geprüft und von der US-Behörde FDA für NSCLC zugelassen. Aufgrund der raschen Entwicklung von zielgerichteten Therapien wurden weitere Trials initiiert, darunter *ALCHEMIST* (Alden et al. 2015, Govindan et al. 2015, Veeramachani et al. 2017) und *TracerX* (Negrao et al. 2018).

Ein neuer Ansatz für eine breitere Patientengruppe ist die Immuntherapie, die z. B. mit *checkpoint inhibitors* die Interaktion von Tumor und Immunsystem verbessert, um die Hemmung der Immunabwehr aufzuheben und die körpereigene Immunreaktion zu stärken.

Die zielgerichteten (*targeted*) Therapien, z. B. mit Tyrosinkinaseinhibitoren, werden bei kleineren Patientengruppen mit nachgewiesenen genetischen Veränderungen eingesetzt, insbesondere bei Patienten mit AdenoCa oder Tumoranteilen mit AdenoCa. Hier steht die Hemmung von aktivierenden Mutationen oder Amplifikationen im Vordergrund, insbesondere von *EGFR* und *HER2*. Dafür muss zuerst eine zuverlässige histologische Klassifikation und molekulare Diagnostik beim NSCLC durchgeführt werden. Dies erfolgt üblicherweise im Gewebe, aber mit den Methoden der *liquid biopsy* ist dies auch in Körperflüssigkeiten (insbesondere im Blut) möglich, beispielsweise wenn kein Gewebe entnommen werden kann (Hofman 2017a). Allerdings können auch durch die Behandlung EGFR-Mutationen wie T790M mit TKI-Resistenz entstehen.

Eine psychoonkologische Versorgung ist beim Lungenkrebs vor dem Hintergrund der schlechten Prognose wichtig. Auch eine engmaschige Nachsorge ist in den ersten beiden Jahren nach Primärbehandlung notwendig, um Komplikationen und Tumorrezidive zu beobachten. Erst ab dem 5. Jahr reicht eine jährliche Nachuntersuchung.

3.1.1 Nicht-kleinzelliger Lungenkrebs (NSCLC)

Die übliche Behandlung beim NSCLC, insbesondere in frühen Stadien, ist die Resektion des Tumors und der mediastinalen Lymphknoten. Bei der Resektion sind parenchymsparende Operationsmethoden zu präferieren, falls dies die Tumorausbreitung zulässt. Ab Stadium III wird zunehmend chemotherapiert. Das Stadium IIIA sollte nach Robinson weiter differenziert werden. Für Pancoasttumoren in den Stadien

II bis IIIB wird vor der Operation eine neoadjuvante Radiochemotherapie empfohlen. Bei gutem Allgemeinzustand können Patienten in den Stadien II und IIIA1/A2 nach der Resektion eine adjuvante Chemotherapie erhalten. Für NSCLC-Patienten im Stadium III, die nicht operiert werden, kommt in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand eine kombinierte Chemo- und Radiotherapie in Betracht. Bei Tumoren im Stadium IV ist eine medikamentöse Systemtherapie mit 4–6 Therapiezyklen die Behandlung der Wahl. Wenn zielgerichtete oder Immuntherapien nicht indiziert sind, werden als erste Wahl platinbasierte Kombinations-Chemotherapien, seltener auch platinfreie Kombinationen oder Monotherapien eingesetzt.

3.1.2 Kleinzelliger Lungenkrebs (SCLC)

SCLC ist ein schnell wachsender Tumor mit früher Metastasierung. Daher kann er in Früherkennungsprogrammen mit jährlichen Screens selten in frühen Stadien entdeckt werden und hat eine sehr schlechte Prognose. Er wird klinisch in *limited disease* (auf den initialen Hemithorax begrenzter Tumor; T1 N0/N0–2 M0, etwa 25–35 % der Patienten) und *extensive disease* (T1–4 N0–3 M0/1) eingeteilt, selten kommt *very limited disease* vor. Eine operative Entfernung sollte im Stadium T1–2 N0–1 vorgenommen werden, ist aber als Behandlung nicht ausreichend. Beim SCLC erfolgt meist eine Kombinationschemotherapie (oft auch schon vor einer Tumorsektion) und Radiotherapie, sofern dies aufgrund von Komorbiditäten möglich ist. Chemotherapie wird häufiger angewendet als beim NSCLC, insbesondere wenn Fernmetastasen vorliegen. Ein übliches Protokoll ist Cisplatin/Etoposid in 4–6 Zyklen in 3-wöchigen Intervallen. Die Strahlentherapie kann gleich zu Beginn als hyperfraktionierte akzelebrierte Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 45 Gy über 15 Tage angewendet werden, aber es gibt auch alternative Protokolle, spätestens ab dem zweiten Chemotherapiezyklus. Die Bestrahlung hat häufig einen palliativen Ansatz. Eine prophylaktische Schädelbestrahlung wird jedoch kritisch diskutiert (Sharma et al. 2017, Yang et al. 2018). Hohe Laktatdehydrogenasewerte sind mit schlechter Prognose verbunden.

3.2 Prognose

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate aller Patienten mit Lungenkarzinom lag 2013/2014 in Deutschland

Stadien nach UICC-6 (2004–2008)	Tumorgröße	Lymphknotenbefall	Metastasen	5-Jahres-Überlebensrate (%) Männer	5-Jahres-Überlebensrate (%) Frauen
IA	T1	N0	M0	63,5	72,5
IB	T2	N0	M0	51,6	60,4
IIA	T3	N0	M0	39,3	50,3
IIB	T1–T3	N1	M0	37,9	41,6
IIIA	T1–2/N2 T3/N1–2 T4/N0–1		M0	19,4	28,1
IIIB	jedes T/N3 T4/N2		M0	12,5	17,0
IV	alle T	alle N	M1	4,4	6,2
X	unbekannt	unbekannt	unbekannt	13,7	17,0
Lungenkrebs (alle Subtypen) (2011–2013)				16	21
AdenoCa (ohne bronchoalveolär)				17,2	22,7
SqCC				21,3	22,1
SCLC				6,5	8,7

Tab. 5: Relative 5-Jahresüberlebensraten nach Lungenkrebsstadium (UICC 6. Auflage) und histologischem Subtyp in Deutschland (RKI 2016)

bei 20 % für Frauen und 15 % für Männer (ZfKD u. GEKID 2017). Die beste Prognose haben Patienten mit einem AdenoCa in einem frühen Stadium, wenn sie operiert werden können, dagegen erreichen Patienten mit SCLC meist nur 10 %. Neben dem Subtyp hängt die Prognose maßgeblich von der Stadienverteilung ab und ist für Frauen, die häufiger ein AdenoCa haben, besser als für Männer (Tab. 5). Die Überlebensraten sind auch abhängig vom Alter (Chang et al. 2015), mit dem Begleiterkrankungen und konkurrierende Todesursachen zunehmen. COPD ist dabei die häufigste Komorbidität von Lungenkrebspatienten (Edwards et al. 2014).

Patienten im frühen Stadium (kleiner Tumor, keine Metastasen in den Lymphknoten oder anderen Organen) erreichen relative 5-Jahres-Überlebensraten von mehr als 50 %, Frauen sogar von 71 % (RKI 2016). In den meisten Screening-Studien mit bildgebenden Verfahren wurden vermehrt frühe Stadien entdeckt (s. Abschn. 2.1 Früherkennung). Hier ist jedoch die 5-Jahres-Überlebensrate keine geeignete Maßzahl zur Ermittlung einer Verbesserung der Prognose, da der Diagnosezeitpunkt vorgezogen

wird (so genannter *lead time bias*) (Kramer u. Croswell 2009).

Im langjährigen Trend hat sich insbesondere das Überleben des ersten Jahres nach Diagnose verbessert. Die altersstandardisierte 1-Jahres-Überlebensrate stieg in England und Wales von 16 % in 1971/72 auf 32 % in 2010/11 an (Cancer Research UK 2018). Von besonderem Interesse ist, ob mit den neuen zielgerichteten Therapien eine Verbesserung der Prognose erreicht werden kann. Eine Auswertung von Krebsregisterdaten aus Taiwan im Zeitraum 1996 bis 2008 zeigte eine Verbesserung der 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 15 % auf 20 % für weibliche Patienten mit einem AdenoCa (Chang et al. 2015).

4 Deskriptive Epidemiologie

4.1 Inzidenz und Mortalität

Das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) als Dachverband der deut-

Tab. 6: Inzidenz (Neuerkrankungen pro Jahr) und Mortalität (Sterbefälle) an Lungenkrebs (ICD-10 C33-C34) in Deutschland im Jahr 2014 (ZfKD u. GEKID 2017)

	Inzidenz		Mortalität	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Anzahl Neuerkrankungen bzw. Sterbefälle	19 280 25 920 *	34 560 36 460 *	15 524 16 382 *	29 560 28 692 *
mittleres Alter (Jahre)	69	70	71	72
rohe Rate pro 100 000	46,7 62,4*	87,1 90,1*	37,6 39,1*	74,5 70,4*
altersstandardisierte (EU-) Rate pro 100 000	29,0 36,7*	57,3 55,1*	21,7 22,1*	47,6 43,9*
durchschnittliche jährliche Veränderung 2003 bis 2012 (Inzidenz) bzw. bis 2013 (Mortalität)	+ 3,1 %	-1,2 %	+ 2,7 %	- 1,5 %
relatives 5-Jahres-Überleben (2013/2014)	20 %	15 %		
relatives 10-Jahres-Überleben (2013/2014)	16 %	11 %		
5-Jahres-Prävalenz (Erkrankte mit Diagnose bis vor 5 Jahren)	Frauen: 32 100 38 200 * Männer: 49 400 58 300 *			
10-Jahres-Prävalenz (Erkrankte mit Diagnose bis vor 10 Jahren)	Frauen: 43 600 52 700 * Männer: 67 800 80 500 *			
* Aktualisierungen aus ZfKD (2021); Prognose für 2020				

schen Krebsregister bietet eine interaktive Datenbank zur Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland an (ZfKD 2018). Auch im *Global Cancer Observatory* der *International Agency for Research on Cancer* (IARC) kann eine interaktive Plattform genutzt werden, beispielsweise zum internationalen Vergleich. Weiterhin veröffentlicht das Zentrum für Krebsregisterdaten gemeinsam mit der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID) regelmäßig Berichte zum Krebsgeschehen (z. B. „Krebs in Deutschland für 2013/2014“ (ZfKD u. GEKID 2017) und „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016“ (RKI 2016)). Für Lungenkrebs liegt die Verteilung nach histologischem Typ als Zusatzauswertung vor (ZfKD 2018).

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die wichtigsten Kenngrößen für Lungenkrebs (ICD-10 C33–34) (ZfKD u. GEKID 2017, RKI 2016). Diese Krebslokalisation ist mit einem Anteil von 25 % in Deutschland, wie in den meisten Industrieländern, die häufigste Krebstodesursache beim Mann mit leicht abnehmendem Trend, bei Frauen ist Lungenkrebs mit

15 % bereits die zweithäufigste Krebstodesursache, mit weiterhin ansteigender Tendenz. Insgesamt wurden 34 560 Neuerkrankungen bei Männern und 19 280 bei Frauen im Jahr 2014 erfasst. Die Zahl der Sterbefälle lag mit 29 560 für Männer bzw. 15 524 für Frauen nur geringfügig niedriger und spiegelt damit auch die schlechte Prognose wider. Die „rohe“ Inzidenzrate betrug 87 für Männer und 47 für Frauen je 100 000 Einwohner gleichen Geschlechts. Die auf EU-Bevölkerung altersstandardisierten Raten lagen bei 57 bzw. 29 Neuerkrankungen pro 100 000. Im Vergleich zu anderen EU-Ländern liegt Deutschland im Mittelfeld. Die höchste Lungenkrebsinzidenz haben Ungarn bei Männern und Dänemark bei Frauen, die niedrigste Schweden bei Männern und Zypern bei Frauen. Die ergänzten Zahlen in *Tabelle 6* basieren auf der Prognose für das Jahr 2020 (ZfKD 2021). Sie zeigen, dass der bestehende Trend sich fortsetzt. So fällt z. B. die altersstandardisierte Rate bei Männern von 57 auf 55 Neuerkrankungen pro 100 000 leicht ab und steigt bei Frauen von 29 auf 36 Neuerkrankungen pro 100 000 stark an, wenn man die Jahre 2014 und 2020 miteinander vergleicht.

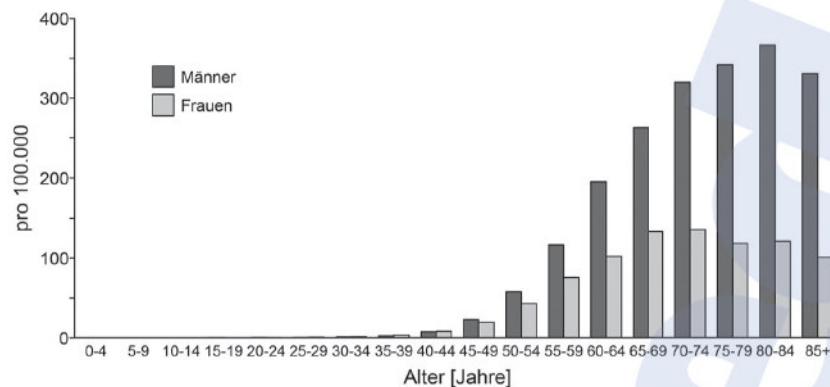


Abb. 6: Altersspezifische Lungenkrebsinzidenzraten pro 100 000 in Deutschland 2014 nach Geschlecht (nach Daten aus der interaktiven Datenbank des Robert Koch-Instituts zu Krebs in Deutschland, RKI 2017)

4.2 Alter

Das mittlere Alter bei Lungenkrebsdiagnose liegt derzeit bei rund 70 Jahren (ZfKD 2018). *Abbildung 6* zeigt einen angenähert exponentiellen Anstieg der altersspezifischen Erkrankungsraten (Neuerkrankungen je 100 000 Lebender der Altersgruppe vom jeweiligen Geschlecht) im Jahr 2014 für Männer bis etwa zum 85. Lebensjahr. Bei Frauen fällt dieser Anstieg durch die Zunahme des Rauchens insbesondere im jüngeren Alter flacher aus, sie erreichen aber nicht die wesentlich höheren Raten der Männer. Im hohen Alter von 85 und mehr Jahren sind die altersspezifischen Raten etwas geringer als bei den 80- bis 84-Jährigen. Dies ist vermutlich auch dadurch zu erklären, dass bei alten Menschen im schlechten Allgemeinzustand eher auf eine invasive Diagnostik verzichtet wird, insbesondere, wenn sie den Strapazen einer Therapie nicht mehr gewachsen sind. Auch ist möglich, dass starke Raucher bereits verstorben sind, so dass diese Risikogruppe bei den über 85-Jährigen unterrepräsentiert sein könnte. Weiterhin ist möglich, dass ältere Geburtsjahrgänge etwas weniger geraucht haben als spätere Geburtsjahrgänge.

4.3 Geschlecht

Das (nach Alter adjustierte) Geschlechtsverhältnis der Lungenkrebsinzidenz schwankt in Europa in Abhängigkeit vom Rauchverhalten erheblich (RKI 2016). Frauen erreichen in Deutschland etwa 40 % der Neuerkrankungen von Männern. In Dänemark sind dagegen die Neuerkrankungen bei Frauen fast so häufig wie bei Männern, in den baltischen Ländern ist der Unterschied deutlich größer zu Lasten der Männer.

Neben Unterschieden im Rauchverhalten werden auch biologische Geschlechtsunterschiede diskutiert. Bei Nierauchern war die altersstandardisierte Krebsinzidenz der Frauen in einer US-Kohorte im Vergleich zu Männern etwa 1,3-fach erhöht (95 % CI 1,0–1,8) (Freedman et al. 2008). Frauen hatten 1,4-fach häufiger ein AdenoCa (95 % CI 1,0–2,0) und weniger invasive Subtypen, allerdings mit breiten Konfidenzintervallen, da Lungenkrebs bei Männern, die nie geraucht hatten, sehr selten auftritt (*vgl. Tab. 2*). Unter Rauchern hatten Männer häufiger ein SqCC als Frauen. Dagegen sind unterschiedliche Zahlen zum Geschlechtsverhältnis bei Rauchern unter Berücksichtigung der Rauchdosis berichtet worden. In der US-Kohorte hatte Frauen eine geringfügig niedrigere, in der norwegischen Kohorte dagegen eine etwas höhere Inzidenz als Männer (Freedman et al. 2008, Hansen et al. 2017). Geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Korrektheit der Angaben zum Rauchstatus und zur Zahl der pro Tag gerauchten Zigaretten (*recall bias*) sind möglich. In den koreanischen *National Health and Nutrition Examination Surveys* wurde der Nichtraucherstatus von Frauen etwas häufiger als von Männern falsch berichtet (Kang et al. 2013). So betrug der Anteil weiblicher Raucher 14,5 % nach Validierung durch Cotinin im Vergleich zu 6,6 % nach Selbstanzeige. Bei Männern hatten 47,8 % angegeben zu rauchen, nach Berücksichtigung der Cotininkonzentration stieg dieser Anteil auf 52,3 %.

Als Ursache für die unterschiedliche Verteilung der wichtigsten NSCLC-Subtypen (mehr AdenoCa bei Frauen und Nierauchern, mehr SqCC bei Rauchern und Männern) sind insbesondere morphologische, epigenetische, hormonelle und kardiovaskuläre Geschlechtsunterschiede zu berücksichtigen. SOX2 (*sex determining region Y-Box 2*) triggert maligne transformierte Vorläuferzellen in die SqCC-Zelllinie (Yuan et al. 2010). SOX2 ist bei Männern häufiger

amplifiziert, allerdings ist nach Rauchen nicht adjustiert worden (Li et al. 2016). Frauen haben kleinere Alveoli und damit eine größere Lungenoberfläche als Männer, um die Sauerstoffversorgung des ungeborenen Kindes zu sichern (Massaro et al. 1995). Im normalen Lungengewebe von nichtrauchenden Frauen ist der Östrogengehalt größer als bei Männern (Peng et al. 2017). AT2-Zellen, die Vorläuferzellen des AdenoCa sein können, exprimieren Östrogenrezeptoren (ER), die für die Differenzierung des peripheren Lungenepithels und die Sauerstoffversorgung wichtig sind. ER β -defiziente Mäuse entwickeln weniger Alveolen und leiden unter systemischer Hypoxie (Morani et al. 2006). Das Zusammenwirken von Hormonen mit Rezeptoren wie EGFR oder HER2 ist jedoch erst ansatzweise bekannt (Hsu et al. 2017).

4.4 Trend

Lungenkrebs wurde 1929 in die 4. Fassung der *International Classification of Diseases* (ICD) eingeführt. Die erste WHO-Klassifikation von Lungentumoren wurde 1967 publiziert, die *International Classification of Diseases for Oncology* (ICDO) wurde 1976 eingeführt. Aufgrund der geringen Überlebenschancen sind die Mortalitätsraten anhand von Todesbescheinigungen geeignet, langjährige Trends abzuschätzen, noch bevor Inzidenzdaten in bevölkerungsbezogenen Krebsregistern erfasst wurden. Bei zelltypspezifischen Trends sind Änderungen der Klassifikation und pathologischen Methoden zu beachten, insbesondere in Hinblick auf die deutliche Zunahme von AdenoCa. Für die sehr geringe Zahl männlicher Nieraucher mit einem Lungenkarzinom sind nur wenig belastbare Daten zum Trend zu finden. Auch für weibliche Nieraucher sind Daten zum Trend schwierig zu ermitteln, da der Rauchstatus in der Regel nicht in Krebsregistern erfasst wird.

Die Erkrankungen an Lungenkrebs haben nach dem 2. Weltkrieg in allen Industrienationen als Folge der „Rauchepidemie“ zugenommen, zuerst bei den Männern und später auch bei Frauen. Seit den 1980er Jahren sind die altersstandardisierten Neuerkrankungsraten für Männer in Deutschland jedoch leicht rückläufig, während sie für Frauen aufgrund des „Aufholens“ im Rauchen weiter im Anstieg begriffen sind (RKI 2016) (Abb. 7). Derzeit erkranken etwa 4- bis 5-mal so viele Frauen an Lungenkrebs wie noch vor etwa 40 Jahren, allerdings hat neben dem Zigarettenrauchen auch die Zahl älterer Men-

schen zugenommen. Daher ist es notwendig, eine Altersstandardisierung der Erkrankungsdaten auf eine definierte Altersstruktur durchzuführen, auch für den internationalen Vergleich, beispielsweise auf eine von der WHO definierte fiktive „Weltbevölkerung“ (National Cancer Institutes 2018) oder auf eine europäische Standardbevölkerung von Eurostat (Eurostat 2013).

Eine Trendanalyse der Lungenkrebsinzidenz nach Subtyp im Rahmen des Programms *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) aus den Jahren 1977 bis 2010 zeigt für die USA ab 1990 fallende Raten für SqCC und SCLC und steigende Raten für das AdenoCa (Lewis et al. 2014, Meza et al. 2015). Dabei haben sich die leicht fallenden Raten der Männer und die ansteigenden Raten der Frauen etwas angeglichen, auch hier spiegeln sie das Rauchverhalten in den Geburtskohorten wider.

Bis 1999 waren Lungenkrebskrankungen am RKI meist nicht nach Subtyp erfasst worden. Auch ist der Subtyp bei Lungenkrebsfällen, die inoperabel sind oder nur durch Todesbescheinigungen den Krebsregistern bekannt werden, meist unbekannt. Erst seit etwa 1980 können periphere Tumoren bei inoperablen Patienten mit Gewebeproben klassifiziert werden, die durch Bronchoskopie oder Feinnadelbiopsie entnommen wurden. Auch ist bei geringem Tumormaterial die Unterscheidung von AdenoCa und SqCC ohne weitere molekulare Marker schwierig. Mit Einführung der klinischen Obergruppe „NSCLC“ im Jahr 1991 kam es zu einem Rückgang der nicht näher klassifizierten Lungentumoren (Lewis et al. 2014). Allerdings fehlt es heute noch bei einem Teil der Lungenkrebskrankungen die Zuordnung zu einem bestimmten Zelltyp. Daher ist es schwierig, den Trend nach Subtyp zuverlässig zu ermitteln. Weltweit, auch in Deutschland, ist bei beiden Geschlechtern ein Anstieg des AdenoCa zu sehen. Die Inzidenzrate für das AdenoCa hat sich bei Frauen zwischen 1999 und 2013 von 5 auf 11 pro 100 000 mehr als verdoppelt und könnte anzeigen, dass dieser Zelltyp auch bei rauchenden Frauen relativ häufiger auftritt. Insbesondere bei Männern ist unklar, ob der deutlich fallende Anteil von nicht näher klassifizierten Tumoren und der Rückgang von SqCC zumindest teilweise den Anstieg der AdenoCa erklären können.

Der weltweit beobachtete Anstieg von AdenoCa (s. Abschn. 2.5 Histologie) wurde mit kausalen Faktoren wie einer Verringerung des Teergehalts von Zigaretten und einem vermehrtem Konsum von Filterzigaretten in Verbindung gebracht (Stellman et al.

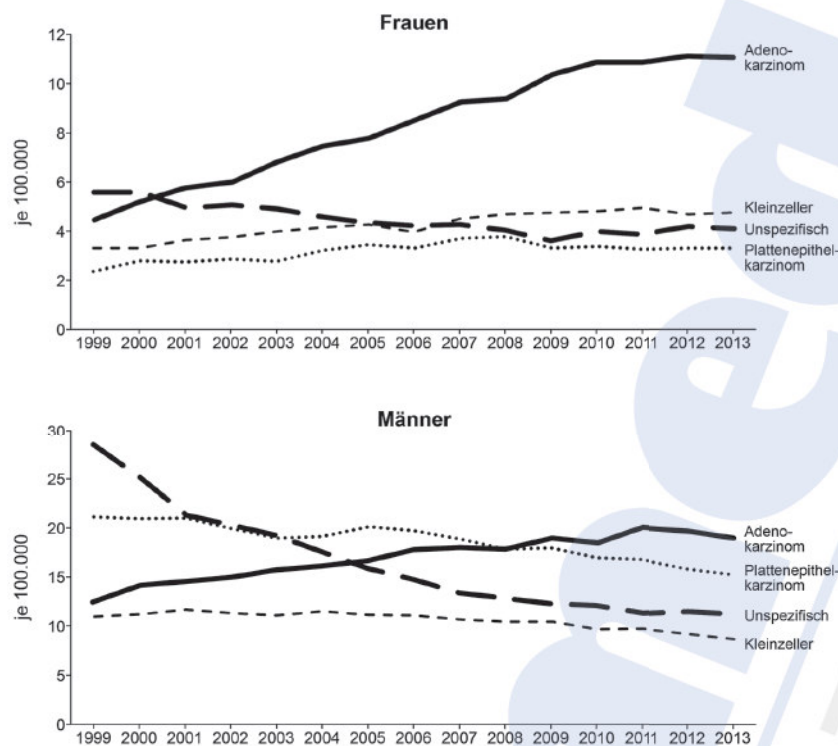


Abb. 7: Zeitlicher Trend der altersstandardisierten Inzidenzraten der wichtigsten Subtypen von Lungenkrebs in Deutschland nach Geschlecht (RKI 2016)

1997, Devesa et al. 2005). Aber auch Änderungen der Tumorklassifikation und bei der Tumorregistrierung sind zu berücksichtigen (Charloux et al. 1997). So haben Neubewertungen von Tumorgewebe nach WHO 1981, das vorher nach WHO 1967 klassifiziert war, zu mehr AdenoCa geführt. Beispielsweise wurden schleimbildende Tumoren nicht mehr als großzellige Tumoren, sondern als AdenoCa klassifiziert. Eine weitere Rolle spielen neue Techniken bei der Gewebegewinnung und Typisierung. Periphere AdenoCa waren bei der Bronchoskopie, insbesondere vor dem Einsatz flexibler Techniken, unterrepräsentiert. So betrug der Anteil AdenoCa in einer älteren Studie 2 % bei Gewebegewinnung durch Bronchoskopie, 10 % bei Resektion und 28 % bei Autopsie (Whitwell 1961). Auch der zunehmende Einsatz von molekularen Markern verbessert die Charakterisierung von AdenoCa. Seit den 1980er Jahren führte die Färbung von Muzinen zu mehr AdenoCa und weniger „undifferentiated carcinoma“ (Valaitis et al. 1981). Auch die Bestimmung von EGER-Mutationen und ALK-Translokationen, die beim AdenoCa und beim SqCC mit Anteilen von AdenoCa vorkommen, führt zu einer verlässlicheren Zuordnung als die früher sehr schlechte lichtmikroskopische Differenzierung von AdenoCa und SqCC bei geringem Tumormaterial (z. B. Wiethage et al. 2000, Stang et al. 2006, Lewis et al. 2014).

