

**FB 275: SYNKANZEROGENE WIRKUNG
VON UV-STRAHLUNG (BK 5103) UND
POLYZYKLISCHEN AROMATISCHEN KOHLENWASSERSTOFFEN (BK 5102)
BEI DER ENTSTEHUNG VON PLATTENEPITHELKARZINOMEN?**

KURZTITEL:
SYNKANZEROGENESE UV-LICHT (BK 5103)/PAK (BK 5102) BEI PEK?

ABSCHLUSSBERICHT

PROJEKTLAUFZEIT: 01.06.2019–31.01.2020

Juli 2020

ABSCHLUSSBERICHT

FB 275: SYNKANZEROGENE WIRKUNG
VON UV-STRAHLUNG (BK 5103) UND
POLYZYKLISCHEN AROMATISCHEN KOHLENWASSERSTOFFEN (BK 5102)
BEI DER ENTSTEHUNG VON PLATTENEPITHELKARZINOMEN?

-SYSTEMATISCHE ÜBERSICHTSARBEIT-

PROJEKTLAUFZEIT: 01.06.2019–31.01.2020

PD DR. MED. WOBBEKE WEISTENHÖFER

REGINA LÖSCH, M. SC.

DR. MED. JULIA HILLER

PROF. DR. MED. SIMONE SCHMITZ-SPANKE

PROF. DR. MED. HANS DREXLER

Verfasserin des Berichts:

PD Dr. med. Wobbeke Weistenhöfer

Mitarbeit am Projekt in alphabetischer Reihenfolge:

Prof. Dr. med. Hans Drexler

Dr. med. Julia Hiller

Regina Lösch, M. Sc.

Prof. Dr. med. Simone Schmitz-Spanke

PD Dr. med. Wobbeke Weistenhöfer

Der Abschlussbericht wurde unter Zugrundelegung der PRISMA Checkliste zum Bericht einer systematischen Übersicht oder einer Meta-Analyse erstellt:

<http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA%20German%20checklist.pdf>

Inhalt

Abkürzungen	5
Titel	6
1. Titel	6
Zusammenfassung	6
2. Strukturierte Zusammenfassung.....	6
Einleitung	10
3. Hintergrund und Rationale	10
4. Ziele.....	11
Methoden	11
5. Protokoll und Registrierung	11
6. Auswahlkriterien	11
7. Informationsquellen	12
8. Suche.....	12
9. Auswahl der Studien.....	13
10. Prozess der Datengewinnung	13
11. Datendetails	13
12. Risiko der Verzerrung in den einzelnen Studien.....	14
13. Effektschätzer.....	14
14. Synthese der Ergebnisse	14
15. Risiko der Verzerrung über Studien hinweg.....	14
16. Zusätzliche Analysen	15
Ergebnisse	15
17. Auswahl der Studien	15
18. Studienmerkmale	17
19. Risiko der Verzerrung innerhalb der Studien	17
20. Ergebnisse der einzelnen Studien	18
20.1 Epidemiologische Studien	18
20.2 Ergebnisse der Tierstudien	26
21. Ergebnissynthese.....	38
22. Risiko von Verzerrungen über Studien hinweg	38
23. Zusätzliche Analysen	38
Diskussion	39
24. Zusammenfassung der Evidenz.....	39
25. Einschränkungen	45
26. Schlussfolgerungen.....	47
Literatur	48

Abkürzungen

Anzahl der Tumoren	AT
Basalzellkarzinom	BZK
Benzo[a]pyren	B[a]P
Fibrom	F
Fibrosarkom	FS
Hämangiom	H
Hazard Ratio	HR
Keratoakanthom	K
Kutanes Melanom	CM
Median	Med
Mittelwert	MW
Non melanoma skin cancer	NMSC
Odds Ratio	OR
Papillom	P
Plattenepithelkarzinom	PEK
Risk Ratio	RR
Tier mit Tumor	TT