4.5 Regionale Unterschiede

Ein Stadt-Land-Gefälle in den Lungenkrebs Erkrankungen wurde bereits in älteren Studien beobachtet (Hammond u. Garfinkel 1980) (s. Abschnitt 5.3.1 Allgemeine Luftverunreinigungen). In Deutschland zeigen die Neuerkrankungen an Lungenkrebs eine Häufung bei Männern in Nordrhein-Westfalen, den Großstädten Berlin und Hamburg sowie in den Bundesländern, die an Polen oder Tschechien (mit niedrigeren Zigarettenpreisen) angrenzen (Abb. 8) (RKI 2016). Bei Frauen ist dagegen die Lungenkrebsinzidenz in den alten Bundesländern oft höher als in den neuen Ländern. Innerhalb Nordrhein-Westfalens war die Lungenkrebsmortalität der Männer im Ruhrgebiet höher als in den ländlichen Kreisen, jedoch war die Lungenkrebssterblichkeit der Männer in den angrenzenden niederländischen und belgischen Landkreisen noch deutlich höher (Pesch et al. 1994). Auch hier sind in erster Linie Unterschiede im Zigarettenkonsum zu beachten. Abbildung 9 stellt zum Vergleich den Anteil der Raucher getrennt nach Geschlecht in den Bundesländern anhand der Mikrozensusdaten von 2013 dar (DKFZ 2015). Es ist jedoch zu beachten, dass Rauchen ein so starker Risikofaktor ist, der mit einer einfachen Darstellung nach Rauchstatus nicht die Vielzahl von Faktoren erfasst, die das Lungen-

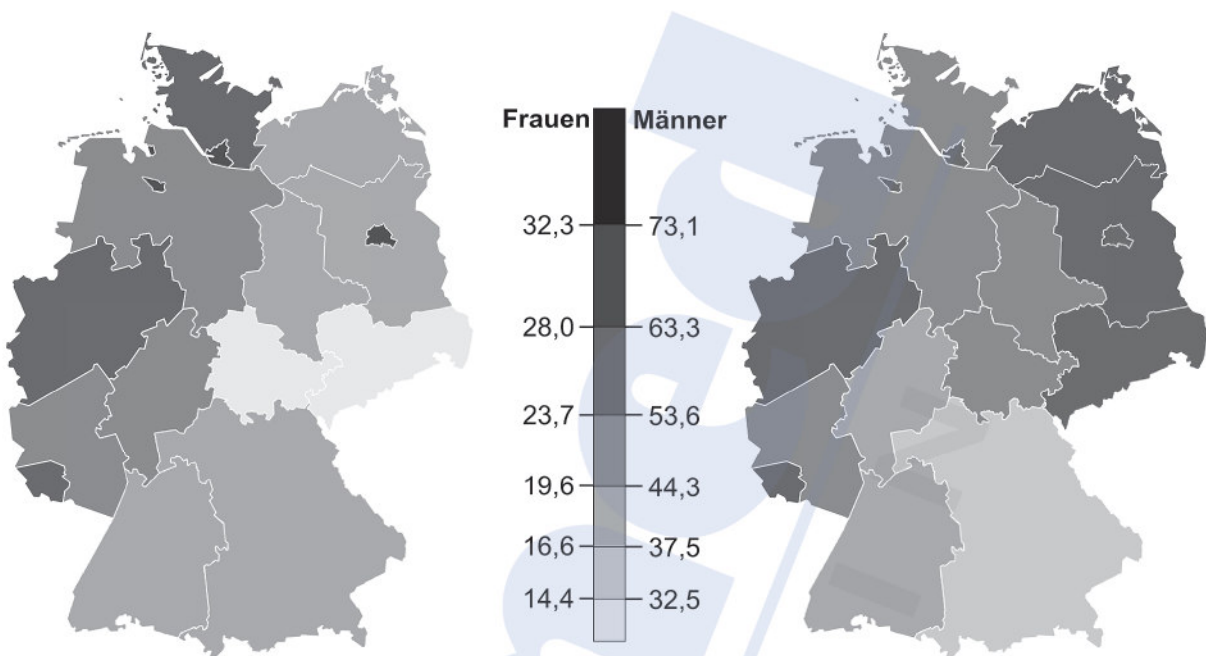


Abb. 8: Altersstandardisierte Lungenkrebssterberaten je 100 000 Einwohner nach Geschlecht und Bundesländern in den Jahren 2012–2014 (RKI 2016)

krebsrisiko von Rauchern beeinflussen (s. Abschn. 5.1.1 Aktives Rauchen).

5 Risikofaktoren

Die Internationale Krebsagentur (IARC) stuft seit 1971 Gefahrstoffe in Hinblick auf ihr krebs erzeugendes Potenzial ein, wobei Gruppe 1 krebs erzeugend für den Menschen bedeutet. Derzeit sind rund 1000 Gefahrstoffe in Monographien ausführlich bewertet worden, diese sind auf der Webseite der IARC verfügbar (IARC 2018). In der Monographie 100 wurde die Einstufung aller bis etwa 2012 bereits klassifizierten Stoffe aktualisiert.

Hauptrisiko für die Entwicklung eines Lungenkarzinoms ist das Rauchen. Der Sachstand zum aktiven und passiven Rauchen wurde zuletzt im Jahr 2004 von der IARC eingehend berichtet (IARC 2004). Die Exposition gegenüber bekannten Kanzerogenen am Arbeitsplatz konnte durch Verbote im Umgang mit Asbest, von Passivrauchen, durch die Stilllegung des Uranbergbaus nach der Wiedervereinigung und weitere Maßnahmen beendet oder stark eingeschränkt werden. Die Einstufung von Schweißrauch im Jahr 2017 als krebs erzeugend für den Menschen ist jedoch eine aktuelle Herausforderung für den Arbeitsschutz, da keine alternativen Prozesse zum Verbin-

den von Metallteilen eingesetzt werden können und eine große Zahl von Beschäftigten gegenüber Schweißrauch exponiert ist (Guha et al. 2017, IARC 2017). Daneben werden auch allgemeine Luftverunreinigungen und insbesondere Dieselmotoremissionen als mögliche Ursache von Lungenkrebs diskutiert. In Wohnräumen spielt neben dem Passivrauchen auch die Strahlenbelastung durch Radon in bestimmten Regionen eine Rolle. Schließlich können Pathogene und Entzündungen, eine ungesunde Ernährung, Hormone und weitere Faktoren mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert sein (Clapp et al. 2008).

5.1 Rauchen

Zigarettenrauch enthält mehr als 5300 Substanzen, darunter aromatische Amine, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH), Aldehyde, volatile Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Metalle (z. B. Cadmium und Blei) und radioaktive Isotope wie Polonium-210. Etwa 70 Inhaltsstoffe sind gesicherte Karzinogene (IARC 2004). Seit den 1950er Jahren und insbesondere in der über 50 Jahre lang verfolgten Kohorte britischer Ärzte haben Doll und Hill gezeigt, dass Rauchen mit einem hohen Lungenkrebsrisiko assoziiert ist (Doll u. Hill 1950, Doll et al. 2005). Unter bestimmten Annahmen für den Anteil

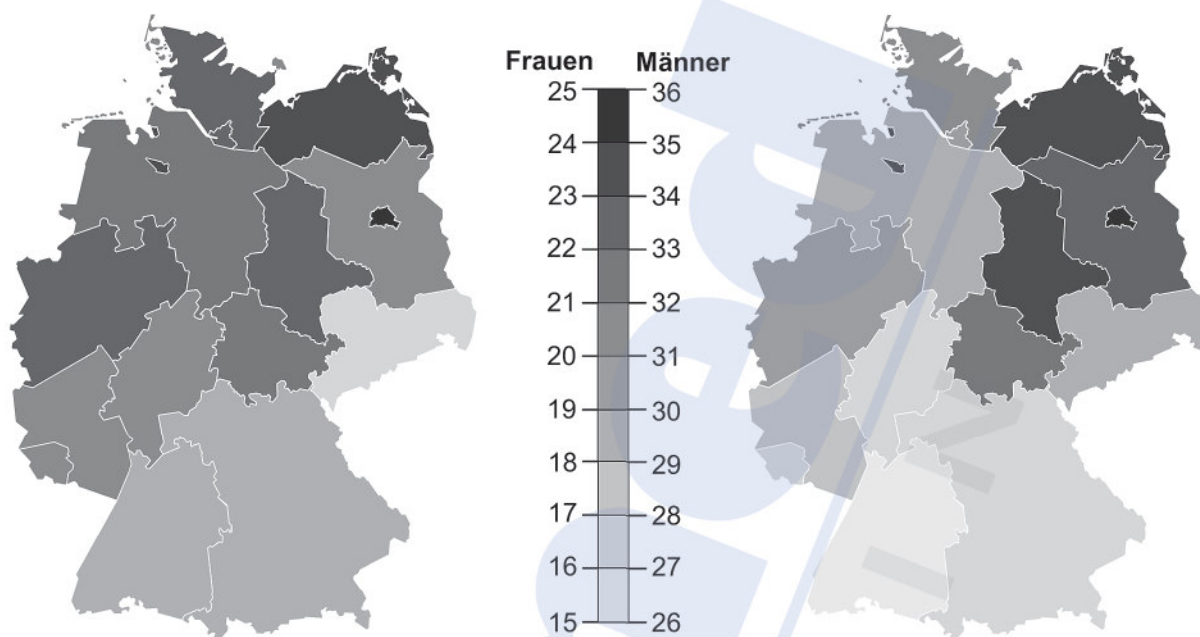


Abb. 9: Raucheranteile (in Prozent) im Mikrozensus 2013 unter Erwachsenen nach Bundesland und Geschlecht (nach DKFZ 2015)

der Raucher in der Bevölkerung und des mit Rauchen verbundenen relativen Risikos wurde in Großbritannien für das Jahr 2010 geschätzt, dass ab einem Alter von etwa 55 Jahren über 80 % aller Lungenkrebsfälle bei beiden Geschlechtern durch das Rauchen bedingt sind (Parkin 2011). In einer gepoolten Analyse von europäischen Fall-Kontroll-Studien wurde ermittelt, dass damals 93 % der Lungenkrebserkrankungen bei Männern und 83 % bei Frauen rauchbedingt waren (Pesch et al. 2012b). Für Deutschland wurde mit aktuellen Daten zur altersspezifischen Inzidenz und zum Rauchverhalten für das Jahr 2018 geschätzt, dass 89 % der Lungenkrebsfälle bei Männern und 83 % bei Frauen auf das Rauchen zurückzuführen sind (Mons et al. 2018). Da nur etwa 10–20 % aller Raucher an Lungenkrebs erkranken (z. B. Mannino et al. 1998), stellt sich auch die Frage nach der Veranlagung für Krebs sowie nach der individuellen Suszeptibilität in der Metabolisierung von Schadstoffen (s. Abschn. 5.5 *Veranlagung und genetische Suszeptibilität*).

Weiterhin können Nichtraucher gegenüber dem Tabakrauch Dritter exponiert sein. Passivrauchen wurde 2004 von IARC als krebserzeugend für den Menschen eingestuft (IARC 2004). Es wird derzeit die Auffassung vertreten, dass Lungenkrebs unter Nierauchern als eine andere Erkrankung anzusehen ist im Vergleich zu Lungenkrebs bei Rauchern (Sun et al. 2007). Die bei Nierauchern selten, aber dann re-

lativ häufiger auftretenden AdenoCa haben nach heutiger Kenntnis der biologischen Prozesse eine andere Pathogenese als SqCC und SCLC (s. Abschn. 1.6 *Assoziation zwischen Exposition und histologischem Subtyp*).

5.1.1 Aktives Rauchen

In Deutschland werden pro Jahr etwa 80 Milliarden Zigaretten geraucht. Das Rauchverhalten wurde mehrfach im Mikrozensus erhoben. So wurden u. a. Daten aus dem Mikrozensus 2013 vom Deutschen Krebsforschungszentrum in einem „Tabakatlas“ zusammengestellt (DKFZ 2015). Der Anteil aktueller Raucher variiert je nach Bundesland zwischen 27 und 35 % bei Männern und von 17 bis 24 % bei Frauen (s. Abb. 9). Die Zahl der Zigarettenraucher ist bei Männern und Jugendlichen im langjährigen Trend rückläufig. Von den 12- bis 17-Jährigen rauchen rund 10 % regelmäßig Zigaretten. Dagegen raucht von den 18- bis 25-Jährigen fast jeder Dritte. Starkes Rauchen (20 oder mehr Zigaretten pro Tag) ist vor allem unter älteren Männern verbreitet, allerdings steigt hier der Anteil Personen, die im höheren Alter das Rauchen aufgeben. Der Anteil von e-Zigarettenrauchern nimmt in allen Altersgruppen zu, während Wasserpfeifen zunehmend von jüngeren Männern geraucht werden. Auch zwischen den Be-

rufsgruppen gibt es deutliche Unterschiede im Anteil der Raucher: Sie reichen bei Männern von 13 % bei Hochschullehrern bis zu 85 % bei Möbelpackern. Insgesamt rauchen schlecht ausgebildete Arbeiter weitaus mehr als gut ausgebildete *white-collar*-Berufstätige.

Das Lungenkrebsrisiko von Rauchern hängt nicht nur von der lebenslang gerauchten Dosis (meist als Packungsjahre bei Zigarettenrauchern angegeben), sondern auch von der Tabakart, der Zigarettenmarke bzw. dem Gehalt an Teer und anderen Gefahrstoffen sowie den Filtereigenschaften ab, aber auch von den individuellen Gewohnheiten wie Stummellänge und Inhalationstiefe. Bei Ex-Rauchern geht das Risiko mit zunehmender Zeit seit Beendigung des Rauchens zurück. Auch Pfeifen- und Zigarrenraucher haben ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko, das jedoch meist unter dem von Zigarettenrauchern liegt. Dies wird auf eine unterschiedliche Zusammensetzung des Tabakrauchs zurückgeführt sowie auf die Tatsache, dass Pfeifen- und Zigarrenraucher weniger tief inhalieren. In *Tabelle 7* sind die Lungenkrebsrisiken für das Rauchen in einer gepoolten Analyse von bevölkerungsbasierten Fall-Kontroll-Studien aus Europa und Kanada mit den Daten von 13 169 Fällen und 16 010 Kontrollen dargestellt (Pesch et al. 2012b). Bei Männern betrug das Odds Ratio für aktuelle Zigarettenraucher bei Männern 23,6 (95 % CI 20,4–27, 2 und bei Frauen 7,8 (95 % CI 6,9–9,0). Das Lungenkrebsrisiko von Pfeifen- oder Zigarrenrauchern (überwiegend Männer) war mit 5,9 (95 % CI 4,6–7,4) etwas geringer. Bereits kurze Zeit nach dem Aufgeben des Rauchens beginnt das Lungenkrebsrisiko zu sinken, liegt aber bei Männern auch nach 35 Jahren noch etwa doppelt so hoch im Vergleich zu den Nierauchern. Wie bereits in *Tabelle 2* gezeigt wurde, lag das Lungenkrebsrisiko für SqCC und SCLC von Rauchern wesentlich höher als für das AdenoCa. Langjährige männliche Raucher hatten Odds Ratios von etwa 60 für beide Subtypen, dagegen nur von rund 15 für das AdenoCa.

In einer umfangreichen Bevölkerungskohorte in den USA mit 463 837 Personen wurden zwischen 1995 und 2003 insgesamt 6334 Lungenkrebsfälle ermittelt (Freedman et al. 2008). Die Teilnehmer waren bei der Erstuntersuchung 50 bis 71 Jahre alt. Unter den Lungenkrebsfällen waren nur 224 Nieraucher (2,4 % der männlichen und 5,6 % der weiblichen Fälle). Die Inzidenzrate der Nieraucher (nach Selbstangabe) war mit 20/100 000 Personenjahren bei Männern etwas niedriger als bei Frauen mit 25/

100 000. Die Inzidenzrate von Personen, die zum Zeitpunkt der Befragung starke Zigarettenraucher waren (mehr als 2 Packungen pro Tag) betrug dagegen 1259/100 000 bei Männern und 1309/100 000 bei Frauen. Das relative Risiko aktueller Raucher von mehr als einer Packung pro Tag war im Vergleich zu Nierauchern auch für das AdenoCa erhöht (17,6 bei Männern, 16,4 bei Frauen), aber (wie in *Tabelle 2* aufgeführt) extrem hoch für SqCC (128,2 bei Männern und 139,8 bei Frauen) und SCLC (Männer 98,2, Frauen 168,4). Die mit dem Rauchen verbundenen Risiken werden in prospektiven Kohortenstudien eher zu niedrig geschätzt, da unbekannt ist, wie viele Personen zwischen Befragung und späterer Erkrankung noch das Rauchen aufgegeben haben. In prospektiven Kohorten ist dadurch auch die Schätzung der Verringerung des Lungenkrebsrisikos nach Beendigung des Rauchens erschwert.

In den meisten großen Studien wird das Rauchverhalten nur durch Selbstangabe erfasst. Ein falsch berichteter Nieraucherstatus und damit eine Fehlklassifikation der Referenzgruppe (Nieraucher) sind besonders problematisch bei Männern, da männliche Nieraucher nur sehr selten Lungenkrebs entwickeln und daher eine kleine und damit instabile Vergleichsgruppe bilden. Nur 2–3 % der männlichen Lungenkrebspatienten gaben in diesen groß angelegten Studien an, nie geraucht zu haben (Freedman et al. 2008, Pesch et al. 2012b, Hansen et al. 2017). Wenn man jedoch unterstellt, dass von der überwiegenden Zahl der Raucher unter den männlichen Lungenkrebspatienten nur 1 % falsch angegeben hätten, Nieraucher zu sein, führt dies zu einem relevanten Anteil von Falschangaben unter den wenigen Nierauchern mit Lungenkrebs und damit zu einer Unterschätzung des Lungenkrebsrisikos von Rauchern. Bei Fall-Kontroll-Studien kann diese Verzerrung durch eine differenzielle Missklassifikation noch verstärkt sein, da bereits an Lungenkrebs Erkrankte vermutlich noch häufiger falsch angeben, nie geraucht zu haben. Diese Annahme zeigt sich im deutlich höheren Anteil von Subtypen, die mit dem Rauchen assoziiert ist (SqCC und SCLC), im Vergleich zu Kohortenstudien, bei denen spätere Fälle bei Rekrutierung noch gesund sind (*s. Tab. 2*). Auch eine Auswertung des Lungenkrebsrisikos nach Sozialstatus deutet auf ein *residual confounding* durch Rauchen hin, da der Zusammenhang des Sozialstatus mit Lungenkrebs deutlich stärker bei den rauch-assoziierten Subtypen ist als mit dem AdenoCa (Hovanec et al. 2019).

Tab. 7: Rauchen und Lungenkrebsrisiko (Odds Ratios mit 95% Konfidenzintervall in Klammern) (Pesch et al. 2012b)

Merkmal	Gruppe	Männer			Frauen		
		Kontrollen	Fälle	OR (95 % CI)	Kontrollen	Fälle	OR (95 % CI)
Referenzgruppe	nie	2883	22	1,0	1902	609	1,0
Rauchstatus	früher	5647	3496	7,5 (6,5–8,7)	657	485	2,8 (2,4–3,3)
	aktuell	3829	6784	23,6 (20,4–27,2)	691	1423	7,8 (6,8–9,0)
	anderes	399	153	5,9 (4,6–7,4)			
Dauer (Jahre)	1–<20	190	139	7,4 (5,5–9,8)	85	79	2,8 (1,9–3,9)
	20–<30	552	739	13,0 (10,6–15,9)	181	285	4,9 (3,8–6,2)
	30–<40	1106	1959	21,4 (18,1–25,3)	215	473	8,6 (7,0–10,5)
	40–<50	1341	2662	29,9 (25,5–35,2)	144	409	11,8 (9,4–14,9)
	50–<60	602	1213	32,8 (27,2–39,7)	63	165	12,2 (8,7–17,1)
	≥60	34	71	26,9 (16,9–43,0)	3	10	20,2 (5,1–80,2)
Zigaretten/Tag	>0–<10	780	570	9,3 (7,8–11,1)	273	248	3,2 (2,6–4,0)
	>10–≤20	2125	3595	23,0 (19,8–26,8)	314	703	8,8 (7,4–10,6)
	>20–≤30	617	1576	35,8 (30,1–42,4)	86	338	22,1 (16,5–29,4)
	>30	298	1031	53,7 (44,1–65,3)	18	131	40,2 (23,7–68,1)
Packungsjahre	>1–<20	885	646	8,9 (7,4–10,6)	305	330	3,5 (2,9–4,3)
	20–<30	880	1213	17,1 (14,4–20,2)	160	304	7,3 (5,8–9,2)
	30–<40	800	1527	24,6 (20,8–29,0)	97	291	12,9 (9,9–16,9)
	40–<50	582	1324	32,4 (26,7–39,5)	61	204	14,0 (9,3–21,1)
	50–<60	243	770	46,3 (37,0–58,1)	31	129	17,9 (10,6–30,1)
	≥60	414	1245	47,7 (38,5–59,0)	24	151	25,7 (14,5–45,5)
Jahre seit Beendigung des Rauchens	>35	716	170	2,2 (1,8–2,8)	61	22	1,3 (0,7–2,1)
	26–35	1073	306	2,9 (2,4–3,5)	95	24	1,0 (0,6–1,6)
	16–25	1613	779	5,1 (4,3–6,0)	189	94	2,0 (1,5–2,6)
	11–15	833	579	7,8 (6,5–9,4)	93	73	3,3 (2,4–4,6)
	6–10	797	737	10,8 (9,0–12,8)	110	106	4,0 (3,0–5,4)
	2–5	615	925	18,3 (15,3–21,8)	109	166	6,7 (5,1–8,9)

Cotinin kann als Biomarker zur Validierung von aktuellem Rauchen in Körperflüssigkeiten wie Urin oder Blut untersucht werden. Es ist ein Stoffwechselprodukt des Nikotins, das zur Rauchabhängigkeit beiträgt, aber selbst nicht als krebserzeugend gilt. Urinkonzentrationen von Cotinin waren in einer genesteten Fall-Kontroll-Studie der Shanghai-Kohorte mit dem Lungenkrebsrisiko assoziiert (Yuan et al. 2011). Dies ist jedoch wahrscheinlich der Korrelation von Cotinin mit krebserzeugenden Stoffen im Tabakrauch zuzuschreiben. Die Korrelation von Coti-

nin mit der Zahl der gerauchten Zigaretten ist allerdings sehr schwach. Zum einen schwankt der Nikotingehalt der Zigarettenmarken erheblich, zum anderen neigen die Befragten dazu, die Zigarettenzahlen nur grob gerundet anzugeben (häufig mit 20 Zigaretten pro Tag) (Pesch et al. 2012b). Cotinin hat eine relativ kurze Halbwertszeit (Levi et al. 2007a, 2007b). Es kann daher nur eine Fehlklassifikation von aktuellen Rauchern anzeigen, die sich als Nichtraucher bezeichnen, aber nicht die Missklassifikation von langjährigen Exrauchern. Etwa 1 % der älte-

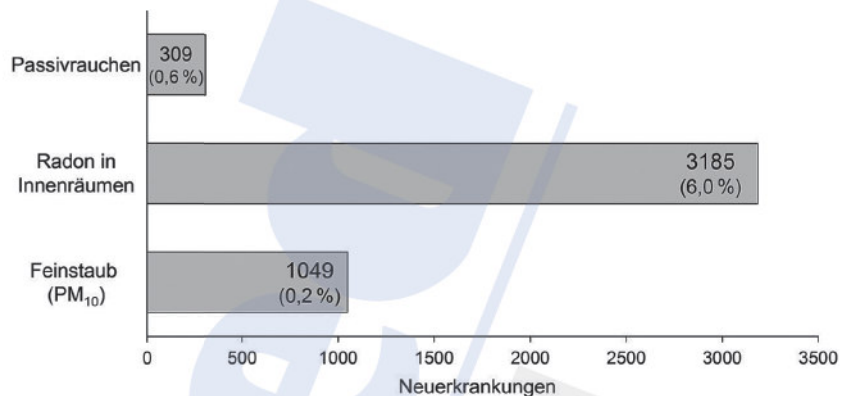


Abb. 10: Umweltfaktoren zuschreibbare Lungenkrebsinzidenz (Fälle und populations-attributable Fraktion) von Männern im Alter von 35 bis 84 Jahren im Jahr 2018 nach einer Abschätzung von Gredner et al. 2018

ren Teilnehmer einer deutschen Studie gab falsch an, aktuell nicht zu rauchen, wobei jedoch Exraucher und bereits jemals an Krebs Erkrankte etwas häufiger leugneten, aktuell nicht zu rauchen (Hovanec et al. 2019). Unbekannt bleibt jedoch, wie viele ehemalige Raucher sich als Nieraucher bezeichnen und ob die pro Tag gerauchte Zahl Zigaretten von Rauchern eher zu niedrig angegeben wird. Verschiedene weitere Faktoren beeinflussen diesen *recall bias*, wie Geschlecht, Bildung oder das Vorliegen von chronischen Erkrankungen (Fisher et al. 2007).

5.1.2 Passivrauchen

Passiv inhalierter Tabakrauch stammt überwiegend aus dem Nebenstromrauch und bildet in der Raumluft eine als *environmental tobacco smoke* (ETS) bezeichnete Luftverunreinigung. ETS enthält vor allem leicht flüchtige Inhaltsstoffe. Laut Bürgerlichem Gesetzbuch hat derzeit jeder Arbeitnehmer das Recht auf einen rauchfreien Arbeitsplatz (Bundesarbeitsgericht, Urteil vom 17.2.1998, Aktenzeichen 9 AZR 84/97). Seit 2007 gibt es Rauchverbote in den meisten öffentlichen Räumen, darunter Schulen, Behörden, Krankenhäuser und Verkehrsmittel. In 2017 war das Rauchen in Gaststätten in drei Bundesländern verboten, in einigen Bundesländern gab es Ausnahmegenehmigungen.

Sensitive Nachweismethoden von Cotinin sind geeignet, die aktuelle ETS-Exposition auch bei Nichtrauchern zu quantifizieren (Baltar et al. 2011). Mit der Einführung von Rauchverboten sind die Cotininkonzentrationen im Urin von nicht rauchenden Gastronomieangestellten in Norwegen deutlich zurück gegangen (Ellingsen et al. 2006). In einer deutschen Untersuchung von Weiss und Kollegen unter nicht rauchenden Gastronomarbeitern wurden vor

dem Rauchverbot im Mittel nach einer Schicht 19 µg Cotinin/L im Urin gemessen (Weiss et al. 2012). In dieser Untersuchung wie auch in archivierten Urinproben von 4500 älteren Teilnehmern der Heinz Nixdorf Recall Studie (HNRS) wurden Cotinin und seine Konjugate mit einer empfindlichen Nachweismethode bestimmt. In HNRS lagen das 10. und 90. Perzentil von Cotinin (einschließlich der Konjugate) im Urin von Rauchern bei 508 und 7190 µg/L (Median 3109 µg/L), von Nierauchern bei 0 und 12 µg/L (Median 1 µg/L). Personen mit Passivrauchbelastung hatten einen Medianwert von 8 µg/L, der in Abhängigkeit von den Expositionsquellen bis auf etwa 20 µg/L anstieg (Jöckel et al. 2015).