Titel

1. Titel

Synkanzerogene Wirkung von UV-Strahlung (BK 5103) und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (BK 5102) bei der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen? Systematische Übersichtsarbeit

Zusammenfassung

2. A Strukturierte Zusammenfassung

Hintergrund

Nichtmelanozytärer Hautkrebs (non melanoma skin cancer, NMSC) kann sowohl durch berufliche Expositionen gegenüber UV-Strahlung als auch gegenüber polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) induziert werden und nach Nr. 5103 (Plattenepithelkarzinome oder multiple aktinische Keratosen der Haut durch natürliche UV-Strahlung) oder Nr. 5102 (Hautkrebs oder zur Krebsbildung neigende Hautveränderungen durch Ruß, Rohparaffin, Teer, Anthrazen, Pech oder ähnliche Stoffe) der Anlage zur Berufskrankheiten-Verordnung (BKV) als Berufskrankheit anerkannt und entschädigt werden. Viele sogenannte Outdoorworker (Maurer, Tiefbau, Landwirte) sind bei beruflichen Tätigkeiten sowohl gegenüber UV-Licht als auch gegenüber Teer, Bitumen, Carbolineum exponiert, so dass eine mögliche synkanzerogene Wirkung in Bezug auf die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen beim Menschen diskutiert wird.

Ziele

In einer systematischen Übersichtsarbeit wurde geprüft, ob sich aus epidemiologischen Studien Belege für oder gegen eine synkanzerogene Wirkung von UV-Strahlung und PAK bei der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen beim Menschen ableiten und evtl. Expositionsverhältnisse für bestimmte Personengruppen definieren lassen.

Datenquellen

Die Datenbanken PubMed (Medline), Web of Science und Scopus wurden verwendet. Zusätzlich wurden auch Veröffentlichungen aus deutschsprachigen Zeitschriften, in denen häufig berufsdermatologische Studien publiziert werden, in die Evaluation eingeschlossen.

Auswahlkriterien der Studien

Für die Auswertung wurden publizierte deutsch- und englischsprachige Originalarbeiten (peer-reviewed) ohne Einschränkung der Literatursauswahl und des Veröffentlichungszeitraums ausgewählt

(Fallserien/Case Reports, Fall-Kontrollstudien, Registerstudien, Kohortenstudien, RCT). Metaanalysen und Reviews wurden für die Suche nach Querverweisen verwendet.

Teilnehmer und Interventionen

Studien mit Personen mit NMSC und ihren Vorstufen und (i) beruflicher Exposition zu UV-Licht und PAK, (ii) therapeutischer Exposition gegenüber UV-Licht und Teer oder (iii) außerberuflicher Exposition gegenüber UV-Licht und PAK („Umwelteinflüsse“) wurden ausgewählt. Zusätzlich wurden Tierstudien, in denen sowohl Expositionen gegenüber UV-Licht und PAK allein und zusammen untersucht wurden, ausgewertet.

Ergebnisse

Nach einer systematischen Literaturrecherche wurden die Abstracts von 485 identifizierten Studien gesichtet und bewertet. Davon wurden 129 Studien in die Vorauswahl aufgenommen und im Volltext-Screening auf Eignung geprüft. In keiner der identifizierten und geprüften epidemiologischen und medizinischen Studien mit Expositionen gegenüber Teer (PAK) und UV-Bestrahlung lagen belastbare Hinweise für eine Synkanzerogenese von PAK und UV-Licht bei der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen beim Menschen vor. Aus den Tierstudien liegen Hinweise auf eine synkanzerogene Wirkung vor. Es konnten aber keine quantifizierbaren Risiken oder Dosis-Wirkungsbeziehungen abgeleitet werden.

Einschränkungen

Es ließen sich nur wenige für eine Diskussion bezüglich der Synkanzerogenese von PAK und UV-Licht zumindest teilweise geeignete epidemiologische Studien identifizieren.