Mehrere epidemiologische Studien gaben Hinweise auf ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko von Passivrauchern. Das Lungenkrebsrisiko einer ETS-Exposition im Haushalt wurde mit 1,37 für Männer und 1,24 für Frauen angegeben, am Arbeitsplatz mit 1,12 bzw. 1,19 (IARC 2004). In einer gepoolten Analyse von 18 Fall-Kontroll-Studien im Rahmen des *International Lung Cancer Consortium* (ILCCO) (Kim et al. 2014) wurde das Lungenkrebsrisiko bei Nierauchern durch Passivrauch mit 1,31 (95 % CI 1,17–1,45) geschätzt. Unter der Annahme eines relativen Risikos von 1,21 und einer Passivrauchprävalenz von 39,5% bei Männern und 23,5 % bei Frauen würde ETS zu 7,7 % bzw. 4,7 % der Lungenkrebs-erkrankungen in Deutschland beitragen (Becher et al. 2018). Zu beachten ist jedoch die rückläufige Prävalenz des Passivrauchens, insbesondere durch Verbote am Arbeitsplatz und in öffentlichen Räumen. Unter der Annahme einer Passivrauchprävalenz von 26 % für Nieraucher in den Jahren 2008–2011 schätzten Gredner et al. (2018) einen Anteil von 0,6 % an der Lungenkrebsinzidenz der 35- bis 84-jährigen Männer im Jahr 2018. In *Abbildung 10* sind die Lungenkrebsneuerkrankungen durch Pas-

sivrauchen und weitere Umweltfaktoren nach diesen Hochrechnungen für Deutschland dargestellt.

5.2 Berufliche Faktoren

5.2.1 Beruflich bedingter Lungenkrebs

Das Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS) legt fest, welche überwiegende berufliche Exposition gegenüber einem Gefahrstoff als Berufserkrankung (BK) anerkannt werden kann (BMAS 2018). Die entsprechenden Merkblätter werden von der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) veröffentlicht (BAuA 2018). Das Referat Statistik der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung dokumentiert das BK-Geschehen (DGUV 2018). Unter den zwischen 1978 und 2010 anerkannten beruflich bedingten Krebserkrankungen trug Lungenkrebs mit 20 067 Fällen zu etwa jedem zweiten Berufskrebs bei, angeführt von Einwirkungen durch Asbest (14 186 Fälle), gefolgt von ionisierenden Strahlen (3997 Fälle) und Quarzfeinstaub (898 Fälle). *Tabelle 8* zeigt die in den Jahren 2011 bis 2016 anerkannten BK-Fälle mit Primärdiagnose Lungenkrebs (DGUV 2017).

Nach älteren Risikoabschätzungen (Doll u. Peto 1981) wurden 15 % aller Lungentumoren bei Männern und 5 % bei Frauen als berufsbedingt angenommen. Bezogen auf die heutige Lungenkrebsinzidenz der Männer (rund 35 000 Neuerkrankungen pro Jahr) und die seit vielen Jahren durch Automatisierung, Arbeitsschutzmaßnahmen oder Verlagerung der Produktion eingeschränkte oder durch Gesetze eingestellte Exposition (z. B. seit 1993 gegenüber Asbest und seit 1990 gegenüber Radon im Uranerzbergbau) beträgt derzeit der Anteil BK-Fälle knapp 3 %. Dieser Anteil dürfte zukünftig noch wesentlich geringer werden, da seit der Aufhebung der technisch machbaren Grenzwerte die Expositionsbegrenzung für krebserzeugende Stoffe als wissenschaftlich begründete Exposition-Risiko-Beziehung ermittelt wird und für viele Stoffe im Niedrigdosisbereich liegt. Die Schwierigkeiten einer verlässlichen epidemiologischen Datenlage für die wissenschaftliche Herleitung von Grenzwerten aus einer Exposition-Risiko-Beziehung (ERB) wurde am Beispiel von hexavalentem Chrom (Cr(VI)) diskutiert (Pesch et al. 2013, Seidler et al. 2013). Die dazu betrachteten zwei Industriekohorten sind Studien mit lange zurückliegender, meist hoher Exposition, geringen Fallzahlen, unzureichender Rauchadjustierung und

mit sehr unterschiedlichen Verläufen der Dosis-Wirkungs-Kurven (s.a. Abschnitt 5.2.6 *Hexavalentes Chrom*).

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft schlägt MAK- und BAT-Werte zur Begrenzung der beruflichen Exposition gegenüber Gefahrstoffen vor und klassifiziert die gesundheitlichen Risiken (Deutsche Forschungsgemeinschaft 2018). Die MAK-Werte geben die „Maximale Arbeitsplatz-Konzentration“ eines Stoffes in der Luft an, die langfristig keinen Schaden verursachen dürfte. Biologische Arbeitsstoff-Toleranzwerte (BAT-Werte) begrenzen die innere Belastung, gemessen als Konzentration in Körperflüssigkeiten (Blut oder Urin). Arbeitsplatzgrenzwerte (AGWs) werden in der Technischen Regel für Gefahrstoffe (TRGS) 900 mitgeteilt. Diese Regeln basieren auf dem Stand der Technik, Arbeitshygiene und Wissenschaft. Sie werden vom Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) aufgestellt und vom BMAS im Gemeinsamen Ministerialblatt (GMBL.) bekannt gegeben. Ein AGW ist der Grenzwert für die zeitlich gewichtete durchschnittliche Konzentration eines Stoffes in der Luft am Arbeitsplatz (z. B. als Schichtmittelwert), bei dessen Einhaltung keine Auswirkungen auf die Gesundheit zu erwarten sind. Diese Grenzwerte gelten nicht in Wohnräumen.

Gesundheitsbasierte Arbeitsplatzgrenzwerte sind für krebserzeugende Arbeitsstoffe jedoch problematisch, da es theoretisch keine Exposition gibt, bei der eine gesundheitliche Beeinträchtigung der Beschäftigten vollkommen ausgeschlossen werden kann. Insofern stellt sich die Frage nach einem akzeptablen Krebsrisiko. In Deutschland ermittelt der AGS stoffspezifische Exposition-Risiko-Beziehungen. Das Risikokzept wird vom BMAS im Gemeinsamen Ministerialblatt als TRGS 910 bekannt gegeben (BAuA 2018, GMBL. 2018). Eine ERB beschreibt den Zusammenhang zwischen der Luftkonzentration eines krebserzeugenden Stoffes und dem kumulativen Krebsrisiko unter der Annahme einer arbeitstäglichen Schichtexposition über 40 Jahre. Die Aufstellung stoffspezifischer ERBs ermöglicht die Ableitung von Akzeptanz- und Toleranzkonzentrationen, die mit einem bestimmten zusätzlichen Krebsrisiko assoziiert sind. Das Toleranzrisiko entspricht einem zusätzlichen Krebsrisiko von 4:1000. Beim Einhalten der Toleranzkonzentration ist dies die Wahrscheinlichkeit, dass von 1000 Beschäftigten, die 40 Jahre lang gegenüber diesem Arbeitsstoff exponiert waren, 4 zusätzlich an Krebs erkrankten. Das Akzep-

Tab. 8: Anzahl ausgewählter anerkannter Berufskrankheiten mit Lungenkrebs als Primärdiagnose (DGUV 2017)

BK-Nr.	Jahr der Feststellung						Gesamt
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
1103 Chrom	14	16	10	10	15	29	94
1108 Arsen	2	0	5	2	1	2	12
2402 ionisierende Strahlen	63	54	51	58	27	15	268
4104 Asbest (Lungen-/Kehlkopfkrebs)	726	727	698	728	704	839	4422
4109 Nickel	3	1	7	4	5	5	25
4110 Kokereirohgas	7	15	5	6	11	3	47
4112 Quarz	69	53	40	41	35	90	328
4113 Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH)	14	12	3	20	12	12	73
4114 Asbest und PAH	17	19	24	23	33	22	138
Gesamt	915	897	843	892	843	1017	5407

tanzrisiko gibt die statistische Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Krebserkrankung in der Höhe von 4:10 000 an, d. h. dass beim Einhalten der Akzeptanzkonzentration nicht mehr als 4 zusätzliche Fälle pro 10 000 Beschäftigte unter der Annahme von 40 Jahren arbeitstäglich Schichtexposition auftreten sollten. Das Akzeptanzrisiko soll zukünftig auf 4:100 000 gesenkt werden. Für einzelne Gefahrstoffe, deren Datenlage nicht zur Ableitung einer ERB ausreicht, werden vom AGS so genannte Beurteilungsmaßstäbe festgelegt. Diese sind gesondert in stoffspezifischen TRGS zu erläutern.

Die Messung der Luftbelastung an Arbeitsplätzen erfolgt vorzugsweise mit personengetragenen Messgeräten. Diese werden im Gegensatz zu stationären Umweltmessungen direkt im Atembereich der Beschäftigten positioniert. Messdaten, die von den Berufsgenossenschaften erhoben werden, werden zusammen mit Informationen über die Tätigkeit (z. B. Schweißprozess, Material), den Arbeitsplatz (z. B. Staubschutzmaßnahmen) und die Messung (z. B. Gerät, Messdauer) in der Expositionsdatenbank MEGA am Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA) erfasst. Die Abscheidekurven von Partikeln nach aerodynamischem Durchmesser mit Messgeräten zur Ermittlung der Luftkonzentration von beruflichen Gefahrstoffen sind in der Norm EN 481 bzw. der entsprechenden ISO-Norm beschrieben (European Committee for Standardization 1993). Der alveolengängige Staub (A-Fraktion bzw. *respirable particulate matter* oder Feinstaub) ist die für Lungenkrebs relevante

Partikelfraktion und umfasst Durchmesser bis zu 10 µg, dagegen erfasst die Abscheidekurve von Probenahmegegeräten für einatembare Partikel (E-Fraktion bzw. *inhalable particulate matter*) Durchmesser bis zu 100 µm.

5.2.2 EU-Direktive 2004/37/EG zum Schutz der Arbeitnehmer

Die Richtlinie 2004/37/EG („EU-Krebsrichtlinie“) dient dem Schutz der Arbeitnehmer vor Gefährdung durch krebserzeugende und mutagene Stoffe bei der Arbeit, für die Mindestvorschriften und Grenzwerte festgelegt werden (European Commission 2018). Asbest und Strahlenbelastung werden gesondert geregelt, für Quarzfeinstaub, Schweißrauch oder Dieselmotoremissionen wurde keine Regelungen getroffen. Diese Richtlinie wurde zuletzt am 12.12.2017 geändert, beispielsweise mit Regelungen zu Cr(VI) und Quarzfeinstaub. Für jede Tätigkeit mit einer Exposition gegenüber diesen Stoffen müssen die Gesundheitsgefahren bewertet und entsprechende Maßnahmen eingeleitet werden.

In Vorbereitung der Aktualisierung dieser Krebsrichtlinie hatte die Europäische Kommission eine Studie in Auftrag gegeben, um für 25 Gefahrstoffe abzuschätzen, wie viele Krebserkrankungen in den Jahren 2010 bis 2069 beruflich bedingt sein könnten und wie viele Krebsfälle durch die Einführung von entsprechenden Grenzwerten in der EU verhindert werden könnten (Cherrie et al. 2017). Für diesen

Zeitraum werden über 700 000 Krebsfälle als beruflich verursacht angenommen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass insbesondere durch Begrenzung der Exposition gegenüber Quarzfeinstaub und Cr(VI) eine große Zahl von Lungenkrebsfällen vermieden werden könnte. Für einige Stoffe fehlen jedoch belastbare Studien mit guter epidemiologischer Qualität, um zu verlässlichen Abschätzungen zu kommen.

5.2.3 Das Zusammenwirken von Beruf und Rauchen beim Lungenkrebs

Das Lungenkrebsrisiko durch berufliche Einflüsse ist in Hinblick auf das Zusammenwirken mit Rauchen als dem wesentlich stärkeren Risikofaktor schwierig abzuschätzen, insbesondere da es nur wenige (etwa 2–3 %) männliche Lungenkrebsfälle gibt, die nie geraucht haben. Männer, die in *blue-collar*-Berufen mit Gefahrstoffbelastung arbeiten, rauchen oft mehr als nicht exponierte Beschäftigte in *white-collar*-Berufen. Auch Personen mit geringem Bildungsstand und Sozialstatus rauchen häufiger (DKFZ 2015). In Industrie-basierten Kohortenstudien fehlen meist verlässliche Rauchdaten, und die beobachtete Lungenkrebssterblichkeit wird daher bei beruflich Exponierten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung als altersstandardisiertes Mortalitätsratio (SMR) oder Inzidenzratio (SIR) eher überschätzt, falls keine Rauchadjustierung oder ein geeigneter interner Vergleich möglich ist. In bevölkerungsbasierten Fall-Kontroll-Studien kann zwar das berufsbedingte Lungenkrebsrisiko durch Erhebung von Rauchdaten adjustiert werden, allerdings sind oft nur wenige Personen in typischen Hochrisikoberufen beschäftigt. So waren unter den Probanden einer gepoolten Analyse von Fall-Kontroll-Studien zum Lungenkrebsrisiko von Asbest kaum Beschäftigte aus der Herstellung von Asbestzement oder Asbesttextilien (Olsson et al. 2017). Meist ist auch die Teilnehmerate von Bevölkerungskontrollen geringer als die von Lungenkrebsfällen, so dass Risikoberufe insbesondere unter den Kontrollen unterrepräsentiert sein können. Hinzu kommt ein möglicher differenzieller *recall bias*, wenn bereits an Lungenkrebs Erkrankte häufiger als Nichterkrankte falsch mitteilen, nie geraucht zu haben oder die gerauchte Menge zu niedrig angeben. Insofern bieten sich Sensitivitätsanalysen an, um die Robustheit des Lungenkrebsrisikos zu überprüfen, beispielsweise indem das Risiko nur unter *blue-collar workers* ermittelt wird. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass ein be-

ruflich bedingtes Risiko auch unter solchen methodischen Einschränkungen ermittelt werden kann, insbesondere, wenn sich Dosis-Wirkungs-Beziehungen oder Assoziationen mit der Dauer der Exposition nachweisen lassen.

Tabelle 9 vergleicht das Lungenkrebsrisiko für ausgewählte Berufe ohne und mit Adjustierung für Rauchen und einer Beschäftigung in anderen Risikoberufen anhand der Ergebnisse von drei großen Studien. In der NOCCA-Studie wurde das relative Lungenkrebsrisiko in 53 Berufen mit den Daten der skandinavischen Krebsregister (208 297 männliche und 81 843 weibliche Lungenkrebsfälle) in Verbindung mit Zensusdaten zum Beruf ermittelt (Pukkala et al. 2009). Dabei wurde die in einer Berufsgruppe aufgetretene Lungenkrebsinzidenz mit der insgesamt beobachteten Inzidenzrate verglichen (als altersstandardisiertes Inzidenzratio). Die höchsten SIRs hatten Kellner (Männer: 1,90; Frauen: 1,89) und Tabakarbeiter (Männer: 1,79; Frauen: 2,33), niedrige SIRs hatten Lehrer (Männer: 0,49; Frauen: 0,55), Ärzte (Männer: 0,53; Frauen: 0,68), Zahnärzte (Männer: 0,50; Frauen: 0,61) und Bauern (Männer: 0,56; Frauen: 0,46). Diese Analysen beruhen auf großen Fallzahlen mit einem vernachlässigbarem *selection bias*, da relativ vollständige Datensätze verknüpft wurden. Eine Rauchadjustierung war nicht unmittelbar möglich, und es fehlen Angaben über die Dauer der Exposition und andere Risikotätigkeiten, die im Laufe des Lebens ausgeübt wurden.

In der bevölkerungsbasierten Kohortenstudie *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC) mit 521 000 Teilnehmern aus 10 Ländern wurde in einigen Studienzentren eine Beschäftigung in 52 Risikoberufen erfasst, allerdings fehlen auch hier Angaben zu den Expositionszeiten. Für diese Tätigkeiten wurde ein nach Rauchen und weiteren Faktoren adjustiertes Hazard Ratio (HR) ermittelt (Veglia et al. 2007). Nachteile sind die geringe Zahl von insgesamt 809 Lungenkrebsfällen und die niedrige Teilnehmerate. Danach betrug das relative Lungenkrebsrisiko, jemals in einem dieser Berufe gearbeitet zu haben, bei Männern 1,30 (95 % CI 1,1–1,6) und bei Frauen 1,61 (95 % CI 1,2–2,1) und stieg mit der Zahl der genannten Risikotätigkeiten bis auf etwa das Doppelte an. Insgesamt waren 18 der 52 Risikotätigkeiten mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko assoziiert, insbesondere im Schiffbau, in der Glasindustrie, für Metallberufe, Schweißer, Bauarbeiter, Abbrucharbeiter, in der Pestizidherstellung und in Raffinerien sowie in der Herstellung und Verarbeitung von Fasern. Auffällig ist der

Tab. 9: Relatives Lungenkrebsrisiko in ausgewählten Berufen in den Studien NOCCA (Pukkala et al. 2009), EPIC (Veglia et al. 2007) und SYNERGY (Kendzia et al. 2013, Olsson et al. 2013, Bigert et al. 2015, Consonni et al. 2015, Taeger et al. 2015)

Studie	NOCCA (Skandinavien)		EPIC (Europa)			SYNERGY (Europa, Nordamerika u. a.)	
Design	record linkage (Krebsregister/Zensus)		prospektive Kohorte			gepoolte Fall-Kontroll-Studien	
Studienumfang	15 Millionen	290 140 Fälle	217 055	809 Fälle		16 010 Kontrollen	13 169 Fälle
Risikoschätzer	Standardized Incidence Ratio		Hazard Ratio			Odds Ratio	
zusätzliche Adjustierung	keine		Rauchen, Schulbildung u. a.			Rauchen, andere Risikoberufe	
Beruf	Männer	Frauen	Beruf/Gewerke	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Kellner	1,90	1,89	Restaurant	n.s.	2,17		
Bergarbeiter	1,58					1,55	
Koch	1,56	1,13				0,98 (n.s.)	1,06 (n.s.)
Schmelzer	1,34	1,37	Metallarbeiter	1,47	.		
Schweißer	1,33	1,70		1,69		1,44	
Maurer	1,25		Baugewerbe	1,65		1,47	
Friseur	1,22	1,20		1,73		0,91 (n.s.)	1,12 (n.s.)
Landwirt	0,56	0,46			1,96		
n.s.: nicht signifikant							

Unterschied im hier erhöhten Lungenkrebsrisiko für Berufe in der Landwirtschaft im Vergleich zu dem niedrigen Risiko in NOCCA oder einer Kohortenstudie mit über 70 000 kanadischen Landwirten (Kachuri et al. 2017). Da EPIC überwiegend in Großstädten durchgeführt wurde, lag vermutlich oft eine Beschäftigung in der Landwirtschaft länger zurück, so dass diese Personen möglicherweise später in anderen Risikoberufen gearbeitet haben.

In der gepoolten Analyse von internationalen Fall-Kontroll-Studien im Rahmen der Projekts SYNERGY wurde das Odds Ratio (OR) in Risikoberufen und für ausgewählte Karzinogene nach Rauchen und einer Beschäftigung in anderen Risikoberufen adjustiert, basierend auf umfangreichen Fallzahlen und einer großen Zahl von Messwerten dieser Gefahrstoffe. In diesem Projekt wurden eine epidemiologische Datenbank (mit Berufsbiographien, detaillierten Angaben zum Rauchen und sozio-demographischen Informationen von 19 370 Lungenkrebs-

fällen und 23 674 Kontrollen) und eine Datenbank mit Messwerten an Arbeitsplätzen (ExpoSYN, davon rund 100 000 personengetragene Messwerte für Asbest, Quarzfeinstaub, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Chrom und Nickel) aufgebaut (Peters et al. 2012). Anhand der Messdaten wurde eine Job-Expositions-Matrix erstellt (SYNJEM), mit der die kumulative Exposition gegenüber diesen Karzinogenen durch Verknüpfung mit den Berufsbiographien zur Ermittlung von Dosis-Risiko-Beziehungen abgeschätzt wurde (Peters et al. 2016). Die auch in NOCCA oder EPIC gefundenen erhöhten Risiken für Schweißer (Kendzia et al. 2013), Maurer (Consonni et al. 2015) und Bergarbeiter (Taeger et al. 2015) konnten bestätigt werden. Für die Berufe Koch (Bigert et al. 2015), Friseur (Olsson et al. 2013) und Bäcker (Behrens et al. 2013) wurden insgesamt keine erhöhten Lungenkrebsrisiken gefunden. Auf den starken Zusammenhang von Sozialstatus und Lungenkrebsrisiko, auch nach Adjustierung für

Rauchen nach Selbstangabe, wurde bereits hingewiesen (Hovanec et al. 2018). An vielen Arbeitsplätzen liegen Mischexpositionen vor, die nicht mit einem einzelnen Gefahrstoff bewertet werden können.

5.2.4 Asbest (s. a. Kap. VI–2 Asbest)

Akzeptanzkonzentration: 1000 Fasern/m³ (Zielvorgabe)
 Akzeptanzkonzentration: 10 000 Fasern/m³
 Toleranzkonzentration: 100 000 Fasern/m³

Bereits 1940 erließen die gewerblichen Berufsgenossenschaften Richtlinien für die Bekämpfung der Gefährdung durch Fasern in asbestverarbeitenden Betrieben. Im Jahr 1972 wurde die zentrale Erfassungsstelle für asbeststaubgefährdete Arbeitnehmer eingerichtet. Sie ist heute Teil der Gesundheitsvorsorge der gesetzlichen Unfallversicherungsträger (GVS). Der Asbestverbrauch stieg in Deutschland, wie auch in anderen Industrieländern, nach dem Zweiten Weltkrieg stark an und erreichte zwischen 1965 und 1980 den höchsten Verbrauch (Virta 2006). Dieser war mit dem Bekanntwerden des Krebsrisikos rückläufig und ist in Deutschland seit 1993 mit wenigen Ausnahmen verboten. Auch zukünftig ist eine Asbestexposition, beispielsweise bei Sanierungsarbeiten, nicht vollständig vermeidbar, aber es bestehen hohe Arbeitsschutzaufgaben. In einigen Ländern wie Russland, Brasilien, China oder Indien wird jedoch Asbest weiterhin in großen Mengen verwendet (Frank u. Joshi 2014).

Von insgesamt 2409 Todesfällen in Deutschland infolge einer Berufskrankheit in 2015 wurden 1580 Fälle auf eine Asbesteinwirkung zurückgeführt. Aufgrund der Latenzzeit ist auch eine lange zurückliegende Exposition von Bedeutung. Im Jahr 1936 wurde Asbestose in die Liste der entschädigungspflichtigen Berufskrankheiten aufgenommen. Von 1942 bis 1992 war das Vorliegen einer Asbestose Voraussetzung für die Anerkennung eines Lungenkarzinoms als Berufskrankheit, seit 1992 ist die Anerkennung unter BK 4104 beim Nachweis von mehr als 25 „Faserjahren“ beruflicher Exposition möglich (BAuA 2012a). Ein Faserjahr entspricht dem Produkt aus der Konzentration einer einjährigen arbeitstäglichen achtstündigen Einwirkung von einer Million Asbestfasern (mit Durchmesser < 3 µm, Länge > 5 µm, Länge/Durchmesser ≥ 3) pro m³ in der Luft am Arbeitsplatz bei 240 Arbeitstagen. Weiterhin kann auch eine geringere Exposition im Zusammenwirken mit

polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen als BK unter der Ziffer 4114 anerkannt werden. Im Gegensatz zu epidemiologischen Studien, die das Krebsrisiko für eine durchschnittliche Exposition berechnen, wird für die Berechnung der Faserjahre für BK-Erkrankungen das 90. Perzentil der Datenverteilung verwendet, das weitaus höher liegt als der Mittelwert.

Einen Überblick zum Lungenkrebsrisiko von Asbest geben die entsprechenden IARC-Monographien, zuletzt 2012 in dem Band 100C (IARC 2012b). Die im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ermittelte Mortalität (als SMRs) für Lungenkrebs betrug bei Männern 1,26 (95 % CI 1,21–1,31) und 1,43 (95 % CI 1,13–1,78) bei Frauen aus 43 italienischen Asbestkohorten mit insgesamt 51 801 Personen, die in Risikoindustrien (z. B. Herstellung von Asbestzement) beschäftigt waren (Ferrante et al. 2017). Eine Zunahme des Risikos mit der Dauer der Exposition wurde nicht beobachtet; eine Rauchadjustierung war nicht möglich.

Selbst für einen prominenten Risikofaktor wie Asbest ist das Zusammenwirken mit Rauchen oder anderen Gefahrstoffen schwierig zu ermitteln. Asbest wurde oft als Hitzeschutz eingesetzt, so dass auch eine Exposition gegenüber PAH oder Metalldämpfen möglich ist. Rauchen wirkt sich nach einer aktuellen Auswertung vermutlich überadditiv auf das Risiko einer Erkrankung an Lungenkrebs bei Männern aus (Olsson et al. 2017). In dieser SYNERGY-Analyse wurden Berufsangaben und Rauchdaten von 17 705 Lungenkrebsfällen und 21 813 Kontrollen zusammen mit Messwerten von Asbest ausgewertet. Das Lungenkrebsrisiko war bei Männern ab 0,5 Faserjahren auf das 1,24-Fache erhöht (95 % CI 1,181–31), Frauen hatten eine geringere Asbestexposition und kein signifikant erhöhtes Lungenkrebsrisiko (OR 1,12; 95 % CI 0,95–1,31). Allerdings wurde ein großer Teil der männlichen Arbeiter als „jemals asbestexponiert“ eingestuft (63 % der Fälle und 58 % der Kontrollen), so dass weitere Gefahrstoffe am Arbeitsplatz zum Lungenkrebsrisiko beigetragen haben könnten. Auch für Personen, die einer vergleichsweise geringen Umgebungskonzentration (Umwelt, Haushalt) ausgesetzt waren, wurde ein erhöhtes Erkrankungsrisiko berichtet (Humble et al. 1987).

5.2.5 Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (s. a. Kap. VI – 2 PAH)

Das Risiko ist zu beziehen auf alle PAH-Verbindungen mit der Konzentration von Benzo[a]pyren als Leitsubstanz:

Akzeptanzkonzentration: 7 ng/m³ (Zielvorgabe)
 Akzeptanzkonzentration: 70 ng/m³
 Toleranzkonzentration: 700 ng/m³

In der IARC-Monographie 92 wurden PAH-Verbindungen eingehend bewertet (IARC 2010). Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe sind ein Gemisch aus verschiedenen organischen Verbindungen mit unterschiedlichem karzinogenen Potenzial, das bei der unvollständigen Verbrennung von organischem Material wie Kohle, Kohlenprodukten (wie Teer) oder Tabak entsteht. Darunter sind verschiedene Verbindungen als krebserzeugend eingestuft worden, mit Benzo[a]pyren als Leitsubstanz. Aufgrund einer erhöhten Lungenkrebsmortalität in der Kohlegasproduktion bzw. in Kokereien (z. B. Doll et al. 1972) können betroffene Fälle als BK 4110 anerkannt werden („Lungenkrebs durch Kokereirohgas“) (BAuA 2012c). Die meisten Kokereien sind jedoch in Deutschland stillgelegt worden. Auch für Straßenbauarbeiter und andere Berufe mit Teerexposition wurde früher ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko beobachtet (Maclaren u. Hurley 1987). Teer ist im Straßenbau durch Bitumen ersetzt worden, einem Erdölprodukt mit deutlich geringerer PAH-Exposition bei der Heißverarbeitung (Raulf-Heimsoth et al. 2008, 2011, Pesch et al. 2011). Unter Straßenbauarbeitern mit überwiegender Bitumenexposition wurde eine europäische Kohortenstudie durchgeführt, in die eine Fall-Kontroll-Studie eingebettet wurde (433 Lungenkrebsfälle, 1253 Kontrollen). Die Teilnahmeraten waren gering, und viele Interviews für Lungenkrebsfälle konnten nur mit Angehörigen durchgeführt werden. Es wurde kein erhöhtes Lungenkrebsrisiko für eine jemals stattgefundene inhalative Bitumenexposition ermittelt (OR 1,12, 95 % CI 0,84–1,49), auch eine Erhöhung des Risikos mit der Dauer der Exposition wurde nicht gefunden (Olsson et al. 2010).

5.2.6 Hexavalentes Chrom (s. a. Kap. VI – 3 Chrom)

Beurteilungsmaßstab: 1 µg/m³ (BAuA 2018a)

Aufgrund eines erhöhten Lungenkrebsrisikos in der Chromatherstellung, insbesondere in zwei einge-

hend untersuchten historischen Kohortenstudien (Gibb et al. 2000, Crump et al. 2003, Park et al. 2004, Goldbohm et al. 2006, OSHA 2006, Park u. Stayner 2006, Pesch et al. 2013, Seidler et al. 2013), wurde Cr(VI) als krebserzeugend für den Menschen eingestuft, zuletzt 2012 in der IARC-Monographie 100C (IARC 2012a). Eine berufliche Exposition gegenüber Cr(VI) kann als BK 1103 anerkannt werden.

Neuere Messungen in der Chromatindustrie zeigten deutlich geringere Luftkonzentrationen von Cr(VI) als in der Vergangenheit, auch gab es keine Hinweise mehr auf eine erhöhte Lungenkrebsmortalität (Proctor et al. 2004, Luippold et al. 2005). Die Ermittlung einer verlässlichen Expositions-Wirkungs-Beziehung für das Lungenkrebsrisiko in diesen beiden Kohorten mit geringen Fallzahlen und historischen Messwerten ist mit verschiedenen Unsicherheiten verbunden (Pesch et al. 2009, Pesch et al. 2013, Kauermann et al. 2018). Da Cr(VI) relativ instabil ist, kann eine wechselseitige Umwandlung von Cr(VI) und Cr(III) auch mit den derzeit verfügbaren Methoden nicht immer vermieden werden (Unceta et al. 2010). Cr(VI) ist aufwändig zu bestimmen und wird häufiger dann gemessen, wenn eine entsprechende Exposition zu erwarten ist, z. B. beim Schweißen von Edelstahl und seltener bei niedrig legiertem Material (Pesch et al. 2015, 2018). In den USA wurde der Arbeitsplatzgrenzwert nach eingehender Risikoabschätzung auf 5 µg/m³ als technisch machbare Expositionsbegrenzung herabgesetzt (OSHA 2006). Dieser Grenzwertwert gilt auch in der EU, jedoch können die Länder geringere Werte festlegen. In Frankreich wurde ein Grenzwert von 1 µg/m³ eingeführt (Vincent et al. 2015), in Deutschland gilt diese Konzentration seit 2014 als Beurteilungsmaßstab (BAuA 2018a).

Während in der Chromaterzeugung vergleichsweise wenige Personen beschäftigt sind, gibt es weltweit etwa 10 Millionen Schweißer und weitere 110 Millionen Beschäftigte, die gelegentlich schweißen (Guha et al. 2017). Der Cr(VI)-Gehalt am Gesamtchrom zeigt eine breite Streuung im Schweißrauch je nach Verfahren und Material, und die Verteilung von Cr(VI) ist extrem schief mit vielen Messwerten unterhalb der Nachweisgrenze und einigen hohen Konzentrationen (Pesch et al. 2015, 2018). Der Schichtmittelwert von Schweißern liegt häufig unter 1 µg/m³ (Blade et al. 2007, Vincent et al. 2015, Pesch et al. 2018). Überschreitungen sind insbesondere beim Schweißen mit Stabelektroden möglich, einem Verfahren, dessen Verbreitung in Deutschland rückläufig ist (Kendzia et al. 2019).

Die U.S. *Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) hat die europäische Edelstahlschweißerkohorte (Gerin et al. 1993) nicht in die Risikobewertung für eine Grenzwertabsenkung einbezogen, da für die Expositionsabschätzung nicht ausreichend Messwerte zu Cr(VI) aus den beteiligten Betrieben vorlagen (OSHA 2006). In dieser Kohorte von 11 000 Schweißern sind nur 21 Lungenkrebsfälle aufgetreten, für die keine Dosis-Wirkungs-Beziehung mit steigender kumulativer Cr(VI)-Exposition gefunden wurde. Eine Übertragung von Ergebnissen aus Chromatkohorten auf Schweißer ist kritisch, insbesondere aufgrund von unterschiedlichen Koexpositionen (z. B. Nickel im Schweißrauch). Wegen der Korrelationen von Cr(VI) mit Cr(III) und Nickel ist es schwierig, gesundheitliche Effekte einer Komponente im Schweißrauch zuverlässig zuzuordnen. Insofern können auch biologische Marker Hinweise auf eine Cr(VI)-Exposition geben. Dazu zählt der Nachweis von Cr in Erythrozyten, da angenommen wird, dass vorzugsweise Cr(VI) in die Zellen eintreten kann (Beyersmann u. Hartwig, 2008). In einer Schweißstudie konnte nur bei wenigen Schweißern Cr im Erythrozyten nachgewiesen werden, auch waren die Chromkonzentration im Urin geringer als bei Chromarbeitern aus einer historischen deutschen Kohortenstudie (Birk et al. 2006, Weiss et al. 2013b). Eine Auswertung des Lungenkrebsrisikos für Männer aus zwei deutschen Fall-Kontroll-Studien, die jemals als Schweißer gearbeitet oder in anderen Berufen geschweißt hatten, ergab für Cr(VI) ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko, auch nach Adjustierung für Rauchen, einer Beschäftigung in anderen Risikoberufen und einer Koexposition gegenüber Nickel und Schweißrauch (für $\geq 1,4 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahre}$: OR 1,85, 95 % CI 1,35–2,54) (Pesch et al. 2019).

5.2.7 Nickel (s. a. Kap. VI–3 Nickel)

Metallisches Nickel (alveolengängige Partikelfraktion, in Hinblick auf Lungenentzündung) nach TRGS 900:

Arbeitsplatzgrenzwert $6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ für alveolengängige Partikel, $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ für einatembare Partikel (Technischer Arbeitsschutz (inkl. Technische Regeln) – TRGS 900 Arbeitsplatzgrenzwerte)

Nickel in Verbindungen (alveolengängige Partikelfraktion) nach TRGS 910 (BAuA 2018b):

Akzeptanzkonzentration: $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Zielvorgabe)
Akzeptanzkonzentration: $6 \mu\text{g}/\text{m}^3$
Toleranzkonzentration: $6 \mu\text{g}/\text{m}^3$

(auch wegen Gesundheitsgefahren, die nicht mit einer krebserzeugenden Wirkung verbunden sind)

Nickel kommt in verschiedenen Verbindungen vor, die seine Bioverfügbarkeit und toxischen Eigenschaften beeinflussen. Im Erz ist Nickel häufig an Schwefel gebunden. Edelstahl enthält metallisches Nickel. Im Schweißrauch kann Nickel als Nickeloxid enthalten sein. IARC hat Nickel in Verbindungen und als Metall als krebserzeugend für den Menschen eingestuft, zuletzt bewertet in der Monographie 100C (IARC 2012f). Eine berufliche Exposition gegenüber Nickel kann als BK 4109 anerkannt werden (BAuA 2012b).

In historischen Kohortenstudien wurde in Nickelraffinerien ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko beobachtet (z. B. Grimsrud et al. 2000, 2002a, 2002b, 2003, 2005, Grimsrud u. Peto 2006, Grimsrud u. Andersen 2010, 2012). Die Exposition konnte durch Änderungen im Herstellungsverfahren und betriebshygienische Maßnahmen vermindert werden (Symanowski et al. 2001, Sivulka et al. 2007). Entsprechend ist auch das Lungenkrebsrisiko gesunken (Grimsrud 2016).

Auch im Schweißrauch ist Nickel enthalten, abhängig insbesondere vom Schweißverfahren und Nickelgehalt der Elektroden (Kendzia et al. 2017). In der europäischen Schweißerkohorte wurde ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko beobachtet; die Fallzahl war jedoch klein, und eine Dosis-Wirkungs-Beziehung konnte für Nickel nicht ermittelt werden (Gerin et al. 1993). In einer gepoolten Analyse von zwei deutschen Fall-Kontroll-Studien wurde nach Adjustierung für Rauchen und einer Beschäftigung in anderen Risikoberufen ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko für eine Nickel-Exposition im Schweißrauch gefunden (Pesch et al. 2019). Hierzu wurde die für die Schweißerkohorte erstellte Job-Expositions-Matrix (Gerin et al. 1993) durch Konzentrationen ersetzt, die anhand von Messdaten von Nickel in einatembaren Partikeln bei deutschen Schweißern ermittelt wurden (Kendzia et al. 2017). Das Odds Ratio betrug für eine kumulative Exposition $\geq 9 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahre}$ nach Adjustierung für Rauchen, einer Beschäftigung in anderen Risikoberufen und einer Koexposition gegenüber Cr(VI) und Schweißrauch 1,60 (95 % CI 1,21–2,12) (Pesch et al. 2019).

5.2.8 Schweißrauch

2017 hat IARC Schweißrauch als krebserzeugend eingestuft (Guha et al. 2017, IARC 2018). Ein spezifischer Grenzwert für Schweißrauch existiert in Deutschland nicht. Daher gilt derzeit der allgemeine Grenzwert für den alveolengängigen (A) Staub ($1,25 \text{ mg/m}^3$). Die Gefährdung durch Schweißrauche wurde zuletzt 2009 in der TRGS 528 beschrieben und ist derzeit in Überarbeitung.

Schweißen ist ein industrieller Grundprozess, bei dem Metallteile (aus Stahl, Aluminium oder Legierungen) durch Erhitzen (in der Regel mit einem Schweißbrenner) verbunden werden. Hierbei werden bei industriellen Verfahren wie Metallaktiv- oder Metallinertgasschweißen (MAG/MIG) durch Hitze abschmelzende Elektroden verwendet, die die Schweißnaht mit Metall füllen und maßgeblich zur Menge und Zusammensetzung des Schweißrauchs beitragen. Ein besonders emissionsstarkes Verfahren mit den höchsten Schweißrauchkonzentrationen ist das Fülldrahtschweißen, gefolgt von MAG/MIG mit Massivdraht, während die Schweißrauchexpositionen beim Wolframinertgasschweißen (WIG) oder mit modernen Verfahren wie Laserschweißen deutlich geringer sind (Flynn u. Susi 2010, Lehnert et al. 2012, Kendzia et al. 2019). Schweißrauch besteht aus überwiegend alveolengängigen Partikeln (Lehnert et al. 2012). Weiterhin treten Expositionen gegenüber Gasen und UV-Licht auf. Schweißen von Stahl exponiert in erster Linie gegenüber Eisen und Mangan (Pesch et al. 2012c). Je nach Verfahren und Materialeigenschaften ist eine Exposition gegenüber Cr(VI) und Nickel möglich (Weiss et al. 2013, Pesch et al. 2015, 2018, Kendzia et al. 2017).

In mehreren gut durchgeführten epidemiologischen Studien wurde ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko ermittelt, und 2017 wurde Schweißrauch als krebserzeugend für den Menschen eingestuft (Guha et al. 2017). Auch in einer gepoolten Studie von Fall-Kontroll-Studien aus dem SYNERGY-Projekt zeigte sich eine Zunahme des Lungenkrebsrisikos für den Berufstitel „Schweißer“ mit der Dauer der Exposition (Kendzia et al. 2013). Einige dieser Studien wurden anhand von zusätzlich erhobenen Daten, insbesondere zum Schweißverfahren oder zur kumulativen Schweißrauchexposition, eingehender ausgewertet (Jöckel et al. 1998, Sorensen et al. 2007, Siew et al. 2008, 2010, t'Mannetje et al. 2012, Matrat et al. 2016). Allerdings kommen in bevölkerungsbasierten Studien die typischen industriellen Schweißverfahren wie MAG, MIG oder WIG relativ selten vor.

In einer gepoolten Analyse von zwei deutschen Fall-Kontroll-Studien wurde nach Adjustierung für Rauchen, Cr(VI) und Nickel sowie einer Beschäftigung in anderen Risikoberufen ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko für eine kumulative Schweißrauchexposition gefunden (Pesch et al. 2019). Hierzu wurde die für die Schweißerkohorte erstellte Job-Expositions-Matrix (Gerin et al. 1993) durch Schweißrauchkonzentrationen ersetzt, die anhand von Messdaten in einatembaren Partikeln (E-Staub) ermittelt wurden (Kendzia et al. 2019). Für Lungenkrebs ist jedoch die alveolengängige Partikelfraktion (A-Staub) relevant, allerdings lagen für Cr(VI) und Ni in der Vergangenheit nur wenige Messdaten vor. Das Verhältnis der Schweißrauchkonzentration in diesen Partikelfrak-tionen (E/A) beträgt anhand der deutschen Messdaten etwa 2, wobei Unterschiede zwischen den Messgeräten berücksichtigt werden müssen (Lehnert et al. 2012). Nach Adjustierung für Rauchen, einer Beschäftigung in anderen Risikoberufen und einer Koexposition gegenüber Cr(VI) und Nickel betrug das Odds Ratio für eine kumulative Exposition $\geq 1,838 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$ 1,55 (95 % CI 1,17–2,05) (Pesch et al. 2019).

5.2.9 Radon im Uranbergbau (s. a. Kap. VII –2.4 Radon)

Die Schneeberger Lungenkrankheit wurde bereits im 16. Jahrhundert von Georgius Agricola als „Bergsucht“ beschrieben und gehört damit zu den am längsten bekannten Berufskrankheiten (Agricola 1928). Härting und Hesse erkannten 1879, dass sich hinter dieser Erkrankung meist ein Lungenkarzinom verbarg (Härting u. Hesse 1879). Nach 1945 wurde im Erzgebirge, bedingt durch den Rüstungswettlauf, Uranbergbau für die Sowjetunion im großen Maßstab aufgenommen, aber auch auf der tschechischen Seite des Erzgebirges und in anderen Ländern wurde Uran gewonnen. Epidemiologische Studien zeigen ein gehäuftes Auftreten von Lungenkrebs bei Uranbergarbeitern. Nach der Wiedervereinigung wurde der Uranerzbergbau eingestellt und eine umfangreiche Forschung zu den gesundheitlichen Auswirkungen eingeleitet, auch mit Gewebeproben von etwa 5000 Lungenkrebsfällen aus dem Autopsiearchiv des Pathologischen Instituts der sowjetisch-deutschen Aktiengesellschaft „WISMUT“ (Kahn 1993, Wiethage et al. 1999, Wesch et al. 2005). In den Autopsieberichten wurden die Lungen oft als stark ver-eitert beschrieben, und es zeigte sich in den 1950er Jahren ein gehäuftes Auftreten von kleinzelligem

Lungenkrebs bei hoher Radonexposition, auch in anderen Uranarbeiterstudien (Saccomanno et al. 1964, Kreuzer et al. 2000, Taeger et al. 2006). Im Rahmen der WISMUT-Forschung wurde eine detaillierte Job-Expositions-Matrix für die berufliche Belastung gegenüber Radon, Quarzfeinstaub und Arsen aufgestellt, für die historische Produktionsbedingungen nachgestellt wurden (Bauer et al. 2004).

Eine berufliche Strahlenexposition kann unter der BK-Ziffer 2402 anerkannt werden (s. Tab. 7) (Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin 2018). In Hinblick auf die Anerkennung als Berufserkrankung bei radonexponierten Bergarbeitern wurden Konzepte zur Berechnung der so genannten *probability of causation* für strahlenbedingte Krebsarten von Jacobi entwickelt und in großem Stil angewandt (Jacobi et al. 1992).

Das U.S. National Research Council mit seinem *Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation* (BEIR) gibt in BEIR Reports einen Überblick über die heute bekannten gesundheitlichen Folgen der inhalativen Aufnahme von Radionukliden, die alpha-Strahlen emittieren (z. B. BEIR IV (Fabrikant 1990)). Die Analysen zeigen, dass das Krebsrisiko von der kumulativen Lebenszeitdosis, dem Alter und der Zeit seit Expositionsbeginn abhängt. Aktualisierte Dokumentationen der Radon-Exposition enthalten die UNSCEAR-Berichte (UNSCEAR 2017, 2019).

Die epidemiologischen Daten der Bergarbeiterstudien ermöglichen quantitative Risikoabschätzungen. Deren Ergebnisse sind aber nicht einheitlich. Die Schätzungen des *Excess-Relative-Risk* (ERR) – angegeben als prozentuale Erhöhung des Risikos pro WLM (*Working Level Months*, als Einheit der kumulierten Exposition) – aus gemeinsamen Analysen verschiedener Bergarbeiterstudien ergeben Werte zwischen 0,5 % und 1,7 %, jeweils pro WLM.

Der UNSCEAR Bericht (2019) enthält die aktuellsten Auswertungen der Uranbergarbeiterstudien. Diese ergeben eine kombinierte ERR-Schätzung von 0,60 (95 % CI 0,34–0,87) pro 100 WLM für die gesamte Kohorten. Eine höhere kombinierte ERR-Schätzung von 1,53 (95 % CI: 1,11–1,94) pro 100 WLM wurde auf der Grundlage späterer Arbeitsperioden und geringerer Exposition erhalten.

Der UNSCEAR Bericht (2019) schlägt ferner für die Umrechnung der Radon-Konzentration in Wohnungen und der kumulativen Exposition gegenüber Radon und Radon-Folgeprodukten die Beziehungen $100 \text{ Bq/m}^3 = 13,2 \text{ WLM}$ bzw. $1 \text{ WLM} = 7,6 \text{ Bq/m}^3$

vor. Dabei werden eine Aufenthaltsdauer in Wohnräumen von 7000 Stunden pro Jahr für 30 Jahre und ein Gleichgewichtsfaktor von 0,4 angenommen.

WISMUT-Kohortenstudie

In der ehemaligen DDR arbeitete im Zeitraum von 1946–1990 eine große Zahl von ungefähr 400 000–500 000 Mitarbeitern bei der SDAG WISMUT in Sachsen und Thüringen. Viele dieser Bergarbeiter waren in den ersten Jahren aufgrund von veralteten Techniken wie Trockenbohren und fehlender Schutzmaßnahmen sehr hohen Konzentrationen von Radonfolgeprodukten ausgesetzt (Mittelwert ca. 150 WLM/Jahr zwischen 1946 und 1955).

Ein Überblick über die Kohorte und das Vorgehen bei Mortalitäts-Follow-ups und bei der Expositionsabschätzung sind in Kreuzer et al. 2010 und Schnelzer et al. 2014 dargestellt. Für alle Kohortenmitglieder wird regelmäßig eine aktenbasierte Ergänzung der Todesfälle über Einwohnermeldeämter und Gesundheitsämter durchgeführt. Das letzte abgeschlossene Follow-up hatte den Stichtag 31.12.2013. Die gesamte Kohorte umfasst 58 974 Bergarbeiter, die mindestens ein halbes Jahr unter Tage beschäftigt waren (Kreuzer et al. 2018).

Nach den Analysen der Todesursachen in Kreuzer et al. 2021 sind im Follow-up-Zeitraum 1960–2013 insgesamt 6113 Krebstodesfälle aufgetreten, davon verstarb fast die Hälfte an Lungenkrebs. Die Ergebnisse werden als Standardisierte Mortalitätsratios (SMR) dargestellt, was dem Quotienten aus in der Kohorte beobachteten Todesfällen dividiert durch die Todesfälle in der Bevölkerung mit gleichem Alter und Geschlecht entspricht. Die SMR für die Lungenkrebssterblichkeit in der Wismut-Kohorte war 2,36-fach höher als in der Allgemeinbevölkerung. Außerdem auffällig erhöht war die Sterblichkeit an Magenkrebs, Leberkrebs und für alle Krebstodesursachen insgesamt ohne Lungenkrebs. Dieses Muster der SMRs fand sich auch bei getrennter Betrachtung der Beschäftigten mit frühem (1946–1959) oder spätem Beschäftigungsbeginn (1960+).

Wegen der großen Ungenauigkeiten in der Expositionsabschätzung für die „frühen Jahre“ von 1946–55 sind die Aussagemöglichkeiten der Gesamtstudie begrenzt. Besser geeignet ist die „WISMUT 1960+ Subkohorte“ der 27 000 Arbeiter, die 1960 oder später eingestellt wurden, jedoch geringer exponiert waren. Hier liegen genauere Messungen von Radonfolge-

produkten vor, ferner Angaben zu potenziellen Confoundern wie externer Gammastrahlung, langlebigen Radionukliden, Quarzstaub und individuelle Angaben zum Rauchen. Die Analyse ergab einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Lungenkrebsmortalität und der kumulativen Radonexposition von 1,3 % pro WLM (Kreuzer et al. 2015). Das Risiko ist vergleichbar mit dem Risiko aus der europäischen Pooling-Studie zu Radon in Wohnungen (Darby et al. 2005) (*s. Abschn. 5.3.2 Radon in Innenräumen*). Für diesen Vergleich wurde der Umrechnungsfaktor von Hunter und Kollegen (Hunter et al. 2013) verwendet, wonach eine Radonexposition von 100 Bq/m³ über 30 Jahre bei einem Aufenthalt von 7000 h pro Jahr in Innenräumen einer kumulativen Exposition von 13,2 WLM entspricht (Kreuzer et al. 2015).

Die aktuellste Analyse des Zusammenhangs zwischen kumulativer Radon-Exposition und der Lungenkrebssterblichkeit in der deutschen Uranbergarbeiterstudie wurde in Kreuzer et al. 2018 veröffentlicht. Die Ergebnisse sind in die gepoolte Analyse im UNSCEAR-Bericht 2019 eingeflossen, s.o.

5.2.10 Quarzfeinstaub

Beurteilungsmaßstab: 50 µg/m³ in der alveolengängigen Partikelfraktion (A-Staub) (BAuA 2018)

Quarzfeinstaub (SiO₂) ist ein weit verbreiteter Gefahrstoff an Arbeitsplätzen wie im Bergbau oder Baugewerbe. Er wurde von der IARC als gesichertes Humankanzerogen in Gruppe 1 eingestuft, zuletzt bewertet in der Monographie 100C (IARC 2012b). In Deutschland kann beruflich verursachter Lungenkrebs durch Exposition gegenüber Quarzfeinstaub als BK 4112 beim Vorliegen einer Staublungenerkrankung anerkannt werden (BAuA 2002). Nach der 2001 ausgesprochenen wissenschaftlichen Empfehlung (BMAS 2018) und dem Merkblatt (BAuA 2002) waren zunächst Steinkohlenbergleute ausgenommen. Neuere Studien konnten zeigen, dass auch Steinkohlenbergleute mit bestehender Pneumokoniose ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko aufweisen können (z. B. Erren et al. 2007, Tomaskova et al. 2012).

Für die kanzerogene Wirkung werden insbesondere Entzündungsprozesse als Wirkprinzip als am wahrscheinlichsten erachtet. Es wurde von einer schwellenartigen Wirkung ausgegangen. In einer Studie unter deutschen Uranbergarbeitern wurde unterhalb von 10 mg/m³ × Jahren keine signifikante Erhöhung

der Lungenkrebsrisiken festgestellt (Sogl et al. 2012). Dieser Wert entspricht einer durchschnittlichen Arbeitsplatzbelastung von 250 µg/m³ und wurde als Startpunkt („NOAEC“) bezüglich der Bewertung der Kanzerogenität herangezogen. Der AGS hat auf der Grundlage des Sachstandes 50 µg/m³ als Beurteilungsmaßstab beschlossen (BAuA 2018).

Eine umfangreiche gepoolte Analyse von 10 Quarzkohorten mit 65 980 Beschäftigten und 1072 Lungenkrebsfällen zeigte einen Anstieg des Risikos mit zunehmender kumulativer Quarzexposition (Steenland et al. 2001). Eine Herausforderung ist die Abschätzung der Quarzexposition (Mannetje et al. 2002), beispielsweise wenn nur stationäre Messdaten vorliegen oder wenn lediglich Staub gemessen wird, so dass dessen Quarzanteil geschätzt werden muss (Dahmann et al. 2008). Silikose kann als Vor Erkrankung bei der Entstehung von Lungenkrebs von Bedeutung sein (Erren et al. 2009). Eine Metaanalyse von 85 Studien bestätigte ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko beim Vorliegen einer Silikose (SIR 2,49, 95 % CI 1,87–3,33), findet aber keine erhöhte Lungenkrebsinzidenz bei Personen ohne Silikose (SIR 1,18, 95 % CI 0,86–1,62) (Poinen-Rughoo-puth et al. 2016). Es zeigte sich allerdings eine Abnahme des Lungenkrebsrisikos mit dem Publikationsdatum, als möglicher Hinweis auf Maßnahmen zum Staubschutz. Höhere Risiken wurden im Bergbau beobachtet, geringere in der Keramikindustrie, eher weniger deutlich waren die Befunde in der Zementherstellung. Daten zum Rauchverhalten waren nicht verfügbar.

Zwei Berufe sind von besonderem Interesse: Bergarbeiter mit eher hohen Expositionen und Maurer mit vergleichsweise geringeren Quarzbelastungen. In NOCCA war das Lungenkrebsrisiko der Berg- und Steinbrucharbeiter (SIR 1,58, 95 % CI 1,50–1,67) eines der höchsten, das der Maurer (1,25, 95 % CI 1,20–1,30) lag im Mittelfeld der nicht nach Rauchen adjustierten Risikoschätzer für *blue-collar*-Berufe (Pukkala et al. 2009). In der gepoolten Analyse von bevölkerungsbasierten Fall-Kontroll-Studien im Projekt SYNERGY war das nach Rauchen und anderen Risikoberufen adjustierte Lungenkrebsrisiko besonders im Erzbergbau (2,34, 95 % CI 1,36–4,04) und bei Steinbrucharbeiten (ORs 1,92, 95 % CI 1,21–3,05), aber auch im Kohlebergbau (1,40, 95 % CI 1,18–1,67) erhöht (Taeger et al. 2015). Eine Auswertung des Berufstitels „Maurer“ im Rahmen von SYNERGY ergab nach 10 Jahren Beschäftigung ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko, aber nicht in allen Studien (Consonni et al. 2015).

Für den Feinstaub in der Umwelt siehe Abschnitt 5.3.1

5.2.11 Diesel-Motorabgase (s. a. Kap. VI – 2 Dieselmotor-Emissionen)

AGW für alveolengängige Dieselrußpartikel als elementarer Kohlenstoff: 50 µg/m³

2012 hat die IARC Dieselmotoremissionen (DME) in Gruppe 1 als krebserzeugend für den Menschen eingestuft und den wissenschaftlichen Sachstand in der Monographie 105 publiziert (IARC 2012d). Auch die MAK-Kommission der DFG hält ein kanzerogenes Risiko durch Dieselabgase für gegeben. Für die Kanzerogenität sind vor allem die Rußpartikel entscheidend.

Aus mehreren epidemiologischen Studien ergaben sich Hinweise auf ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko von DME auch beim Menschen. Verschiedene Kohortenstudien fanden ein vermehrtes Vorkommen von Lungenkrebs, z. B. im Bergbau (Attfield et al. 2012, Silverman et al. 2012, Silverman 2018) und bei LKW-Fahrern. Es gab allerdings auch Studien, die keine klaren Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen DME und Lungenkrebs fanden, z. B. im deutschen Kalibergbau (Möhner et al. 2013, Möhner u. Wendt 2017). In einer gepoolten Analyse von bevölkerungsbasierten Fall-Kontroll-Studien im Rahmen von SYNERGY wurden Berufe mit wahrscheinlicher DME-Exposition als niedrig (z. B. Berufskraftfahrer) oder hoch exponiert (z. B. Bergarbeiter) eingestuft. Im Vergleich zu nicht Exponierten war das Lungenkrebsrisiko im höchsten Quartil der kumulativen DME-Exposition nach Adjustierung für Rauchen und andere Risikotätigkeiten etwa 1,3-fach erhöht (Olsson et al. 2011).

Auch verschiedene methodische Probleme wurden aufgezeigt (Gamble et al. 2012). In einer Kohortenstudie mit 31 135 LKW-Fahrern in den USA wurde mit zunehmender Höhe der Exposition ein steigendes Lungenkrebsrisiko beobachtet (Garshick et al. 2012). Die Exposition wurde als *submicron elemental carbon* abgeschätzt, jedoch fehlten verlässliche Rauchdaten. Die Dauer der Exposition wurde als *healthy survivor bias* modelliert, während andere Wissenschaftler eine Risikoerhöhung mit zunehmender Dauer einer Gefahrstoffexposition als Indiz für einen tatsächlichen Zusammenhang ansehen. Kraftfahrer hatten in der skandinavischen NOCCA-Studie ein nicht nach Rauchen adjustiertes Lungen-

krebsrisiko (SIR) von 1,28 (Pukkala et al. 2009). Zu beachten ist, dass Kraftfahrer relativ oft rauchen und dass die Konzentration von Nebenstromrauch beim Tabakrauchen in Fahrzeugkabinen besonders stark erhöht sein kann. Entsprechend könnte nach Rauchadjustierung das SIR für Kraftfahrer etwas niedriger liegen (Haldorsen et al. 2017).

5.2.12 Arsen (s. a. Kap. VI – 3 Arsen)

Akzeptanzkonzentration: 0,08 µg/m³ (Zielvorgabe)

Akzeptanzkonzentration: 0,8 µg/m³

Toleranzkonzentration: 8,3 µg/m³

IARC hat Arsen zuletzt in der Monographie 100C bewertet (IARC 2012a). Arsen kommt in der Natur hauptsächlich in Oxoverbindungen (z. B. als Arsenite und Arsenate) und in Sulfiden vor. Erhöhte Konzentrationen wurden in der Vergangenheit in der Umgebung von Kupferhütten und Kohlekraftwerken gefunden (Keegan et al. 2006). Eine gesundheitliche Gefährdung am Arbeitsplatz besteht in der Metallverhüttung, bei der Halbleiterherstellung und bei der Herstellung und Verwendung arsenhaltiger Pigmente, Farben oder Oberflächenschutzstoffe (Anti-foulingmittel) sowie beim Brünieren von Metalloberflächen mit Arsentrichlorid. Eine Anwendung arsenhaltiger Pestizide ist in Deutschland verboten. Eine kanzerogene Wirkung von Arsen und Arsenverbindungen auf die Lunge nach inhalativem Kontakt wurde in verschiedenen älteren Studien gezeigt (z. B. Pinto et al. 1978, Enterline u. Marsh 1982, Lee-Feldstein 1983, 1986, Enterline et al. 1987, Lee-Feldstein 1989).

In neuerer Zeit wurde auch die orale Aufnahme von Arsen aus der Umwelt und hier insbesondere im Trinkwasser mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko assoziiert (z. B. Smith et al. 2009, Steinmaus et al. 2010, Dauphiné et al. 2013, Ferreccio et al. 2013). Weiterhin ergaben sich entsprechende Hinweise auf einen Zusammenhang mit Lungenkrebs aus einem Review von neun ökologischen Studien, zwei Fall-Kontroll-Studien und sechs Kohortenstudien (Celik et al. 2008). Die Expositionsabschätzung ist schwierig, und Biomarker der Exposition wurden oft nicht bestimmt, obwohl sie einfach zu messen sind (Pesch et al. 2002, Ranft et al. 2003, Wilhelm et al. 2005).

5.2.13 Cadmium (s. a. Kap. VI – 3 Cadmium)

Alveolengängiges Cadmium:

Akzeptanzkonzentration: 0,016 µg/m³ (Zielvorgabe)

Akzeptanzkonzentration: 0,16 µg/m³

Toleranzkonzentration: 1 µg/m³

(unter Berücksichtigung von nichtkanzerogenen Wirkungen)

Cadmium wurde von IARC als krebserzeugend für den Menschen eingestuft, zuletzt in der Monographie 100C (IARC 2012a). Eine berufliche Exposition gegenüber Cadmium kann als BK 1104 anerkannt werden (BAuA 2018).

Verschiedene epidemiologische Studien zeigten bei Cadmiumexponierten (z. B. bei Nickel-Cadmium-Batteriearbeitern und in der Metallverhüttung) erhöhte Lungenkrebsrisiken (Sorahan 1987, Sorahan u. Lancashire 1994, 1997, Sorahan u. Esmen 2004, Sorahan u. Williams 2005, Pukkala et al. 2009, Sorahan 2010, Nawrot et al. 2012, Park et al. 2012). Hier ist jedoch oft auch eine erhöhte Exposition gegenüber anderen Metallen möglich. Der Effekt des Rauchens wurde in Kohortenstudien nicht oder nicht ausreichend kontrolliert. In einer Auswertung von Cadmium in Blutproben aus dem Ruhrgebiet konnte gezeigt werden, dass aktive Raucher weitaus höhere Konzentrationen aufwiesen als Nichtraucher und oft über den Werten von Personen lagen, die in Metallberufen gearbeitet hatten (Bonberg et al. 2017). Es wurde auch in einer Kohorte von Personen, die in der Nähe von Metallhütten gelebt haben, eine erhöhte Lungenkrebsinzidenz in Abhängigkeit von der Cadmiumkonzentration im Urin beobachtet (Nawrot et al. 2006).

5.2.14 Dichlordimethylether, Monochlordimethylether

IARC hat diese Stoffe als krebserzeugend für den Menschen eingestuft und zuletzt in der Monographie 100F bewertet (IARC 2012c). Dichlordimethylether und Monochlordimethylether werden in der chemischen Industrie als Zwischenprodukte genutzt in der Synthese organischer Substanzen und in der Zubereitung von Ionen-Austausch-Harzen. Sie sind im Tierversuch bei Mäusen und Ratten stark kanzerogen. Die Erkrankung von drei Arbeitern am

Lungenkarzinom, alle jünger als 40 Jahre, in einer chemischen Fabrik in den USA, setzte 1962 eine systematische Untersuchung mit Kohortenstudien in Gang. Es zeigte sich, dass die Inzidenz des Lungenkarzinoms bei Männern, die gegenüber Dichlordimethylether und Monochlordimethylether exponiert waren, erhöht war (Albert et al. 1975, 1979, Pasternack et al. 1977, Collingwood et al. 1987, Maher u. DeFonso 1987). So waren beispielsweise unter 14 Lungenkrebsfällen in einer Kohorte von 125 Arbeitern 13 kleinzellige Lungentumoren, allerdings wurden auch verschiedene methodische Probleme aufgezeigt (Weiss 1982, 1989, 1991, Weiss u. Nash 1997).

5.3 Umweltfaktoren

5.3.1 Allgemeine Luftverunreinigungen

Das oft beobachtete Stadt-Land-Gefälle beim Lungenkrebs (siehe Abschn. 4.5 Regionale Unterschiede) wirft die Frage auf, ob Luftverunreinigungen hierfür mitverantwortlich sind. Früher gab es durch Kohleheizungen und ungefilterte Emissionen von Kraftfahrzeugen, Heizkraftwerken und Industrieanlagen sehr hohe Luftverunreinigungen. In Europa und Nordamerika ist seitdem die Luftverschmutzung erheblich zurückgegangen. In vielen Schwellenländern gibt es jedoch eine sehr hohe aktuelle Luftbelastung, beispielsweise in Asien.

Einige ältere Fall-Kontroll-Studien schätzten eine Erhöhung der Erkrankungswahrscheinlichkeit etwa um den Faktor 1,3 bis 1,5 für Menschen, die lange in luftverschmutzten Gegenden gelebt hatten (z. B. Jedrychowski et al. 1990). Mittlerweile wurden umfangreiche Kohortenstudien und Metaanalysen durchgeführt (z. B. Hamra et al. 2014). In einer niederländischen Kohortenstudie mit 120 000 älteren Teilnehmern sind den Wohnadressen der Lungenkrebsfälle und einer Subgruppe der Nichterkrankten Konzentrationen von Luftschadstoffen an naheliegenden Messstationen zugeordnet worden (Brunekreef et al. 2009). Eine generelle Assoziation von Lungenkrebs mit Luftschadstoffen konnte nicht ermittelt werden, allerdings ein erhöhtes Risiko bei Nierauchern. Es fanden sich auch leicht erhöhte Lungenkrebsrisiken in der europäischen Studie ESCAPE, die 17 prospektive Kohortenstudien einschloss (Raaschou-Nielsen et al. 2013), in einer US-Kohorte (Krewski et al. 2009) und auch hier in Nierauchern (Turner et al. 2011).

Die US EPA stellte 2009 fest, dass mehrere epidemiologische Studien konsistent eine positive Assoziation zwischen $PM_{2,5}$ -Feinstaub und der Lungenkrebsmortalität zeigen, aber es gibt keine klaren Belege für den Zusammenhang mit der Lungenkrebsinzidenz (US EPA National Center for Environmental Assessment et al. 2009). Deshalb wurde die Evidenz lediglich als Hinweis auf einen Zusammenhang bewertet (*suggestive evidence*).

Die WHO sieht 2013 einen Zusammenhang zwischen Luftschadstoffen, repräsentiert durch Feinstaub und NO_2 , und der Lungenkrebsmortalität (WHO 2013b). Eine besondere Rolle könnten die im Feinstaub enthaltenen Metalle spielen (WHO 2013a). Es gibt auch aus Sicht der WHO eine klare Evidenz für einen Einfluss von $PM_{2,5}$ auf die Lungenkrebsmortalität, jedoch fehlen Daten für die Inzidenz. IARC hat die allgemeine Luftverschmutzung als krebserzeugend für den Menschen in Gruppe 1 eingestuft und den Sachstand in der Monographie 109 publiziert (IARC 2016).

Eine Abschätzung der aktuellen attributablen Krebslast in Deutschland kommt nach dem relativen Lungenkrebsrisiko einer Metaanalyse (Hamra et al. 2014) und unter der Annahme, 23 % der deutschen Bevölkerung in den Jahren 2007–2011 über dem WHO-Richtwert von $20 \mu m^3$ exponiert waren, zu dem Schluss, dass etwa 2 % der männlichen Lungenkrebsfälle durch Feinstaub mit einem aerodynamischen Durchmesser $\leq 10 \mu m$ (PM_{10}) bedingt sein könnten (Gredner et al. 2018) (Abb. 10). Limitationen solcher Abschätzungen für Deutschland sind neben Problemen in der Expositionsabschätzung mit stationären statt personenbezogenen Messwerten insbesondere Risikoschätzungen aus anderen Ländern und die Varianz der Schätzungen für die betrachteten Partikelfraktionen. In dieser Metaanalyse von Hamra und Kollegen ergab sich für Männer und Frauen aus Europa ein Lungenkrebsrisiko von 1,03 (95 % CI 0,89–1,20) für $PM_{2,5}$ und von 1,27 (95 % CI 0,96–1,68) für PM_{10} . Die entsprechenden Schätzer für das Lungenkrebsrisiko in Nordamerika waren 1,11 (95 % CI 1,05–1,16) und 1,02 (95 % CI 0,96–1,09).

5.3.2 Radon in Innenräumen (s. a. Kap. VII – 2.4 Radon)

Radon ist ein natürlich und ubiquitär vorkommendes radioaktives Edelgas, das innerhalb der Zerfallsreihen langlebiger, in Gesteinen und Böden enthalte-

ner Uran- und Thoriumnuklide entsteht. Die inhalative Aufnahme von Radon führt zu einer Belastung des Bronchialepithels durch die freigesetzte Alphastrahlung des Radons und seiner Zerfallsprodukte. Die Dosen für übrige Organe und Gewebe sind demgegenüber gering.

Weltweit sind zahlreiche Studien zum Zusammenhang zwischen häuslicher Radonexposition und Lungenkrebsrisiko durchgeführt worden. Hier seien die aktuellen Ergebnisse für Deutschland und Europa angeführt.

Europäische Pooling-Studie zum Lungenkrebsrisiko durch Radon

Die gemeinsame Auswertung europäischer Radonstudien (Darby et al. 2005) umfasst 13 Studien aus 9 Ländern. Insgesamt gehen in diese Auswertung 7148 Lungenkrebsfälle und 14 208 Kontrollpersonen ein. Die Analyse umfasst einen Zeitraum von 5–35 Jahren vor Interview. Radonmessungen wurden über mindestens ein halbes Jahr in den Wohnungen durchgeführt, die die Studienteilnehmer in diesem Zeitraum bewohnt hatten. Fehlende Messungen wurden durch regionale Mittelwerte unter den Kontrollen ersetzt.

Für die Gesamtstudie erreichen die Risikoschätzer statistische Signifikanz für die Kategorien oberhalb von $100 Bq/m^3$. Auch in der Untergruppe der Nichtraucher ist das Lungenkrebsrisiko für Radonkonzentrationen oberhalb von $100 Bq/m^3$ signifikant erhöht. Im linearen Risikomodell steigt das relative Lungenkrebsrisiko pro $100 Bq/m^3$ um 16 % an.

Im UNSCEAR-Bericht (2006) wurden die wichtigsten Studien zu Radon in Wohnungen in einer Metaanalyse ausgewertet. In die Analysen gingen europäische, nordamerikanische und chinesische Fall-Kontroll-Studien ein. Die Ergebnisse zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen häuslicher Radonbelastung und Lungenkrebsrisiko. Darüber hinaus ergaben die Studien keine signifikante Heterogenität für Personen mit unterschiedlichem Rauchverhalten. Auf der Grundlage des damaligen Wissensstandes hielt es der UNSCEAR-Ausschuss für angemessen, den unsicherheitsbereinigten Schätzwert aus der europäischen Studie von 0,16 (95 %-CI: 0,05, 0,31) pro $100 Bq/m^3$ Excess relatives Risiko durch Radon in Wohnungen zu verwenden.

Zhang et al. 2012 führten eine Metaanalyse von 17 veröffentlichten Radonstudien in Wohnungen

durch. Diese ergab ein Odds Ratio von 1,29 (95 % CI 1,10–1,51) was einem Exzess relativen Risiko (ERR) pro 100 Bq/m³ von 0,07 (95 % CI: 0,04; 0,10) entspricht und dem Ergebnis der Europäischen Studie ohne Adjustierung für die Messungenauigkeiten ähnelt.

Zusätzlich wurden von Zhang et al. (2012) Subgruppenanalysen durchgeführt, stratifiziert nach geografischen Regionen, charakteristischen Merkmalen der Probanden und der Radondosimetrie. Für die geografische Region wurde in den europäischen Studien, nicht jedoch in den in Nordamerika durchgeführten Studien, ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen der Radonexposition in Wohngebieten und dem Lungenkrebsrisiko beobachtet. In Studien, die auf weibliche Teilnehmer oder Nichtraucher beschränkt waren, war der Zusammenhang zwischen Exposition und Lungenkrebs schwächer. Für die Radondosimetrie war der Zusammenhang etwas stärker, wenn in der Studie die Expositionsangaben für die Wohnhistorie der vorausgegangenen 5–30 Jahre durch Messungen auch in früheren Wohnungen genauer wurden.

Radonstudien in Deutschland

Es wurden zwei getrennte Teilstudien in West- und Ostdeutschland durchgeführt, die einzeln und anschließend gemeinsam analysiert wurden (Kreienbrock et al. 2001, Kreuzer et al. 2003, Wichmann et al. 2005) und in die europäische Radonstudie eingingen (Darby et al. 2005).

Zusätzlich wurde für Deutschland eine Abschätzung des durch Radon bedingten Lungenkrebsrisikos durchgeführt (Menzler et al. 2008). Auf der Grundlage von Radonmessungen in Wohn- und Schlafzimmerräumen von ca. 27 000 Wohnungen wurde die mittlere Radonkonzentration in deutschen Wohnungen mit 49 Bq/m³ bestimmt. Ferner wurden die Lungenkrebsmortalität und das Rauchverhalten in Deutschland berücksichtigt. Verwendet man diese Zahlen und das Modell der europäischen Radonstudie unter Zugrundelegung des linearen Modells (zusätzliches Lungenkrebsrisiko von 16 % pro 100 Bq/m³), dann ergibt sich, dass bei einer mittleren Radon-Konzentration von 49 Bq/m³ 1900 Fälle pro Jahr (1400 Männer, 500 Frauen, überwiegend Raucher) oder 5 % aller jährlichen Lungenkrebstodesfälle in Deutschland mit der Radon-Exposition in Wohnungen assoziiert sind.

Durch bautechnische Maßnahmen bei Neubauten wäre ein erheblicher Schutzeffekt zu erreichen. Geht man z. B. davon aus, dass die mittlere Radon-Expo-

sition von 49 Bq/m³ in deutschen Wohnungen (abzüglich der Radon-Konzentration in der Außenluft) halbiert würde, dann würde auch die jährliche Anzahl in etwa auf 950 Lungenkrebstote pro Jahr halbiert. Bevölkerungsbezogen wäre durch konsequentes radondichtes Bauen langfristig ein stärkerer positiver Effekt zu erwarten als durch Sanierung höher belasteter Häuser.

Die Zahl der Lungenkrebstodesfälle in Deutschland ist in den letzten 20 Jahren um ca. 20 % gestiegen (Tab. 6), was größtenteils durch die Steigerung der Lebenserwartung und die Zunahme des Erkrankungsrisikos mit dem Alter bedingt ist. Somit ist auch von einem entsprechenden Anstieg der radonbedingten Lungenkrebstodesfälle auszugehen.

Insgesamt zeigen diese Abschätzungen, dass Radon in Wohnungen nach dem Passivrauchen das wichtigste umweltbedingte Lungenkrebsrisiko für die Bevölkerung ist.

Die WHO (World Health Organisation 2009) spricht folgende Empfehlungen aus:

In allen Ländern sollte ein nationaler Referenzwert von 100 Bq/m³ für das Jahresmittel von Radon in Wohnungen eingeführt werden. Wenn dieser nicht eingehalten werden kann, sollten 300 Bq/m³ nicht überschritten werden.

Es sollten Vorschriften für Neubauten erlassen werden, die sicherstellen, dass der Referenzwert eingehalten wird.

Es sollte ein nationales Radonprogramm implementiert werden mit dem Ziel, sowohl das durchschnittliche Risiko in der Bevölkerung als auch das Risiko in belasteten Regionen zu senken.

Die Strahlenschutzkommission (SSK) geht davon aus, dass langjährige Expositionen in Wohnräumen mit um 100 Bq/m³ erhöhten Radonkonzentrationen zu einer Erhöhung des Lungenkrebsrisikos um 10 % führen. Dieser Kenntnisstand erfordert Regelungen zur Verringerung höherer Radonkonzentrationen in bestehenden Wohnräumen und zur Vermeidung von unnötig hohen Radonkonzentrationen in neuen Gebäuden (SSK 2006, 2008).

Für Deutschland ist der Schutz vor Radon im Strahlenschutzgesetz (StrlSchG 2017) und in der Strahlenschutzverordnung geregelt. Das Gesetz sieht verschiedene Maßnahmen vor, um die Gesundheit von Menschen in Gebieten mit hohem Radon-Vorkommen zu schützen (BfS Radon-Handbuch 2019):

Als Referenzwert für Radon in Innenräumen ist im Strahlenschutzgesetz ein Wert von 300 Bq/m³ festgelegt. Wird dieser überschritten, sollten Maßnahmen ergriffen werden, um die Radonkonzentration im Gebäude zu senken. Da Radon regional in unterschiedlichen Größenordnungen anzutreffen ist, sind die Bundesländer verpflichtet worden, bis Ende 2020 zu ermitteln und bekanntzugeben, in welchen Gebieten besonders viel Radon in Häusern zu erwarten ist. Das Gesetz besagt, dass solche Gebiete auszuweisen sind, in denen der Referenzwert von 300 Bq/m³ in einer „beträchtlichen Zahl von Gebäuden mit Aufenthaltsräumen oder Arbeitsplätzen“ überschritten wird.

In bestehenden Wohngebäuden ist der Radonschutz freiwillig. Eigentümer und Bewohner können freiwillig Maßnahmen ergreifen, um die Radon-Konzentration im Gebäude zu senken. Das Strahlenschutzgesetz sieht für sie keine Pflicht zum Handeln vor. Für Neubauten besteht für Bauherren die grundsätzliche Pflicht, durch bauliche Maßnahmen weitgehend zu verhindern, dass Radon in das Gebäude eindringt. Wird in einem Radonvorsorgegebiet gebaut, sind weitere Maßnahmen einzuhalten. Die Strahlenschutzverordnung weist dazu Maßnahmen wie die gezielte Beeinflussung der Luftdruckdifferenz zwischen Gebäudeinnerem und Bodenluft, die Begrenzung der Rissbildung in Wänden und Böden mit Erdkontakt, die Verwendung diffusionshemmender Betonsorten und anderer geeigneter Dämm-Materialien oder das Absaugen von Radon an Randfugen oder unter Abdichtungen aus. Überschreitet die Konzentration von Radon an den Arbeitsplätzen in einem Radonvorsorgegebiet den Referenzwert von 300 Bq/m³ im Jahresmittel, müssen unverzüglich Maßnahmen zur Radon-Reduzierung eingeleitet werden (Bfs 2019).

5.4 Ernährung

Früher wurde angenommen, dass eine gesunde (vitaminreiche und fettarme) Ernährung deutlich das Lungenkrebsrisiko verringern kann (Colditz et al. 1987). In älteren Studien wurde insbesondere eine mögliche protektive Rolle von Vitaminen wie Provitamin A bzw. β -Karotin untersucht (z. B. Bjelke 1975, Hirayama 1985). Neuere Ergebnisse aus großen bevölkerungsbasierten Kohortenstudien konnten jedoch diesen vermuteten starken Einfluss der Ernährung auf das Lungenkrebsrisiko nicht belegen. Die Zielstellung der *European Prospective Investi-*

gation into Cancer and Nutrition (EPIC) war, die Rolle der Ernährung bei der Krebsentstehung eingehender abzuschätzen (IARC 2018). So war beispielsweise der mit einem Fragebogen erhobene Verzehr von Obst und Gemüse nicht mit einem reduzierten Lungenkrebsrisiko assoziiert (Bradbury et al. 2014).

Es ist generell schwierig, ein so komplexes Verhalten wie Ernährung zuverlässig durch Befragungen zu ermitteln. Alternativ kann das Körpergewicht eine gewisse Information über kalorienreiche Ernährung geben. In einer umfangreichen US-Kohorte wurde allerdings kein klarer Zusammenhang zwischen Körpergewicht und physischer Aktivität mit Lungenkrebs gefunden (Patel et al. 2017). Auswertungen von mehreren anderen Studien gaben Hinweise auf ein geringeres Lungenkrebsrisiko bei übergewichtigen Personen, wobei jedoch sowohl die Krebsentstehung als auch starkes Rauchen mit einem geringeren Körpergewicht verbunden sein können (Singh et al. 2011, Gupta et al. 2016). Bereits an Lungenkrebs Erkrankte können aufgrund des Tumors, der häufig in einem Spätstadium diagnostiziert wird, bereits einen erheblichen Gewichtsverlust aufweisen, so dass solche Untersuchungen nur in prospektiven Studien belastbare Ergebnisse liefern können.

Biomarker in Körperflüssigkeiten wie Blut können nahrungsbezogene Merkmale oder Stoffwechselprodukte quantifizieren, allerdings fehlen meist wiederholte Bestimmungen im Längsschnitt. In einer genetischen Fall-Kontroll-Studie von EPIC fand sich eine signifikante Assoziation des Vitamin-B6-Stoffwechsels mit dem Lungenkrebsrisiko (Zuo et al. 2018). Auch eine Studie mit 5364 Lungenkrebspatienten und der gleichen Zahl von Kontrollen aus 20 prospektiven Kohorten des *National Cancer Institute Cohort Consortium* konnte eine protektive Rolle für höhere Konzentrationen von Vitamin B6 und Folat zeigen, allerdings waren diese Effekte nicht in allen Kohorten zu finden und meist relativ gering (Fanidi et al. 2018).

5.5 Veranlagung und genetische Suszeptibilität

Nur etwa 10 bis 20 % der Raucher entwickeln einen Lungenkrebs, daher spielen wahrscheinlich auch genetische Faktoren eine Rolle (Kanwal et al. 2017). Diese umfassen neben einer Veranlagung für Krebs auch Nikotinabhängigkeit und die Verstoffwechs-

lung von Inhaltsstoffen in Tabakprodukten. Unter etwa 45 000 skandinavischen Zwillingen war das Lungenkrebsrisiko 7- bis 8-fach erhöht (Lichtenstein et al. 2000). Weiterhin war in der schwedischen *Family-Cancer Database* das Lungenkrebsrisiko der Kinder von Lungenkrebspatienten erhöht (Li u. Hemminki 2004, Hemminki u. Li 2005). Zur Abgrenzung der Rolle der Tabakabhängigkeit sind Studien unter Nierauchern von Interesse. Auch hier fand sich ein erhöhtes Erkrankungsrisiko unter Verwandten von Lungenkrebspatienten (Lin et al. 2015).

Seit 2008 sind eine Vielzahl genomweiter genetischer Analysen durchgeführt worden, die bislang wahrscheinlich bereits die wichtigsten Loci identifiziert haben, die mit Lungenkrebs assoziiert sein könnten (Bossé u. Amos 2017). In Personen aus Europa oder von europäischer Abstammung wurden etwa 45 Kandidatenregionen gefunden. Anders als beim Brustkrebs gibt es für Lungenkrebs jedoch keine Hinweise auf penetrante Gene mit einem sehr hohen Risiko, die präventiv in Risikopersonen untersucht werden können. Umfangreiche Auswertungen wurden beispielsweise im Rahmen großer Studien wie EPIC oder des *International Lung Cancer Consortium* durchgeführt und auch im Kontext von Einflussfaktoren interpretiert (Gorban' et al. 1992, Timofeeva et al. 2009, 2010, 2011, Truong et al. 2010a, 2010b, Bakanova et al. 2013, McKay et al. 2017, Theodoratou et al. 2017). Eine Untersuchung von „Lungenkrebs-Familien“ fand Kandidatenregionen, für die auch somatische Veränderungen bekannt sind (Musolf et al. 2017). Insbesondere können Keimbahnmutationen in Schlüsselgenen wie *TERT*, *EGFR* oder *HER2* mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko der entsprechenden Subtypen des Lungentumors wie dem AdenoCa assoziiert sein (Brenner et al. 2015, McKay et al. 2017).

Cytochrom P450 2A6 ist ein polymorphes Enzym im Nikotinstoffwechsel. In drei finnischen Studien, darunter die FinTwin-Kohorte, gab es Hinweise auf eine Assoziation von CYP2A6-Varianten mit der Nikotinmetabolisierung (Loukola et al. 2015). In einer genesteten Fall-Kontroll-Studie der Shanghai-Kohorte wurden drei Stufen von „Metabolisierern“ anhand von CYP2A6-Varianten definiert und mit dem Lungenkrebsrisiko assoziiert (Yuan et al. 2016). Schlechte Metabolisierung war zwar mit einem geringeren Risiko verbunden, das jedoch nach Adjustierung für den Tabakkonsum nicht mehr signifikant war. Bei diesen Studien mit genetischen Varianten im Stoffwechsel sind die Komplexität des Metabolis-

mus, die Vielzahl der Polymorphismen der Enzyme und große ethnische Unterschiede in den Allelfrequenzen zu beachten (Garte et al. 2001).

6 Zusammenfassung

Seit dem 2. Weltkrieg hat sich das Lungenkarzinom weltweit zur häufigsten Krebstodesursache bei Männern entwickelt, und für Frauen zeichnet sich ein ähnlicher Trend ab. Während in Deutschland bei Männern die Lungenkrebsinzidenz mit rund 35 000 Neuerkrankungen pro Jahr auf sehr hohem Niveau liegt, mit leicht fallender Tendenz seit den 1980er Jahren, steigt die Inzidenz bei Frauen (derzeit mehr als 19 000 Neuerkrankungen pro Jahr) weiter an. In Europa haben nur 2–3 % der männlichen Lungenkrebspatienten nie geraucht, wobei Rauchen für rund 90 % aller Lungenkrebserkrankungen verantwortlich ist. Im Mittel beträgt das relative Lungenkrebsrisiko durch Rauchen im Vergleich zu Nierauchern bei Männern 23,6 und bei Frauen 7,8. Bei Männern, die stark geraucht haben, kann das Risiko für das Plattenepithelkarzinom und das kleinzellige Karzinom mehr als 100-fach erhöht sein. Es zeichnet sich weltweit ein Anstieg des Adenokarzinoms ab, die relativ häufiger bei Frauen und, wenn auch insgesamt sehr selten, bei Nierauchern auftreten. Auch zahlreiche Noxen in der Arbeitswelt können bei chronisch hoher Exposition zu Lungenkrebs führen. Bekannte berufliche Karzinogene wie Asbest und Passivrauchen am Arbeitsplatz sind verboten, und Industriezweige mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko, wie Kokereien und der Uranerzbergbau, sind stark rückläufig oder eingestellt worden. Historische Risikofaktoren, wie Asbest oder Strahlenexposition im Uranerzbergbau, sind jedoch aufgrund der Latenzzeit auch heute noch die häufigsten Ursachen von beruflich bedingtem Lungenkrebs. Zum Schutz der Arbeitnehmer vor kreberzeugenden Stoffen wurde 2004 die „EU-Krebsrichtlinie“ 2004/37/EG verabschiedet, um durch Grenzwerte im Niedrigdosisbereich und geeignete Schutzmaßnahmen beruflich bedingte Krebsfälle weitestgehend vermeiden zu können. Herausforderungen für den Arbeitsschutz stellen dabei häufig vorkommende, nicht durch andere Stoffe substituierbare Expositionen, z. B. Quarzfeinstaub und Schweißrauch, dar. Passivrauchen, die Inhalation von Radon in geschlossenen Räumen und allgemeine Luftverunreinigungen erhöhen das relative Erkrankungsrisiko, im Mittel um den Faktor 1,1 bis höchstens 1,5, wobei die Zahl Exponierter aber erheblich höher ist als am Arbeits-

platz. Für viele Risikofaktoren ist es schwierig, den Effekt im Vergleich zum Rauchen, das meist nur durch Selbstangabe erhoben wird, zuverlässig abzugrenzen.

Da das Lungenkarzinom eine sehr komplexe Erkrankung ist, erfordern Diagnostik und Therapie ein nach Subtyp differenziertes Vorgehen. Dabei spielen molekulare Marker für die histologische Klassifikation und als therapeutische Angriffspunkte, insbesondere beim besser behandelbaren Adenokarzinom, eine zunehmende Rolle. Trotz erheblicher therapeutischer Fortschritte sind die Überlebenschancen immer noch sehr gering.

Die Mehrzahl aller Neuerkrankungen könnte jedoch durch eine konsequentere Bekämpfung des Rauchens vermieden werden. Bereits kurze Zeit nach Beendigung des Rauchens sinkt das Lungenkrebsrisiko, erreicht allerdings auch nach langer Zeit nicht das sehr geringe Lungenkrebsrisiko der Nieraucher.

Acknowledgements:

Das Kapitel basiert in Teilen auf der früheren Fassung des Kapitels V–1.3.4 Lungenkrebs von I. Brüske-Hohlfeld, H.E. Wichmann und N. Konietzko vom Mai 1995. Frau Stephanie Schneider vom Referat Statistik der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung hat freundlicherweise eine Tabelle der BK-Fälle mit Lungenkrebs nach Gefahrstoffen zusammengestellt. Herrn Dr. Klaus Kreywinkel, Leiter des Zentrums für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut, danken wir für seine Unterstützung, insbesondere für die Bereitsstellung von Überlebensraten. Herr Dr. Georg Johnen, Leiter des Kompetenzzentrums Molekulare Medizin am Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IPA) hat eine sorgfältige Lesung des Manuskripts vorgenommen, insbesondere zur Pathogenese von Lungenkrebs. Herrn Dr. Dirk Pallapies, IPA, danken wir für die Prüfung des Abschnitts über die Regulation der Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen, und Herrn Dr. Thorsten Wiethage, ebenfalls IPA, für die Bereitsstellung von Informationen über das Früherkennungsprogramm der DGUV für ehemals gegenüber Asbest exponierte Arbeitnehmer.

7 Literatur

Aberle DR, Adams AM, Berg CD et al. (2011). Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 365(5): 395–409

- Aberle DR, Berg CD, Black WC et al. (2011). The National Lung Screening Trial: Overview and study design. *Radiology* 258(1): 243–253
- Aberle DR, Abtin F, Brown K (2013). Computed tomography screening for lung cancer: Has it finally arrived? Implications of the national lung screening trial. *J Clin Oncol* 31(8): 1002–1008
- Aberle DR, DeMello S, Berg CD et al. (2013). Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med* 369(10): 920–931
- Agricola G (1928). *De Re Metallica*: Deutsche Übersetzung von Schiffner, C. Berlin: VDI-Verlag
- Akincilar SC, Unal B, Tergaonkar V (2016). Reactivation of telomerase in cancer. *Cell Mol Life Sci* 73(8): 1659–1670
- Albert RE, Pasternack BS, Shore RE et al. (1975). Mortality patterns among workers exposed to chloromethyl ethers – a preliminary report. *Environ Health Perspect* 11: 209–214
- Albert RE, Pasternack BS, Shore RE et al. (1979). Identification of occupational settings with very high risks of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 63(6): 1289–1290
- Alden RS, Mandrekar SJ, Oxnard GR (2015). Designing a definitive trial for adjuvant targeted therapy in genotype defined lung cancer: The AL-CHEMIST trials. *Chin Clin Oncol* 4(3): 37
- Attfield MD, Schleiff PL, Lubin JH et al. (2012). The Diesel Exhaust in Miners study: A cohort mortality study with emphasis on lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 104(11): 869–883
- Bakanova ML, Minina VI, Savchenko IA et al. (2013). Association of the polymorphism of dna repair genes with chromosomal aberrations in lung cancer patients. *Mol Gen Mikrobiol Virusol* (4): 3–6
- Baltar VT, Xun WW, Chuang S-C et al. (2011). Smoking, secondhand smoke, and cotinine levels in a subset of EPIC cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20(5): 869–875
- BAuA (Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin). Dokumente zu den einzelnen Berufskrankheiten. Available from: URL: <https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/Merkblaetter.html> (accessed 3 May 2018)
- BAuA (Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin) Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS). Bekanntmachungen des BMAS zu Beurteilungsmaßstäben. Available from: URL: <https://www.baua.de/DE/Aufgaben/Geschaeftsfuehrung-von-Ausschuessen/AGS/Beurteilungsmaasstaebe.html> (accessed 6 Jun 2018)
- BAuA (Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin). Berufskrankheiten – Merkblatt 4112: Merkblatt zur Berufskrankheit Nr. 4112 „Lungenkrebs durch die Einwirkung von kristallinem Siliziumdioxid (SiO₂) bei nachgewiesener Quarzstaublungenerkrankung (Silikose oder Silikotuberkulose)*“. Available from: URL: <https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-4112.html> (accessed 6 Jun 2018)
- BAuA (Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin) (2012a). Berufskrankheiten – Merkblatt-4104. Available from: URL: <https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-4104.html> (accessed 3 May 2018)
- BAuA (Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin) (2012b). Berufskrankheiten – Merkblatt-4109. Available from: URL: <https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-4109.html> (accessed 3 May 2018)
- BAuA (Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin) (2012c). Berufskrankheiten – Merkblatt-4110. Available from: URL: <https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-4110.html> (accessed 3 May 2018)
- BAuA (Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin) Technischer Arbeitsschutz (inkl. Technische Regeln). TRGS 910 Risikobezogenes Maßnahmenkonzept für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen. Available from: URL: <https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/TRGS-910.html> (accessed 26 Apr 2018)
- Bauer H-D, Dahmann D, Otten B et al. (2004). Entwicklung einer Job-Exposure Matrix (JEM) für staubbedingte Belastungen des Atemtrakts in Betrieben der ehemaligen SAG/SDAG Wismut. *Kompass* 7/8: 1–13
- Becher H, Belau M, Winkler V et al. (2018). Estimating lung cancer mortality attributable to second hand smoke exposure in Germany. *Int J Public Health* 63(3): 367–375
- Becker N, Delorme S (2016). Voraussetzungen für ein erfolgreiches Lungenkrebscreeningprogramm. *Radiologe* 56(9): 786–792

- Becker N, Motsch E, Gross M-L et al. (2015). Randomized Study on Early Detection of Lung Cancer with MSCT in Germany: Results of the First 3 Years of Follow-up After Randomization. *J Thorac Oncol* 10(6): 890–896
- Behrens T, Kendzia B, Treppmann T et al. (2013). Lung cancer risk among bakers, pastry cooks and confectionary makers: The SYNERGY study. *Occup Environ Med* 70(11): 810–814
- Berg CD, Aberle DR, Wood DE. (2012). Lung cancer screening: Promise and pitfalls. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*: 450–457
- Beyersmann D, Hartwig A (2008). Carcinogenic metal compounds: recent insight into molecular and cellular mechanisms. *Arch Toxicol* 82(8): 493–512
- BfS (Bundesamt für Strahlenschutz) (2019). Radon-Handbuch. BfS Salzgitter. https://www.bfs.de/SharedDocs/Downloads/BfS/DE/broschueren/ion/radon-handbuch.pdf?__blob=publicationFile&v=9
- Biederer J, Beer M, Hirsch W et al. (2012). MRI of the lung (2/3). ... when ... how? *Insights Imaging* 3(4): 355–371
- Bigert C, Gustavsson P, Straif K et al. (2015). Lung cancer risk among cooks when accounting for tobacco smoking: A pooled analysis of case-control studies from Europe, Canada, New Zealand, and China. *J Occup Environ Med* 57(2): 202–209
- Birk T, Mundt KA, Dell LD et al. (2006). Lung cancer mortality in the German chromate industry, 1958 to 1998. *J Occup Environ Med* 48(4): 426–433
- Bjelke E (1975). Dietary vitamin A and human lung cancer. *Int J Cancer* 15(4): 561–565
- Black C, Bagust A, Boland A et al. (2006). The clinical effectiveness and cost-effectiveness of computed tomography screening for lung cancer: Systematic reviews. *Health Technol Assess* 10(3): iii–iv, ix–x, 1–90
- Blade LM, Yencken MS, Wallace ME et al. (2007). Hexavalent chromium exposures and exposure-control technologies in American enterprise: results of a NIOSH field research study. *J Occup Environ Hyg* 4(8): 596–618
- Blandin Knight S, Crosbie PA, Balata H et al. (2017). Progress and prospects of early detection in lung cancer. *Open Biol* 7(9)
- BMAS (Bundesministerium für Arbeit und Soziales). Berufskrankheiten-Liste, Merkblätter und wissenschaftliche Begründungen. Available from: URL: <http://www.bmas.de/DE/Themen/Soziale-Sicherung/Gesetzliche-Unfallversicherung/Liste-der-Berufskrankheiten.html> (accessed 6 Jun 2018)
- Bonberg N, Pesch B, Ulrich N et al. (2017). The distribution of blood concentrations of lead (Pb), cadmium (Cd), chromium (Cr), and manganese (Mn) in residents of the German Ruhr area and its potential association with occupational exposure in metal industry and/or other risk factors. *Int J Hyg Environ Health* 220(6): 998–1005
- Borok Z, Danto SI, Zabski SM et al. (1994). Defined medium for primary culture de novo of adult rat alveolar epithelial cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 30A(2): 99–104
- Bossé Y, Amos CI (2017). A decade of GWAS results in lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 27(4): 363–379
- Brabletz T, Kalluri R, Nieto MA et al. (2018). EMT in cancer. *Nat Rev Cancer* 18(2): 128–134
- Bradbury KE, Appleby PN, Key TJ (2014). Fruit, vegetable, and fiber intake in relation to cancer risk: Findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Clin Nutr* 100 (Suppl 1): 394S–398S
- Brenner DR, Amos CI, Brhane Y et al. (2015). Identification of lung cancer histology-specific variants applying Bayesian framework variant prioritization approaches within the TRICL and ILCCO consortia. *Carcinogenesis* 36(11): 1314–1326
- Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ et al. (2012). Previous lung diseases and lung cancer risk: A pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Am J Epidemiol* 176(7): 573–585
- Brenner DR, McLaughlin JR, Hung RJ (2011). Previous lung diseases and lung cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 6(3): e17479
- Brunekreef B, Beelen R, Hoek G et al. (2009). Effects of long-term exposure to traffic-related air pollution on respiratory and cardiovascular mortality in the Netherlands: The NLCS-AIR study. *Res Rep Health Eff Inst* (139): 5–71; discussion 73–89
- Brüske-Hohlfeld I, Wichmann HE, Konietzko N (1995). Lungenkrebs: Handbuch der Umweltmedizin, Kapitel V – 1.3.4, 6. Erg.-Lfg. 5/95. ecocom Verlag, Landsberg
- BfS (Bundesamt für Strahlenschutz). Röntgen-Röntgendiagnostik: Häufigkeit und Strahlenexposition. Available from: URL: <https://www.bfs.de/DE/themen/ion/anwendung-medizin/diagnostik/roentgen/haeufigkeit-exposition.html> (accessed 17 Apr 2018)
- Burri PH (1985). Morphology and respiratory function of the alveolar unit. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 76 (Suppl 1): 2–12
- Cancer Research UK (2018). Lung cancer survival statistics: Age-Standardised One-Year Net Survival, Adults (Aged 15–99), England and Wales, 1971–2011. Available from: URL: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/lung-cancer/survival#heading-Two> (accessed 26 Jun 2018)
- Celik I, Gallicchio L, Boyd K et al. (2008). Arsenic in drinking water and lung cancer: A systematic review. *Environ. Res* 108(1): 48–55
- Chalela R, Curull V, Enriquez C et al. (2017). Lung adenocarcinoma: From molecular basis to genome-guided therapy and immunotherapy. *J Thorac Dis* 9(7): 2142–2158
- Chang JS, Chen L-T, Shan Y-S et al. (2015). Comprehensive Analysis of the Incidence and Survival Patterns of Lung Cancer by Histologies, Including Rare Subtypes, in the Era of Molecular Medicine and Targeted Therapy: A Nation-Wide Cancer Registry-Based Study From Taiwan. *Medicine (Baltimore)* 94(24): e969
- Chansky K, Detterbeck FC, Nicholson AG et al. (2017). The IASLC Lung Cancer Staging Project: External Validation of the Revision of the TNM Stage Groupings in the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 12(7): 1109–1121
- Charloux A, Quoix E, Wolkov N et al. (1997). The increasing incidence of lung adenocarcinoma: reality or artefact? A review of the epidemiology of lung adenocarcinoma. *Int J Epidemiol* 26(1): 14–23
- Chen F, Jackson H, Bina WF (2009). Lung adenocarcinoma incidence rates and their relation to motor vehicle density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(3): 760–764
- Chen S, Chen J-Z, Zhang J-Q et al. (2016). Hypoxia induces TWIST-activated epithelial-mesenchymal transition and proliferation of pancreatic cancer cells in vitro and in nude mice. *Cancer Lett* 383(1): 73–84
- Chen Y, Peng Y, Fan S et al. (2018). A double dealing tale of p63: An oncogene or a tumor suppressor. *Cell Mol Life Sci* 75(6): 965–973
- Cherrie JW, Hutchings S, Gorman Ng M et al. (2017). Prioritising action on occupational carcinogens in Europe: A socioeconomic and health impact assessment. *Br J Cancer* 117(2): 274–281
- Church TR, Black WC, Aberle DR et al. (2013). Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med* 368(21): 1980–1991
- Clapp RW, Jacobs MM, Loechler EL (2008). Environmental and occupational causes of cancer: New evidence 2005–2007. *Rev Environ Health* 23(1): 1–37
- CLCPG und NGM (2013). A genomics-based classification of human lung tumors. *Sci Transl Med* 5(209): 209ra153
- Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC (1987). Diet and lung cancer. A review of the epidemiologic evidence in humans. *Arch Intern Med* 147(1): 157–160
- Collingwood KW, Pasternack BS, Shore RE (1987). An industry-wide study of respiratory cancer in chemical workers exposed to chloromethyl ethers. *J Natl Cancer Inst* 78(6): 1127–1136
- Consonni D, Matteis S de, Pesatori AC et al. (2015). Lung cancer risk among bricklayers in a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer* 136(2): 360–371
- Conte A, Sigismund S (2016). Chapter Six – The Ubiquitin Network in the Control of EGFR Endocytosis and Signaling. *Prog Mol Biol Transl Sci* 141: 225–276
- Corbet C (2017). Stem Cell Metabolism in Cancer and Healthy Tissues: Pyruvate in the Limelight. *Front Pharmacol* 8: 958
- Crump C, Crump K, Hack E et al. (2003). Dose-response and risk assessment of airborne hexavalent chromium and lung cancer mortality. *Risk Anal* 23(6): 1147–1163
- Dahmann D, Taeger D, Kappler M et al. (2008). Assessment of exposure in epidemiological studies: the example of silica dust. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 18(5): 452–461
- Daniel VC, Peacock CD, Watkins DN (2006). Developmental signalling pathways in lung cancer. *Respirology* 11(3): 234–240

- Daniely Y, Liao G, Dixon D et al. (2004). Critical role of p63 in the development of a normal esophageal and tracheobronchial epithelium. *Am J Physiol Cell Physiol* 287(1): C171–181
- Darby S, Hill D, Auvinen A et al. (2005). Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *British Medical Journal* 330(7485): 223–226. Available from: URL: ISI:000226779400017
- Dauphiné DC, Smith AH, Yuan Y et al. (2013). Case-control study of arsenic in drinking water and lung cancer in California and Nevada. *Int J Environ Res Public Health* 10(8): 3310–3324
- Denholm R, Schüz J, Straif K et al. (2014). Is previous respiratory disease a risk factor for lung cancer? *Am J Respir Crit Care Med* 190(5): 549–559
- Desai TJ, Brownfield DG, Krasnow MA (2014). Alveolar progenitor and stem cells in lung development, renewal and cancer. *Nature* 507(7491): 190–194
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (2018). Aufstellung von MAK-Werten. Available from: URL: http://www.dfg.de/dfg_profil/gremien/senat/arbeitsstoffe/aufbau_kommission/arbeitsgruppen/aufstellung_mak_werte/index.html (accessed 3 May 2018)
- DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum) (2015). Tabakatlas Deutschland 2015: Neue Daten, neue Fakten. Available from: URL: <https://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2015/dkfz-pm-15-49-Tabakatlas-Deutschland-2015-Neue-Daten-neue-Fakten.php> (accessed 17 Apr 2018)
- DGUV (Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung) (2017). Geschäfts- und Rechnungsergebnisse. DGUV Referat Statistik; erstellt am 06.12.2017
- DGUV (Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung) (2018). Zahlen und Fakten – BK-Geschehen. Available from: URL: <http://www.dguv.de/de/zahlen-fakten/bk-geschehen/index.jsp> (accessed 26 Apr 2018)
- Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP et al. (2005). International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer* 117(2): 294–299
- Doll R, Hill AB (1950). Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *Br Med J* 2(4682): 739–748
- Doll R, Peto R (1981). The causes of cancer: Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 66(6): 1191–1308
- Doll R, Peto R, Boreham J et al. (2005). Mortality from cancer in relation to smoking: 50 years observations on British doctors. *Br J Cancer* 92(3): 426–429
- Doll R, Vessey MP, Beasley RW et al. (1972). Mortality of gasworkers – final report of a prospective study. *Br J Ind Med* 29(4): 394–406
- DRG (Deutsche Röntgengesellschaft) (2017). Protokollempfehlungen der AG DRauE zur Durchführung von Low-Dose-Volumen-HRCT-Untersuchungen der Lunge. *Fortschr Röntgenstr* 189: 553–575
- Edwards BK, Noone A-M, Mariotto AB et al. (2014). Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975–2010, featuring prevalence of comorbidity and impact on survival among persons with lung, colorectal, breast, or prostate cancer. *Cancer* 120(9): 1290–1314
- Ellingsen DG, Fladseth G, Daae HL et al. (2006). Airborne exposure and biological monitoring of bar and restaurant workers before and after the introduction of a smoking ban. *J Environ Monit* 8(3): 362–368
- Enterline PE, Henderson VL, Marsh GM (1987). Exposure to arsenic and respiratory cancer. A reanalysis. *Am J Epidemiol* 125(6): 929–938
- Enterline PE, Marsh GM (1982). Cancer among workers exposed to arsenic and other substances in a copper smelter. *Am J Epidemiol* 116(6): 895–911
- Erren TC, Glende CB, Morfeld P et al. (2009). Is exposure to silica associated with lung cancer in the absence of silicosis? A meta-analytical approach to an important public health question. *Int Arch Occup Environ Health* 82(8): 997–1004
- Erren TC, Morfeld P, Glende CB et al. (2007). Silica and lung cancer. *Epidemiology* 18(4): 521; author reply 521–522
- European Commission (2018). EUR-Lex – 32004L0037R(01). EN – EUR-Lex. Available from: URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX%3A32004L0037R%2801%29> (accessed 26 Apr 2018)
- European Committee for Standardization (1993). Workplace atmospheres – Size fraction definitions for measurement of airborne particles: European Standard EN 481. London, UK
- European Union (2013). Richtlinie 2013/59/Euratom: Richtlinie zur Festlegung grundlegender Sicherheitsnormen für den Schutz einer Exposition gegenüber ionisierender Strahlung. Available from: URL: <https://eurlex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX%3A32013L0059> (accessed 6 Jun 2018)
- Eurostat (2013). Revision of the European Standard Population – Report of Eurostat’s task force – 2013 edition. Available from: URL: <http://ec.europa.eu/eurostat/de/web/products-manuals-and-guidelines/-/KS-RA-13-028> (accessed 26 Apr 2018)
- Fabrikant JI (1990). Radon and lung cancer: The BEIR IV Report. *Health Phys* 59(1): 89–97
- Facucho-Oliveira JM, St John JC (2009). The relationship between pluripotency and mitochondrial DNA proliferation during early embryo development and embryonic stem cell differentiation. *Stem Cell Rev* 5(2): 140–158
- Fanidi A, Muller DC, Yuan J-M et al. (2018). Circulating Folate, Vitamin B6, and Methionine in Relation to Lung Cancer Risk in the Lung Cancer Cohort Consortium (LC3). *J Natl Cancer Inst* 110(1)
- Ferone G, Song J-Y, Sutherland KD et al. (2016). SOX2 Is the Determining Oncogenic Switch in Promoting Lung Squamous Cell Carcinoma from Different Cells of Origin. *Cancer Cell* 30(4): 519–532
- Ferrante D, Chellini E, Merler E et al. (2017). Italian pool of asbestos workers cohorts: Mortality trends of asbestos-related neoplasms after long time since first exposure. *Occup Environ Med* 74(12): 887–898
- Ferreccio C, Yuan Y, Calle J et al. (2013). Arsenic, tobacco smoke, and occupation: Associations of multiple agents with lung and bladder cancer. *Epidemiology* 24(6): 898–905
- Field JK (2014). Perspective: The screening imperative. *Nature* 513(7517): S7
- Fisher MA, Taylor GW, Shelton BJ et al. (2007). Sociodemographic characteristics and diabetes predict invalid self-reported non-smoking in a population-based study of U.S. adults. *BMC Public Health* 7: 33
- Flynn MR, Susi P (2010). Manganese, iron, and total particulate exposures to welders. *J Occup Environ Hyg* 7: 115–126. Available from: URL: <http://dx.doi.org/10.1080/15459620903454600>
- Fouad YA, Aanei C (2017). Revisiting the hallmarks of cancer. *Am J Cancer Res* 7(5): 1016–1036
- Frank AL, Joshi TK (2014). The global spread of asbestos. *Ann Glob Health* 80(4): 257–262
- Franks TJ, Colby TV, Travis WD et al. (2008). Resident cellular components of the human lung: Current knowledge and goals for research on cell phenotyping and function. *Proc Am Thorac Soc* 5(7): 763–766
- Franovic A, Gunaratnam L, Smith K et al. (2007). Translational up-regulation of the EGFR by tumor hypoxia provides a nonmutational explanation for its overexpression in human cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(32): 13092–13097
- Freedman ND, Leitzmann MF, Hollenbeck AR et al. (2008). Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer in men and women: analysis of a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 9(7): 649–656
- Gamble JF, Nicolich MJ, Boffetta P (2012). Lung cancer and diesel exhaust: An updated critical review of the occupational epidemiology literature. *Crit Rev Toxicol* 42(7): 549–598
- Garshick E, Laden F, Hart JE et al. (2012). Lung cancer and elemental carbon exposure in trucking industry workers. *Environ Health Perspect* 120(9): 1301–1306
- Garte S, Gaspari L, Alexandrie AK et al. (2001). Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10(12): 1239–1248
- Gazdar AF (2018). Morphologic and other forms of heterogeneity in small cell lung cancer: What can we learn from them? *J Thorac Oncol* 13(2): 148–150
- Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD (2017). Small-cell lung cancer: What we know, what we need to know and the path forward. *Nat Rev Cancer* 17(12): 725–737
- Gehr P, Bachofen M, Weibel ER (1978). The normal human lung: Ultrastructure and morphometric estimation of diffusion capacity. *Respir Physiol* 32(2): 121–140
- Gerin M, Fletcher AC, Gray C et al. (1993). Development and use of a welding process exposure matrix in a historical prospective study of lung cancer risk in European welders. *Int J Epidemiol* 22 (Suppl 2): 22–28
- Giangreco A, Groot KR, Janes SM (2007). Lung cancer and lung stem cells: strange bedfellows? *Am J Respir Crit Care Med* 175(6): 547–553
- Gibb HJ, Lees PS, Pinsky PF et al. (2000). Lung cancer among workers in chromium chemical production. *Am J Ind Med* 38(2): 115–126

- Girard N, Sima CS, Jackman DM et al. (2012). Nomogram to predict the presence of EGFR activating mutation in lung adenocarcinoma. *Eur Respir J* 39(2): 366–372
- GMBL. (Gemeinsames Ministerialblatt). Available from: URL: <http://www.gmbL-online.de/> (accessed 26 Apr 2018)
- Goldbohm RA, Tielemans EL, Heederik D et al. (2006). Risk estimation for carcinogens based on epidemiological data: a structured approach, illustrated by an example on chromium. *Regul Toxicol Pharmacol* 44(3): 294–310
- GORBAN' LN, KRASIUK EP, LUKIANOVA IP et al. (1992). The content of manganese in the hair as a test of exposure in welders. *Lik Sprava* (5): 85–88
- Govindan R, Mandrekar SJ, Gerber DE et al. (2015). ALCHEMIST Trials: A Golden Opportunity to Transform Outcomes in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 21(24): 5439–5444
- Graham NA, Minasyan A, Lomova A et al. (2017). Recurrent patterns of DNA copy number alterations in tumors reflect metabolic selection pressures. *Mol Syst Biol* 13(2): 914
- Gredner T, Behrens G, Stock C et al. (2018). Krebs durch Infektionen und ausgewählte Umweltfaktoren. *Dtsch Arztebl* 115 (35–36): 586–593
- Grimsrud TK (2016). Persönliche Mitteilung
- Grimsrud TK, Andersen A (2010). Evidence of carcinogenicity in humans of water-soluble nickel salts. *J Occup Med Toxicol* 5: 7
- Grimsrud TK, Andersen A (2012). Unrecognized risks of nickel-related respiratory cancer among Canadian electrolysis workers. *Scand J Work Environ Health* 38(6): 503–515
- Grimsrud TK, Berge SR, Haldorsen T et al. (2002). Exposure to different forms of nickel and risk of lung cancer. *Am J Epidemiol* 156(12): 1123–1132
- Grimsrud TK, Berge SR, Haldorsen T et al. (2005). Can lung cancer risk among nickel refinery workers be explained by occupational exposures other than nickel? *Epidemiology* 16(2): 146–154
- Grimsrud TK, Berge SR, Martinsen JI et al. (2003). Lung cancer incidence among Norwegian nickel-refinery workers 1953–2000. *J Environ Monit* 5(2): 190–197
- Grimsrud TK, Berge SR, Resmann F et al. (2000). Assessment of historical exposures in a nickel refinery in Norway. *Scand J Work Environ Health* 26(4): 338–345
- Grimsrud TK, Peto J (2006). Persisting risk of nickel related lung cancer and nasal cancer among Clydach refiners. *Occup Environ Med* 63(5): 365–366
- Guha N, Loomis D, Guyton KZ et al. (2017). Carcinogenicity of welding, molybdenum trioxide, and indium tin oxide. *Lancet Oncol* 18(5): 581–582
- Gupta A, Majumder K, Arora N et al. (2016). Premorbid body mass index and mortality in patients with lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 102: 49–59
- GVS (Gesundheitsvorsorge der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) (2018). Erweitertes Vorsorgeangebot zur Früherkennung von Lungenkrebs. Available from: URL: <https://gvs.bgetem.de/erweitertes-vorsorgeangebot-zur-frueherkennung-von-lungenkrebs> (accessed 17 Apr 2018)
- Haldorsen T, Martinsen JI, Kjørheim K et al. (2017). Adjustment for tobacco smoking and alcohol consumption by simultaneous analysis of several types of cancer. *Cancer Causes Control* 28(2): 155–165
- Hammond EC, Garfinkel L (1980). General air pollution and cancer in the United States. *Prev Med* 9(2): 206–211
- Hamra GB, Guha N, Cohen A et al. (2014). Outdoor particulate matter exposure and lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 122(9): 906–911
- Hanahan D, Weinberg RA (2000). The hallmarks of cancer. *Cell* 100(1): 57–70
- Hanahan D, Weinberg RA (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 144(5): 646–674
- Hansen MS, Licaj I, Braaten T et al. (2017). Sex Differences in Risk of Smoking-Associated Lung Cancer: Results From a Cohort of 600,000 Norwegians. *Am J Epidemiol* 187(5): 971–981
- Harris AL (2002). Hypoxia – a key regulatory factor in tumour growth. *Nat Rev Cancer* 2(1): 38–47
- Harris JE, Thun MJ, Mondul AM et al. (2004). Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982–8. *BMJ* 328(7431): 72
- Härtig F, Hesse W (1879). Der Lungenkrebs, die Bergkrankheit in den Schneeberger Gruben. *Vjschr gerichtl Med* 1879(30): 296–309. Available from: URL: <https://www.industrydocumentslibrary.ucsf.edu/tobacco/docs/#id=nqlk0090> (accessed 26 Apr 2018)
- Hemminki K, Li X (2005). Familial risk for lung cancer by histology and age of onset: Evidence for recessive inheritance. *Exp Lung Res* 31(2): 205–215
- Herder GJM, Kramer H, Hoekstra OS et al. (2006). Traditional versus up-front 18F fluorodeoxyglucose-positron emission tomography staging of non-small-cell lung cancer: A Dutch cooperative randomized study. *J Clin Oncol* 24(12): 1800–1806
- Heuvelmans MA, Vliegthart R, Koning HJd et al. (2017). Quantification of growth patterns of screen-detected lung cancers: The NELSON study. *Lung Cancer* 108: 48–54
- Heuvelmans MA, Walter JE, Peters RB et al. (2017). Relationship between nodule count and lung cancer probability in baseline CT lung cancer screening: The NELSON study. *Lung Cancer* 113: 45–50
- Hirayama T (1985). A large scale cohort study on cancer risks by diet—with special reference to the risk reducing effects of green-yellow vegetable consumption. *Int Symp Princess Takamatsu Cancer Res Fund* 16: 41–53
- Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL et al. (2017). Lung cancer: Current therapies and new targeted treatments. *Lancet* 389(10066): 299–311
- Hoffmann D, Hoffmann I (1997). The changing cigarette, 1950–1995. *J Toxicol Environ Health* 50(4): 307–64
- Hofman P (2017a). Liquid biopsy and therapeutic targets: Present and Future Issues in Thoracic Oncology. *Cancers (Basel)* 9(11)
- Hofman P (2017b). Liquid biopsy for early detection of lung cancer. *Curr Opin Oncol* 29(1): 73–78
- Hovanec J, Siemiatycki J, Conway DI et al. (2018). Lung cancer and socioeconomic status in a pooled analysis of case-control studies. *PLoS One* 13(2): e0192999
- Hovanec J, Weiss T, Koch HM et al. (2019). Smoking and urinary cotinine by socioeconomic status in the Heinz Nixdorf Recall Study. *J Epidemiol Community Health* 73: 489–495
- Hsia CCW, Schmitz A, Lambert M et al. (2013). Evolution of air breathing: Oxygen homeostasis and the transitions from water to land and sky. *Compr Physiol* 3(2): 849–915
- Hsu L-H, Chu N-M, Kao S-H (2017). Estrogen, Estrogen Receptor and Lung Cancer. *Int J Mol Sci* 18(8)
- Humble CG, Samet JM, Pathak DR (1987). Marriage to a smoker and lung cancer risk. *Am J Public Health* 77(5): 598–602
- Hunter N, Muirhead CR, Tomasek L et al. (2013). Joint analysis of three European nested case-control studies of lung cancer among radon exposed miners: Exposure restricted to below 300 WLM. *Health Phys* 104(3): 282–292
- Hyde DM, Tyler NK, Putney LF et al. (2004). Total number and mean size of alveoli in mammalian lung estimated using fractionator sampling and unbiased estimates of the Euler characteristic of alveolar openings. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 277(1): 216–226
- IARC (International Agency for Research on Cancer). EPIC study. Available from: URL: <http://www.iarc.fr/en/research-groups/index.php> (accessed 3 May 2018)
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2004). Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks of chemicals to humans (83): 1–1470
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2010). IARC: Some non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons and some related exposures. Available from: URL: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol92/> (accessed 26 Apr 2018)
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2012a). Arsenic, metals, fibres and dusts: Volume 100C. Available from: URL: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/index.php> (accessed 26 Apr 2018)
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2012b). Asbestos (chrysotile, amosite, crocidolite, tremolite, actinolite and anthophyllite): Volume 100C. Available from: URL: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/100C-06-Index-tables.php> (accessed 26 Apr 2018)
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2012c). Chemical agents and related occupations. Available from: URL: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/index.php> (accessed 6 Jun 2018)

- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2012d). Diesel and gasoline engine exhausts and some nitroarenes. Available from: URL: <https://www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/2012/mono105-info.php> (accessed 26 Apr 2018)
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2012e). IARC: Nickel and nickel compounds. Available from: URL: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/100C-05-Index-tables.php> (accessed 26 Apr 2018)
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2016). Outdoor air pollution. Available from: URL: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol109/index.php> (accessed 6 Jun 2018)
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2017). Welding, indium tin oxide, molybdenum trioxide. Monogr Eval Carcinog Risks Hum. Volume 118. Lyon, France: IARC
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2018). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Available from: URL: <http://monographs.iarc.fr/> (accessed 17 Apr 2018)
- Itrich H, Bockhorn M, Klöse H et al. (2017). The Diagnosis and Treatment of Hemoptysis. *Dtsch Arztebl Int* 114(21): 371–381
- Jacobi W, Henrichs K, Barclay D (1992). Verursachungs-Wahrscheinlichkeit von Lungenkrebs durch die berufliche Strahlenexposition von Uran-Bergarbeitern der Wismut-AG. Institut für Strahlenschutz, Köln
- Jedrychowski W, Becher H, Wahrendorf J et al. (1990). A case-control study of lung cancer with special reference to the effect of air pollution in Poland. *J Epidemiol Community Health* 44(2): 114–120
- Jeremy George P, Banerjee AK, Read CA et al. (2007). Surveillance for the detection of early lung cancer in patients with bronchial dysplasia. *Thorax* 62(1): 43–50
- Jöckel KH, Ahrens W, Pohlabeln H et al. (1998). Lung cancer risk and welding: Results from a case-control study in Germany. *Am J Ind Med* 33(4): 313–320. Available from: URL: [URL: ISI:000072264900001](https://doi.org/10.1002/ajim.10001)
- Jöckel KH, Erbel R, Moebus S et al. (2015). Abschlussbericht zum Vorhaben „AeKo – Arbeitsmedizinische Forschung in epidemiologischen Kohortenstudien“: FP295
- Kachuri L, Harris MA, MacLeod JS et al. (2017). Cancer risks in a population-based study of 70,570 agricultural workers: Results from the Canadian census health and Environment cohort (CanCHEC). *BMC Cancer* 17(1): 343
- Kahn P (1993). A Grisly Archive of Key Cancer Data. *Science* 259(5094): 448–451. Available from: URL: [URL: ISI:A1993KJ07900011](https://doi.org/10.1126/science.11993KJ07900011)
- Kang HG, Kwon KH, Lee IW et al. (2013). Biochemically-verified smoking rate trends and factors associated with inaccurate self-reporting of smoking habits in Korean women. *Asian Pac. J. Cancer Prev* 14(11): 6807–6812
- Kanwal M, Ding X-J, Cao Y (2017). Familial risk for lung cancer. *Oncol Lett* 13(2): 535–542
- Kauermann G, Becher H, Maier V (2018). Exploring the statistical uncertainty in acceptable exposure limit values for hexavalent chromium exposure. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 28(1): 69–75
- Kazeroni EA, Armstrong MR, Amorosa JK et al. (2016). ACR CT Accreditation Program and the Lung Cancer Screening Program Designation. *J Am Coll Radiol* 13(2 Suppl): R30–34
- Keegan TJ, Farago ME, Thornton I et al. (2006). Dispersion of As and selected heavy metals around a coal-burning power station in central Slovakia. *Sci Total Environ* 358(1–3): 61–71
- Kendzia B, Behrens T, Jöckel K-H et al. (2013). Welding and lung cancer in a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 178(10):1513–1525
- Kendzia B, Pesch B, Koppisch D et al. (2017). Modelling of occupational exposure to inhalable nickel compounds. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 27(4): 427–33
- Kendzia B, Koppisch D, Van Gelder R et al. (2019). Modelling of exposure to respirable and inhalable welding fumes at German workplaces. *J Occup Environ Hyg* 9: 1–10
- Keyes WM, Mills AA (2006). p63: A new link between senescence and aging. *Cell Cycle* 5(3): 260–265
- Keyes WM, Pecoraro M, Aranda V et al. (2011). $\Delta Np63\alpha$ is an oncogene that targets chromatin remodeler Lsh to drive skin stem cell proliferation and tumorigenesis. *Cell Stem Cell* 8(2): 164–176
- Khalid U, Spiro A, Baldwin C et al. (2007). Symptoms and weight loss in patients with gastrointestinal and lung cancer at presentation. *Support Care Cancer* 15(1):39–46
- Kim C, Lee SM, Choe J et al. (2018). Volume doubling time of lung cancer detected in idiopathic interstitial pneumonia: Comparison with that in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Radiol* 28(4): 1402–1409
- Kim CFB, Jackson EL, Woolfenden AE et al. (2005). Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer. *Cell* 121(6): 823–835. Available from: URL: [URL: ISI:000230011200006](https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.05.016)
- Kim CH, Lee Y-CA, Hung RJ et al. (2014). Exposure to secondhand tobacco smoke and lung cancer by histological type: A pooled analysis of the International Lung Cancer Consortium (ILCCO). *Int J Cancer* 135(8): 1918–1930
- Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T et al. (2005). EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 352(8): 786–792
- Kramer BS, Crosswell JM (2009). Cancer screening: the clash of science and intuition. *Annu Rev Med* 60: 125–137
- Krause BJ, Beyer T, Bockisch A, Delbeke D, Kotzerke J, Minkov V, Reiser M, Willich N (2007). FDG-PET/CT in der Onkologie: Arbeitsausschuss Positronenemissionstomographie. Available from: URL: http://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/html/tumo_pet_ct.php?navId=53 (accessed 17 Apr 2018)
- Kreienbrock L, Kreuzer M, Gerken M et al. (2001). Case-control study on lung cancer and residential radon in western Germany. *Am J Epidemiol* 153(1): 42–52
- Kreuzer M, Deffner V, Schnelzer M, Fenske N (2021). Mortality in underground miners in a former uranium ore mine – results of a cohort study among former employees of Wismut AG in Saxony and Thuringia. *Dtsch Arztebl Int*; 118: 41–48
- Kreuzer M, Fenske N, Schnelzer M et al. (2015). Lung cancer risk at low radon exposure rates in German uranium miners. *Br J Cancer* 113(9): 1367–1369
- Kreuzer M, Heinrich J, Wölke G et al. (2003). Residential radon and risk of lung cancer in Eastern Germany. *Epidemiology* 14(5): 559–568
- Kreuzer M, Müller KM, Brachner A et al. (2000). Histopathologic findings of lung carcinoma in German uranium miners. *Cancer* 89(12): 2613–2621
- Kreuzer M, Schnelzer M, Tschense A, et al. (2010). Cohort profile: The German uranium miners cohort study (WISMUT cohort), 1946–2003. *Int J Epidemiol*; 39: 980–987
- Kreuzer M, Sobotzki C, Schnelzer M, et al. (2018). Factors modifying the radon-related lung cancer risk at low exposures and exposure rates among German uranium miners. *Radiat Res*; 189: 165–176
- Krewski D, Jerrett M, Burnett RT et al. (2009). Extended follow-up and spatial analysis of the American Cancer Society study linking particulate air pollution and mortality. *Res Rep Health Eff Inst* (140): 5–114; discussion 115–136
- Kreyberg L (1962). Histological lung cancer types. A morphological and biological correlation. *Acta Pathol Microbiol Scand Suppl* (Suppl 157): 1–92
- La Sainz de Maza D, Moratilla A, Aparicio V et al. (2017). Metabolic Reprogramming, Autophagy, and Reactive Oxygen Species Are Necessary for Primordial Germ Cell Reprogramming into Pluripotency. *Oxid Med Cell Longev* 2017: 4745252
- Lakshmanan I, Ponnusamy MP, Macha MA et al. (2015). Mucins in lung cancer: Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *J Thorac Oncol* 10(1): 19–27
- Lamouille S, Xu J, Derynck R (2014). Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol* 15(3): 178–196
- Lee-Feldstein A (1983). Arsenic and respiratory cancer in humans: Follow-up of copper smelter employees in Montana. *J Natl Cancer Inst* 70(4): 601–610
- Lee-Feldstein A (1986). Cumulative exposure to arsenic and its relationship to respiratory cancer among copper smelter employees. *J Occup Med* 28(4): 296–302
- Lee-Feldstein A (1989). A comparison of several measures of exposure to arsenic. Matched case-control study of copper smelter employees. *Am J Epidemiol* 129(1): 112–124
- Lehnert M, Pesch B, Lotz A et al. (2012). Exposure to inhalable, respirable, and ultrafine particles in welding fume. *Ann Occup Hyg* 56(5): 557–567
- Leitlinienprogramm Onkologie (2018). S3 Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Available from: URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/> (accessed 17 Apr 2018)

- Levi M, Dempsey DA, Benowitz NL et al. (2007a). Population pharmacokinetics of nicotine and its metabolites I. Model development. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn* 34(1): 5–21
- Levi M, Dempsey DA, Benowitz NL et al. (2007b). Prediction methods for nicotine clearance using cotinine and 3-hydroxy-cotinine spot saliva samples II. Model application. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn* 34(1): 23–34
- Levy B, Hu ZI, Cordova KN et al. (2016). Clinical utility of liquid diagnostic platforms in non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist* 21(9): 1121–1130
- Lewis DR, Check DP, Caporaso NE et al. (2014). US lung cancer trends by histologic type. *Cancer* 120(18): 2883–2892
- Leyn P de, Doooms C, Kuzdzal J et al. (2014). Preoperative mediastinal lymph node staging for non-small cell lung cancer: 2014 update of the 2007 ESTS guidelines. *Transl Lung Cancer Res* 3(4): 225–233
- Li Q, Liu F, Zhang Y et al. (2016). Association of SOX2 and Nestin DNA amplification and protein expression with clinical features and overall survival in non-small cell lung cancer: A systematic review and metaanalysis. *Oncotarget* 7(23): 34520–34531
- Li X, Hemminki K (2004). Inherited predisposition to early onset lung cancer according to histological type. *Int J Cancer* 112(3): 451–457
- Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK et al. (2000). Environmental and heritable factors in the causation of cancer – analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 343(2): 78–85
- Lin H, Huang Y-S, Yan H-H et al. (2015). A family history of cancer and lung cancer risk in never-smokers: A clinic-based case-control study. *Lung Cancer* 89(2): 94–98
- Lin RS, Plevritis SK (2012). Comparing the benefits of screening for breast cancer and lung cancer using a novel natural history model. *Cancer Causes Control* 23(1): 175–185
- López-Iglesias P, Alcaina Y, Tapia N et al. (2015). Hypoxia induces pluripotency in primordial germ cells by HIF1 α stabilization and Oct4 deregulation. *Antioxid Redox Signal* 22(3): 205–223
- Loukola A, Buchwald J, Gupta R et al. (2015). A Genome-Wide Association Study of a Biomarker of Nicotine Metabolism. *PLoS Genet* 11(9): e1005498
- Luippold RS, Mundt KA, Dell LD et al. (2005). Low-level hexavalent chromium exposure and rate of mortality among US chromate production employees. *J Occup Environ Med* 47(4): 381–385
- Lum JJ, Bui T, Gruber M et al. (2007). The transcription factor HIF-1 α plays a critical role in the growth factor-dependent regulation of both aerobic and anaerobic glycolysis. *Genes Dev* 21(9): 1037–1049
- Maclaren WM, Hurley JF (1987). Mortality of tar distillation workers. *Scand J Work Environ Health* 13(5): 404–411
- Maher KV, DeFonso LR (1987). Respiratory cancer among chloromethyl ether workers. *J Natl Cancer Inst* 78(5): 839–843
- Mani SA, Guo W, Liao MJ et al. (2008). The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell* 133(4): 704–715
- Mannetje A, Brennan P, Zaridze D et al. (2012). Welding and lung cancer in Central and Eastern Europe and the United Kingdom. *Am J Epidemiol* 175(7): 706–714
- Mannetje A, Steenland K, Checkoway H et al. (2002). Development of quantitative exposure data for a pooled exposure-response analysis of 10 silica cohorts. *Am J Ind Med* 42(2): 73–86
- Mannino DM, Ford E, Giovino GA et al. (1998). Lung cancer deaths in the United States from 1979 to 1992: An analysis using multiple-cause mortality data. *Int J Epidemiol* 27(2): 159–166
- Massaro GD, Mortola JP, Massaro D (1995). Sexual dimorphism in the architecture of the lung's gas-exchange region. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92(4): 1105–1107
- Matrat M, Guida F, Mattei F et al. (2016). Welding, a risk factor of lung cancer: The ICARE study. *Occup Environ Med* 73(4): 254–261
- McKay JD, Hung RJ, Han Y et al. (2017). Large-scale association analysis identifies new lung cancer susceptibility loci and heterogeneity in genetic susceptibility across histological subtypes. *Nat Genet* 49(7): 1126–1132
- Menzler S, Piller G, Gruson M et al. (2008). Population attributable fraction for lung cancer due to residential radon in Switzerland and Germany. *Health Phys* 95(2): 179–189
- Meza R, Meernik C, Jeon J et al. (2015). Lung cancer incidence trends by gender, race and histology in the United States, 1973–2010. *PLoS One* 10(3): e0121323
- Miguel MP de, Alcaina Y, La Maza DS de et al. (2015). Cell metabolism under microenvironmental low oxygen tension levels in stemness, proliferation and pluripotency. *Curr Mol Med* 15(4): 343–359
- Möhner M, Kersten N, Gellissen J (2013). Diesel motor exhaust and lung cancer mortality: Reanalysis of a cohort study in potash miners. *Eur J Epidemiol* 28(2): 159–168
- Möhner M, Wendt A (2017). A critical review of the relationship between occupational exposure to diesel emissions and lung cancer risk. *Crit Rev Toxicol* 47(3): 185–224
- Mons U, Gredner T, Behrens G et al. (2018). Krebs durch Rauchen und hohen Alkoholkonsum. *Dtsch Arztebl* 115 (35–36): 571–577
- Morani A, Barros RPA, Imamov O et al. (2006). Lung dysfunction causes systemic hypoxia in estrogen receptor beta knockout (ERbeta^{-/-}) mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(18): 7165–7169
- Musolf AM, Simpson CL, Andrade M de et al. (2017). Familial Lung Cancer: A Brief History from the Earliest Work to the Most Recent Studies. *Genes (Basel)* 8(1)
- Nabhan A, Brownfield DG, Harbury PB et al. (2018). Single-cell/Wnt signaling niches maintain stemness of alveolar type 2 cells. *Science* 359(6380): 1118–1123
- Nadkarni RR, Abed S, Draper JS (2017). Stem Cells in Pulmonary Disease and Regeneration. *Chest* 153(4): 994–1003
- Nakamura H, Saji H (2014). Worldwide trend of increasing primary adenocarcinoma of the lung. *Surg Today* 44(6): 1004–1012
- National Cancer Institutes (2018). World (WHO 2000–2025). Standard Populations. Available from: URL: <https://seer.cancer.gov/stdpopulations/world.who.html> (accessed 17 Apr 2018)
- Navarro S, Driscoll B (2017). Regeneration of the Aging Lung: A Mini-Review. *Gerontology* 63(3): 270–280
- Nawrot T, Plusquin M, Hogervorst J et al. (2006). Environmental exposure to cadmium and risk of cancer: A prospective population-based study. *Lancet Oncol* 7(2): 119–126
- Nawrot TS, Roels HA, Vangronsveld J et al. (2012). Cadmium from zinc smelter emission and variation in cancer incidence: The hierarchy of evidence. *Eur J Cancer Prev* 21(5): 497–498
- Negrao MV, Quek K, Zhang J et al. (2018). TRACERx: Tracking tumor evolution to impact the course of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 155(3): 1199–1202
- OSHA (U.S. Occupational Safety and Health Administration) (2006). Occupational exposure to hexavalent chromium. Final rule. *Federal Register* 71(39): 10099–10385
- Ochs M, Nyengaard JR, Jung A et al. (2004). The number of alveoli in the human lung. *Am J Respir Crit Care Med* 169(1): 120–124
- O'Flaherty L, Wikman H, Pantel K (2017). Biology and clinical significance of circulating tumor cell subpopulations in lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 6(4): 431–443
- Oksvold MP, Huitfeldt HS, Østvold AC et al. (2002). UV induces tyrosine kinase-independent internalisation and endosome arrest of the EGF receptor. *Journal of Cell Science* 115(Pt 4): 793–803
- Olsson A, Kromhout H, Agostini M et al. (2010). A case-control study of lung cancer nested in a cohort of European asphalt workers. *Environ. Health Perspect* 118(10): 1418–1424
- Olsson AC, Gustavsson P, Kromhout H et al. (2011). Exposure to diesel motor exhaust and lung cancer risk in a pooled analysis from case-control studies in Europe and Canada. *Am J Respir Crit Care Med* 183(7): 941–948
- Olsson AC, Vermeulen R, Schüz J et al. (2017). Exposure-Response Analyses of Asbestos and Lung Cancer Subtypes in a Pooled Analysis of Case-Control Studies. *Epidemiology* 28(2): 288–299
- Olsson AC, Xu Y, Schüz J et al. (2013). Lung cancer risk among hairdressers: A pooled analysis of case-control studies conducted between 1985 and 2010. *Am J Epidemiol* 178(9): 1355–1365
- Oudkerk M, Devaraj A, Vliethart R et al. (2017). European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol* 18(12): e754–e766
- Park RM, Bena JF, Stayner LT et al. (2004). Hexavalent chromium and lung cancer in the chromate industry: a quantitative risk assessment. *Risk Anal* 24(5): 1099–1108
- Park RM, Stayner LT (2006). A search for thresholds and other nonlinearities in the relationship between hexavalent chromium and lung cancer. *Risk Anal* 26(1):79–88

- Park RM, Stayner LT, Petersen MR et al. (2012). Cadmium and lung cancer mortality accounting for simultaneous arsenic exposure. *Occup Environ Med* 69(5): 303–309
- Parkin DM (2011). 2. Tobacco-attributable cancer burden in the UK in 2010. *Br J Cancer* 105 Suppl 2: S6–S13
- Pasternack BS, Shore RE, Albert RE (1977). Occupational exposure to chloromethyl ethers. A retrospective cohort mortality study (1948–1972). *J Occup Med* 19(11): 741–746
- Patel AV, Carter BD, Stevens VL et al. (2017). The relationship between physical activity, obesity, and lung cancer risk by smoking status in a large prospective cohort of US adults. *Cancer Causes Control* 28(12): 1357–1368
- Patz EF, Greco E, Gatsonis C et al. (2016). Lung cancer incidence and mortality in National Lung Screening Trial participants who underwent low-dose CT prevalence screening: A retrospective cohort analysis of a randomised, multicentre, diagnostic screening trial. *Lancet Oncol* 17(5): 590–599
- Patz EF, Pinsky P, Gatsonis C et al. (2014). Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med* 174(2): 269–274
- Pedersen JH (2018). Lung cancer screening: National consensus is an important step toward implementation. *Adv Respir Med* 86(1): 1–2
- Pedersen JH, Rzyman W, Veronesi G et al. (2017). Recommendations from the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) regarding computed tomography screening for lung cancer in Europe. *Eur J Cardiothorac Surg* 51(3): 411–420
- Peng J, Meireles SI, Xu X et al. (2017). Estrogen metabolism in the human lung: Impact of tumorigenesis, smoke, sex and race/ethnicity. *Oncotarget* 8(63): 106778–106789
- Peng K, Dai Q, Wei J et al. (2016). Stress-induced endocytosis and degradation of epidermal growth factor receptor are two independent processes. *Cancer Cell Int* 16: 25
- Pesch B, Halekoh U, Ranft U et al. (1994). Gesamt mortalität. In Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes Nordrhein-Westfalen, editor. *Krebsatlas Nordrhein-Westfalen – Daten zur Krebssterblichkeit*. Düsseldorf, Germany
- Pesch B, Ranft U, Jakubis P et al. (2002). Environmental arsenic exposure from a coal-burning power plant as a potential risk factor for non-melanoma skin carcinoma: results from a case-control study in the district of Prievidza, Slovakia. *Am J Epidemiol* 155(9): 798–809
- Pesch B, Weiss T, Van Gelder R et al. (2009). Berufliche Chrom (VI)-Exposition und Lungenkrebsrisiko – Wissenschaftlicher Sachstand, neue epidemiologische Befunde, Verdopplungsrisiko und Dosis-Wirkungs-Beziehung. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 44(6): 336–344
- Pesch B, Spickenheuer A, Kendzia B et al. (2011). Urinary metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons in workers exposed to vapours and aerosols of bitumen. *Arch Toxicol* 85 (Suppl 1): S29–39
- Pesch B, Casjens S, Stricker I et al. (2012a). NOTCH1, HIF1A and other cancer-related proteins in lung tissue from uranium miners-variation by occupational exposure and subtype of lung cancer. *PLoS One* 7(9): e45305
- Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P et al. (2012b). Cigarette smoking and lung cancer-relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer* 131(5): 1210–1219
- Pesch B, Weiss T, Kendzia B et al. (2012c). Levels and predictors of airborne and internal exposure to manganese and iron among welders. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 22(3): 291–298
- Pesch B, Weiss T, Pallapies D et al. (2013). Re: Seidler A, Jähnichen S, Hegewald J et al. Systematic review and quantification of respiratory cancer risk for occupational exposure to hexavalent chromium. *Int Arch Occup Environ Health* 86(8): 957–960
- Pesch B, Kendzia B, Hauptmann K et al. (2015). Airborne exposure to inhalable hexavalent chromium in welders and other occupations: Estimates from the German MEGA database. *Int J Hyg Environ Health* 5(5): 500–506
- Pesch B, Lehnert M, Weiss T et al. (2018). Exposure to hexavalent chromium in welders: Results of the WELDOX II field study. *Ann Work Expo Health* 59(1 Pt 2): 467
- Pesch B, Kendzia B, Pohlabein H et al. (2019). Exposure to welding fume, hexavalent chromium or nickel and lung cancer in German men. *Am J Epidemiol* 188(11): 1984–1993
- Peters S, Vermeulen R, Olsson A et al. (2012). Development of an exposure measurement database on five lung carcinogens (ExpoSYN), for quantitative retrospective occupational exposure assessment. *Ann Occup Hyg* 56(1): 70–79
- Peters S, Vermeulen R, Portengen L et al. (2016). SYN-JEM: A quantitative job-exposure matrix for five lung carcinogens. *Ann Occup Hyg* 60(7): 795–811
- Petersen I (2011). The morphological and molecular diagnosis of lung cancer. *Dtsch Arztebl Int* 108(31–32): 525–531
- Pinilla-Macua I, Grassart A, Duvvuri U et al. (2017). EGF receptor signaling, phosphorylation, ubiquitylation and endocytosis in tumors in vivo. *Elife* 6
- Pinto SS, Henderson V, Enterline PE (1978). Mortality experience of arsenic-exposed workers. *Arch Environ Health* 33(6): 325–331
- Poinen-Rughooputh S, Rughooputh MS, Guo Y et al. (2016). Occupational exposure to silica dust and risk of lung cancer: An updated meta-analysis of epidemiological studies. *BMC Public Health* 16(1): 1137
- Proctor DM, Panko JP, Liebig EW et al. (2004). Estimating Historical Occupational Exposure to Airborne Hexavalent Chromium in a Chromate Production Plant: 1940–1972. *J Occup Environ Hyg* 1(11): 752–767
- Puderbach M, Hintze C, Ley S et al. (2007). MR imaging of the chest: A practical approach at 1.5T. *Eur J Radiol* 64(3): 345–355
- Pukkala E, Martinsen JI, Lyng E et al. (2009). Occupation and cancer – follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncol* 48(5): 646–790
- Qi Y, Wang W (2017). Clinical significance of circulating tumor cells in squamous cell lung cancer patients. *Cancer Biomark* 18(2): 161–167
- Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R et al. (2013). Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: Prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol* 14(9): 813–822
- Rami-Porta R, Asamura H, Travis WD et al. (2017). Lung cancer – major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 67(2): 138–155
- Ranft U, Miskovic P, Pesch B et al. (2003). Association between arsenic exposure from a coal-burning power plant and urinary arsenic concentrations in Prievidza District, Slovakia. *Environ Health Perspect* 111(7): 889–894
- Raulf-Heimsoth M, Angerer J, Pesch B et al. (2008). Biological monitoring as a useful tool for the detection of a coal-tar contamination in bitumen-exposed workers. *J Toxicol Environ Health A* 71(11–12): 746–750
- Raulf-Heimsoth M, Pesch B, Ruhl R et al. (2011). The Human Bitumen Study: executive summary. *Arch Toxicol* 85 (Suppl 1): 3–9
- Rawlins EL (2008). Lung epithelial progenitor cells: lessons from development. *Proc Am Thorac Soc* 5(6): 675–681
- Revannasiddaiah S, Thakur P, Bhardwaj B et al. (2014). Pulmonary adenocarcinoma: Implications of the recent advances in molecular biology, treatment and the IASLC/ATS/ERS classification. *J Thorac Dis* 6(Suppl 5): S502–525
- RKI (Robert Koch-Institut) (2016). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. RKI (Hrsg.). Berlin. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile (accessed 26 Jun 2018)
- Roskoski R (2014a). ErbB/HER protein-tyrosine kinases: Structures and small molecule inhibitors. *Pharmacol Res* 87: 42–59
- Roskoski R (2014b). The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer. *Pharmacol Res* 79: 34–74
- Saccomanno G, Archer VE, Saunders RP et al. (1964). Lung cancer of uranium miners. *Health Physics* 10(10): 1195–1201
- Sancho P, Barneda D, Heesch C (2016). Hallmarks of cancer stem cell metabolism. *Br J Cancer* 114(12): 1305–1312
- Schnelzer M, Dufey F, Grosche B et al. (2014). Berufliche Exposition und Mortalität in der deutschen Uranbergarbeiterkohorte. *ASU Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 49: 761–770
- Schreiber G, McCrory DC (2003). Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: Summary of published evidence. *Chest* 123(1 Suppl): 115S–128S
- Seidler A, Jähnichen S, Hegewald J et al. (2013). Systematic review and quantification of respiratory cancer risk for occupational exposure to hexavalent chromium. *Int Arch Occup Environ Health* 86(8): 943–955

- Serrano-Gomez SJ, Maziveyi M, Alahari SK (2016). Regulation of epithelial-mesenchymal transition through epigenetic and post-translational modifications. *Mol Cancer* 15: 18
- Sharma S, McMillan MT, Doucette A et al. (2017). Effect of Prophylactic Cranial Irradiation on Overall Survival in Metastatic Small-Cell Lung Cancer: A Propensity Score-Matched Analysis. *Clin Lung Cancer* 19(3): 260–269.e3
- Shriegman K, Kochupurakkal BS, Zwang Y et al. (2007). Defective ubiquitylation of EGFR mutants of lung cancer confers prolonged signaling. *Oncogene* 26(49): 6968–6978
- Siew SS, Kauppinen T, Kyyronen P et al. (2008). Exposure to iron and welding fumes and the risk of lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 34(6): 444–450
- Siew SS, Kauppinen T, Kyyronen P et al. (2010). Occupational Exposure to Iron and Welding Fumes and the Risk of Lung Cancer: A Whole-Population-Based Cohort Study in Finland. *Epidemiol Prev* 34(5–6): 70. Available from: URL: ISI:000285821300087
- Sigismund S, Avanzato D, Lanzetti L (2018). Emerging functions of the EGFR in cancer. *Mol Oncol* 12(1): 3–20
- Silverman DT (2018). Invited Commentary: Diesel Exhaust and Lung Cancer Aftermath of Becoming an IARC Group 1 Carcinogen. *Am J Epidemiol* 187(6): 1149–1152
- Silverman DT, Samanic CM, Lubin JH et al. (2012). The Diesel Exhaust in Miners study: A nested case-control study of lung cancer and diesel exhaust. *J Natl Cancer Inst* 104(11): 855–88
- Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL (1995). The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 152(1): 225–230
- Singh N, Aggarwal AN, Gupta D et al. (2011). Prevalence of low body mass index among newly diagnosed lung cancer patients in North India and its association with smoking status. *Thorac Cancer* 2(1): 27–31
- Sivulka DJ, Conard BR, Hall GW et al. (2007). Species-specific inhalable exposures in the nickel industry: a new approach for deriving inhalation occupational exposure limits. *Regul Toxicol Pharmacol* 48(1): 19–34
- Smith AH, Ercumen A, Yuan Y et al. (2009). Increased lung cancer risks are similar whether arsenic is ingested or inhaled. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 19(4): 343–348
- Smith RA, Andrews KS, Brooks D et al. (2017). Cancer screening in the United States, 2017: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 67(2): 100–121
- Sogl M, Taeger D, Pallapies D et al. (2012). Quantitative relationship between silica exposure and lung cancer mortality in German uranium miners, 1946–2003. *Br J Cancer* 107(7): 1188–1194
- Sorahan T (1987). Mortality from lung cancer among a cohort of nickel cadmium battery workers: 1946–84. *Br J Ind Med* 44(12): 803–809
- Sorahan T (2010). Cadmium, arsenic and lung cancer: The bigger picture. *Occup Med (Lond)* 60(3): 236
- Sorahan T, EsmenNA (2004). Lung cancer mortality in UK nickel-cadmium battery workers, 1947–2000. *Occup Environ Med* 61(2): 108–116
- Sorahan T, Lancashire R (1994). Lung cancer findings from the NIOSH study of United States cadmium recovery workers: A cautionary note. *Occupational and Environmental Medicine* 51(2): 139–140
- Sorahan T, Lancashire RJ (1997). Lung cancer mortality in a cohort of workers employed at a cadmium recovery plant in the United States: An analysis with detailed job histories. *Occupational and Environmental Medicine* 54(3): 194–201
- Sorahan T, Williams SP (2005). Mortality of workers at a nickel carbonyl refinery, 1958–2000. *Occup Environ Med* 62(2): 80–85
- Sorensen AR, Thulstrup AM, Hansen J et al. (2007). Risk of lung cancer according to mild steel and stainless steel welding. *Scand J Work Environ Health* 33(5): 379–386. Available from: URL: ISI:000250965100008
- Spiro SG, Gould MK, Colice GL (2007). Initial evaluation of the patient with lung cancer: Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 132(3 Suppl): 1495–1605
- Stang A, Pohlabein H, Muller KM et al. (2006). Diagnostic agreement in the histopathological evaluation of lung cancer tissue in a population-based case-control study. *Lung Cancer* 52(1): 29–36. Available from: URL: ISI:000236572800005
- Steenland K, Mannetje A, Boffetta P et al. (2001). Pooled exposure-response analyses and risk assessment for lung cancer in 10 cohorts of silica-exposed workers: an IARC multicentre study. *Cancer Causes Control* 12(9): 773–784
- Steinmaus C, Yuan Y, Kalman D et al. (2010). Individual differences in arsenic metabolism and lung cancer in a case-control study in Cordoba, Argentina. *Toxicol Appl Pharmacol* 247(2): 138–145
- Stellman SD, Muscat JE, Thompson S et al. (1997). Risk of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung in relation to lifetime filter cigarette smoking. *Cancer* 80(3): 382–388. Available from: URL: ISI:A1997XM25600005
- Stoy SP, Segal JP, Mueller J et al. (2018). Feasibility of Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration Cytology Specimens for Next Generation Sequencing in Non-small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 19(3): 230–238.e2
- SSK (Strahlenschutzkommission) (2006). Attributives Lungenkrebsrisiko durch Radon-Expositionen in Wohnungen.: Stellungnahme der SSK, verabschiedet in der 208. Sitzung der SSK am 11./12.6.2006
- SSK (Strahlenschutzkommission) (2008). Einfluss der natürlichen Strahlenexposition auf die Krebsentstehung
- StrlSchG (Strahlenschutzgesetz) (2017). Gesetz zum Schutz vor der schädlichen Wirkung ionisierender Strahlung vom 27. Juni 2017 https://www.bgb.de/xaver/bgb/text.xav?SID=xaver.component.Hitlist_0=bgb=%2F%2F%5B%40node_id%3D%27819779%27%5D=pdf=-2=1
- Sun S, Schiller JH, Gazdar AF (2007). Lung cancer in never smokers – a different disease. *Nat Rev Cancer* 7(10): 778–790
- Sutherland KD, Berns A (2010). Cell of origin of lung cancer. *Mol Oncol* 4(5): 397–403
- Symanski E, Chan W, Chang CC (2001). Mixed-effects models for the evaluation of long-term trends in exposure levels with an example from the nickel industry. *Ann Occup Hyg* 45(1): 71–81
- Taeger D, Fritsch A, Wiethege T et al. (2006). Role of exposure to radon and silicosis on the cell type of lung carcinoma in German uranium miners. *Cancer* 106(4): 881–889. Available from: URL: ISI:000235324400020
- Taeger D, Pesch B, Kendzia B et al. (2015). Lung cancer among coal miners, ore miners and quarrymen: Smoking-adjusted risk estimates from the synergy pooled analysis of case-control studies. *Scand J Work Environ Health* 41(5): 467–477
- Tan WL, Jain A, Takano A et al. (2016). Novel therapeutic targets on the horizon for lung cancer. *Lancet Oncol* 17(8): e347–e362
- Technischer Arbeitsschutz (inkl. Technische Regeln). TRGS 900 Arbeitsplatzgrenzwerte. Available from: URL: <https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/TRGS-900.html> (accessed 26 Apr 2018)
- Theodoratou E, Timofeeva M, Li X et al. (2017). Nature, Nurture, and Cancer Risks: Genetic and Nutritional Contributions to Cancer. *Annu Rev Nutr* 37: 293–320
- Timofeeva M, Kropp S, Sauter W et al. (2010). Genetic polymorphisms of MPO, GSTT1, GSTM1, GSTP1, EPHX1 and NQO1 as risk factors of early-onset lung cancer. *Int J Cancer* 127(7): 1547–1561
- Timofeeva MN, Kropp S, Sauter W et al. (2009). CYP450 polymorphisms as risk factors for early-onset lung cancer: Gender-specific differences. *Carcinogenesis* 30(7): 1161–1169
- Timofeeva MN, McKay JD, Smith GD et al. (2011). Genetic polymorphisms in 15q25 and 19q13 loci, cotinine levels, and risk of lung cancer in EPIC. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20(10): 2250–2261
- Tomaskova H, Jirak Z, Splichalova A et al. (2012). Cancer incidence in Czech black coal miners in association with coalworkers' pneumoconiosis. *Int J Occup Med Environ Health* 25(2): 137–144
- Tong B, Xu Y, Zhao J et al. (2017). Prognostic significance of circulating tumor cells in non-small cell lung cancer patients undergoing chemotherapy. *Oncotarget* 8(49): 86615–86624
- Travis WD (2012). Update on small cell carcinoma and its differentiation from squamous cell carcinoma and other non-small cell carcinomas. *Mod Pathol* 25 (Suppl 1): S18–30
- Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG et al. (2015). The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol* 10(9): 1243–1260
- Travis WD, Brambilla E, Noguchi M et al. (2013a). Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: Implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/

- European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med* 137(5): 668–684
- Travis WD, Brambilla E, Riely GJ (2013b). New pathologic classification of lung cancer: Relevance for clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol* 31(8): 992–1001
- Treskova M, Aumann I, Golpon H et al. (2017). Trade-off between benefits, harms and economic efficiency of low-dose CT lung cancer screening: A microsimulation analysis of nodule management strategies in a population-based setting. *BMC Med* 15(1): 162
- Trigos AS, Pearson RB, Papenfuss AT et al. (2017). Altered interactions between unicellular and multicellular genes drive hallmarks of transformation in a diverse range of solid tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114(24): 6406–6411
- Truong T, Hung RJ, Amos CI et al. (2010a). Replication of lung cancer susceptibility loci at chromosomes 15q25, 5p15, and 6p21: A pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *J Natl Cancer Inst* 102(13): 959–971
- Truong T, Sauter W, McKay JD et al. (2010b). International Lung Cancer Consortium: Coordinated association study of 10 potential lung cancer susceptibility variants. *Carcinogenesis* 31(4): 625–633
- Turner MC, Krewski D, Pope CA et al. (2011). Long-term ambient fine particulate matter air pollution and lung cancer in a large cohort of never-smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 184(12): 1374–1381
- Turner SR, Seyednejad N, Nasir BS (2018). Patterns of Practice in Mediastinal Lymph Node Staging for Non-Small Cell Lung Cancer in Canada. *Ann Thorac Surg* 106(2): 428–434
- U.S. Preventive Services Task Force (2013). Final Update Summary: Lung Cancer: Screening. Available from: URL: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/lung-cancer-screening> (accessed 17 Apr 2018)
- Unceta N, Seby F, Malherbe J et al. (2010). Chromium speciation in solid matrices and regulation: a review. *Anal Bioanal Chem* 397(3): 1097–1111
- UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation) (2006). 2006 Report Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. ANNEX E: SOURCES-TO-EFFECTS ASSESSMENT FOR RADON IN HOMES AND WORKPLACES. United Nations, New York
- UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation) (2017). 2017 Report to the General Assembly: Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. Available from: URL: <http://www.unscear.org/unscear/en/publications/2017.html> (accessed 6 Jun 2018)
- UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation) (2019): Report Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. Annex B: Lung cancer from exposure to radon. United Nations, New York
- US EPA (Environmental Protection Agency). National Center for Environmental Assessment, Ne RTP, Group EMA et al. (2009). Integrated Science Assessment (ISA) for Particulate Matter (Final Report). Available from: URL: <https://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=216546> (accessed 6 Jun 2018)
- Valaitis J, Warren S, Gamble D (1981). Increasing incidence of adenocarcinoma of the lung. *Cancer* 47(5): 1042–1046
- Vaughan AE, Brumwell AN, Xi Y et al. (2015). Lineage-negative progenitors mobilize to regenerate lung epithelium after major injury. *Nature* 517(7536): 621–625
- Veeramachaneni N, Wigle D, Boughey JC (2017). In search of the philosopher's stone: The ALCHEMIST study for lung cancer. *Bull Am Coll Surg* 102(3): 37–38
- Veglia F, Vineis P, Overvad K et al. (2007). Occupational exposures, environmental tobacco smoke, and lung cancer. *Epidemiology* 18(6): 769–775
- Villaseñor R, Nonaka H, Del Conte-Zerial P et al. (2015). Regulation of EGFR signal transduction by analogue-to-digital conversion in endosomes. *Elife* 4
- Vincent R, Gillet M, Goutet P et al. (2015). Occupational Exposure to Chrome VI Compounds in French Companies: Results of a National Campaign to Measure Exposure (2010–2013). *Ann Occup Hyg* 59(1): 41–51
- Virta RL (2006). Worldwide Asbestos Supply and Consumption Trends from 1900 through 2003. U.S. Geological Survey Circular 1298
- Wang J, Huang J, Wang K et al. (2013). Prognostic significance of circulating tumor cells in non-small-cell lung cancer patients: A meta-analysis. *PLoS One* 8(11): e78070
- Wang W, Yu L, Wang Y et al. (2018). Radial EBUS versus CT-guided needle biopsy for evaluation of solitary pulmonary nodules. *Oncotarget* 9(19): 15122–15131
- Wang X, Ma K, Wang Y et al. (2016). Evaluation of Circulating Tumor Cells in Predicting Therapeutic Response in Small Cell Lung Cancer Patients. *Arch Med Res* 47(6): 454–459
- Wang Y-L, Liu C-H, Li J et al. (2017). Clinical significance of circulating tumor cells in patients with small-cell lung cancer. *Tumori* 103(3): 242–248
- Weibel ER (2017). Lung morphometry: The link between structure and function. *Cell Tissue Res* 367(3): 413–426
- Weiss T, Koch H, Wiethage T et al. (2012). Passivrauch. ecomed, Landsberg
- Weiss T, Pesch B, Lotz A et al. (2013). Levels and predictors of airborne and internal exposure to chromium and nickel among welders – results of the WELDOX study. *Int J Hyg Environ Health* 216(2): 175–183
- Weiss W (1982). Epidemic curve of respiratory cancer due to chloromethyl ethers. *J Natl Cancer Inst* 69(6): 1265–1270
- Weiss W (1989). Lung cancer due to chloromethyl ethers: Bias in cohort definition. *J Occup Med* 31(2): 102–105
- Weiss W (1991). Respiratory cancer and chloromethyl ethers. *Environ Res* 54(1): 93–97
- Weiss W, Nash D (1997). An epidemic of lung cancer due to chloromethyl ethers. 30 years of observation. *J Occup Environ Med* 39(10): 1003–1009
- Wesch H, Eisenmenger A, Mueller K et al. editors (2005). Radiologische Erfassung, Untersuchung und Bewertung bergbaulicher Altlasten – Gesundheitliche Bewertung – Teilprojekt Pathologie. Bonn, Germany: Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit
- Whitwell F (1961). The histopathology of lung cancer in Liverpool: A survey of bronchial biopsy histology. *Br J Cancer* 15: 429–439
- WHO (World Health Organisation) (2009). WHO Handbook on Indoor Radon: A Public Health Perspective. Geneva, Switzerland
- WHO (World Health Organisation) (2013a). Health risks of air pollution in Europe – HRAPIE project. New emerging risks to health from air pollution – results from the survey of experts. Available from: URL: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2013/health-risks-of-air-pollution-in-europe-hra-pie-project-new-emerging-risks-to-health-from-air-pollution-results-from-the-survey-of-experts> (accessed 6 Jun 2018)
- WHO (World Health Organisation) (2013b). Review of evidence on health aspects of air pollution – REVIHAAP project: final technical report. Available from: URL: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2013/review-of-evidence-on-health-aspects-of-air-pollution-revihaap-project-final-technical-report> (accessed 6 Jun 2018)
- Wichmann H-E, Rosario AS, Heid IM et al. (2005). Increased lung cancer risk due to residential radon in a pooled and extended analysis of studies in Germany. *Health Phys* 88(1): 71–79
- Wielpütz M, Kauczor H-U (2012). MRI of the lung: State of the art. *Diagn Interv Radiol* 18(4): 344–353
- Wiethage T, Junker K, Johnen G et al. (2000). Pathologie und Molekularbiologie bösartiger pulmonaler Tumoren. *Pathologe* 21(6): 404–423
- Wiethage T, Wesch H, Wegener K et al. (1999). German uranium miner study – pathological and molecular genetic findings. German Uranium Miner Study, Research Group Pathology. *Radiat Res* 152(6 Suppl): S52–S55
- Wilhelm M, Pesch B, Wittsiepe J et al. (2005). Comparison of arsenic levels in fingernails with urinary As species as biomarkers of arsenic exposure in residents living close to a coal-burning power plant in Prievidza District, Slovakia. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 15(1): 89–98
- Xu-Welliver M, Carbone DP (2017). Blood-based biomarkers in lung cancer: Prognosis and treatment decisions. *Transl Lung Cancer Res* 6(6): 708–712
- Yang Y, Zhang D, Zhou X et al. (2018). Prophylactic cranial irradiation in resected small cell lung cancer: A systematic review with meta-analysis. *J Cancer* 9(2): 433–439
- Yousaf-Khan U, van der Aalst C, Jong PA de et al. (2017a). Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: The effect of a 2.5-year screening interval. *Thorax* 72(1): 48–56

- Yousaf-Khan U, van der Aalst C, Jong PA de et al. (2017b). Risk stratification based on screening history: The NELSON lung cancer screening study. *Thorax* 72(9): 819–824
- Yuan J-M, Gao Y-T, Murphy SE et al. (2011). Urinary levels of cigarette smoke constituent metabolites are prospectively associated with lung cancer development in smokers. *Cancer Res* 71(21): 6749–6757
- Yuan J-M, Nelson HH, Butler LM et al. (2016). Genetic determinants of cytochrome P450 2A6 activity and biomarkers of tobacco smoke exposure in relation to risk of lung cancer development in the Shanghai cohort study. *Int J Cancer* 138(9): 2161–2171
- Yuan P, Kadara H, Behrens C et al. (2010). Sex determining region Y-Box 2 (SOX2) is a potential cell-lineage gene highly expressed in the pathogenesis of squamous cell carcinomas of the lung. *PLoS One* 5(2): e9112
- Zablotska LB, Fenske N, Schnelzer M et al. (2018). Analysis of mortality in a pooled cohort of Canadian and German uranium processing workers with no mining experience. *Int Arch Occup Environ Health* 91(1): 91–103
- ZfKD (Zentrum für Krebsregisterdaten) Krebs (2018). Datenbankabfrage. Available from: URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html (accessed 26 Apr 2018)
- ZfKD (Zentrum für Krebsregisterdaten) (2017). Zusatzauswertung: Lungenkrebs nach histologischem Subtyp. Available from: URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/Zusatzauswertungen/Grafiken_Online/kid_2017_c33-34_histologie.png?__blob=publicationFile (accessed 17 Apr 2018)
- ZfKD (Zentrum für Krebsregisterdaten) und GEKID (Gemeinschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V.) (2017). Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe. RKI (Hrsg.), Berlin. Available from: URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile (accessed 17 Apr 2018)
- ZfKD (Zentrum für Krebsregisterdaten) (2021). Lungenkrebs. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c33_c34_lunge.pdf?__blob=publicationFile, accessed 18. Aug 2021
- Zhang ZL, Sun J, Dong JY et al. (2012). Residential radon and lung cancer risk: An updated metaanalysis of case-control studies. *Asian Pac J Cancer Prev* 13(6): 2459–2465
- Zhang J, Wang H-T, Li B-G (2014). Prognostic significance of circulating tumor cells in small-cell lung cancer patients: A meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 15(19): 8429–8433
- Zhou W, Christiani DC (2011). East meets West: Ethnic differences in epidemiology and clinical behaviors of lung cancer between East Asians and Caucasians. *Chin J Cancer* 30(5): 287–292
- Zou B, Zhou X-L, Lai S-Q et al. (2018). Notch signaling and non-small cell lung cancer. *Oncol Lett* 15(3): 3415–3421
- Zuo H, Ueland PM, Midttun O et al. (2018). Results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Link Vitamin B6 Catabolism and Lung Cancer Risk. *Cancer Res* 78(1): 302–308
- Zuo W, Zhang T, Wu DZ et al. (2015). p63(+)/Krt5(+) distal airway stem cells are essential for lung regeneration. *Nature* 517(7536): 616–620
- Zwang Y, Yarden Y (2006). p38 MAP kinase mediates stress-induced internalization of EGFR: Implications for cancer chemotherapy. *Embo Journal* 25(18): 4195–4206

Querverweise: Kapitel III–2.2.2 Lungenfunktionsprüfung, V–1 Atemorgane, V–1.1 Physiologische Grundlagen, V–1.2 Pathophysiologische und pathologische Veränderungen, V–1.3 Symptome und Krankheiten mit potenziellem Umweltbezug, V–16 Krebskrankheiten, VI–2 Staub und Staubinhaltsstoffe, VI–3 Metalle, VII–2.4 Radon, XI–2.1 Krebserzeugende Stoffe