Schlussfolgerungen und Implikation der wichtigsten Ergebnisse

Aus Tierstudien und mechanistischen Untersuchungen liegen Hinweise für eine additive Wirkung von UV-Strahlung und PAK-Exposition hinsichtlich kanzerogener Endpunkte vor, so dass eine Synkanzerogenese möglich erscheint. Hinsichtlich epidemiologischer Studien ist die Datenlage schlecht und es liegen keine belastbaren Hinweise auf eine Synkanzerogenese von PAK und UV-Licht bei der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen beim Menschen vor, so dass sich auch keine Expositionsverhältnisse für bestimmte Personengruppen ableiten lassen. Zur Risikobewertung und Ableitung von Dosis-Wirkungsbeziehungen sind daher mechanistische Studien notwendig, wobei bei den eingesetzten Konzentrationen von PAK und UV-Licht eine Vergleichbarkeit mit Bedingungen am Arbeitsplatz vorliegen und biologische Effekte mechanistisch erklärbar sein müssen.

2. B Structured Summary

Background

Both occupational exposures to UV radiation and to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) can induce non melanoma skin cancer (NMSC). NMSC can be recognized and compensated as an occupational disease through No. 5103 (Plattenepithelkarzinome oder multiple aktinische Keratosen der Haut durch natürliche UV-Strahlung (Squamous cell carcinomas or multiple actinic keratoses of the skin by natural UV radiation)) or No. 5102 (Hautkrebs oder zur Krebsbildung neigende Hautveränderungen durch Ruß, Rohparaffin, Teer, Anthrazen, Pech oder ähnliche Stoffe (Skin cancer or skin changes with a tendency to form cancer caused by soot, crude paraffin, tar, anthracene, pitch or similar substances)) by the annex to the Ordinance on Occupational Diseases (Berufskrankheiten-Verordnung (BKV)). Many so-called outdoor workers (e. g. bricklayers, underground engineering, farmers) are exposed to UV light as well as to tar, bitumen, carbolineum during their work, therefore a possible syncarcinogenic effect with regard to the development of squamous cell carcinomas in humans is being discussed.

Objective

In a systematic review, it was examined whether epidemiological studies could provide evidence for or against a synergistic effect of UV radiation and PAHs in the development of squamous cell carcinoma in humans and if it is possible to define exposure conditions for specific groups.

Data Sources

The databases PubMed (Medline), Web of Science and Scopus were used. In addition, publications from German-language journals, in which occupation-related dermatological studies are frequently published, were also included in the evaluation.

Selection criteria of the studies

For the evaluation, published original articles in German and English (peer-reviewed) were selected without restriction of article type and publication date (case series/case reports, case-control-studies, register studies, cohort studies, RCT). Meta-analyses and reviews were used for cross-reference searching.

Participants and interventions

Studies with persons with NMSC and their precursors and (i) occupational exposure to UV light and PAHs, (ii) therapeutic exposure to UV light and tar, or (iii) non-occupational exposure to UV light and PAHs ("environmental influences") were selected. In addition, animal studies investigating both exposure to UV light and to PAHs alone and together were evaluated.

Results

After a systematic literature search, the abstracts of 485 identified studies were reviewed and evaluated. Of these, 129 studies were included in the preselection process and examined for suitability in full-text screening. None of the identified and reviewed epidemiological and medical studies with exposures to tar (PAH) and UV radiation showed evidence for syncarcinogenesis of PAH and UV light in the development of squamous cell carcinoma in humans. The animal studies showed evidence for a syncarcinogenic effect. However, no quantifiable risks or dose-response relationships could be derived.

Limitations

Few epidemiological studies could be identified that were at least partially suitable for a discussion of the syncarcinogenesis of PAH and UV light.

Conclusions and implications of the main findings

Animal and mechanistic studies showed evidence for an additive effect of UV radiation and PAH exposure with regard to carcinogenic endpoints, therefore syncarcinogenesis seems possible. With regard to epidemiological studies, the data situation is scarce and there is no reliable evidence of syncarcinogenesis of PAHs and UV light in the development of squamous cell carcinoma in humans. As a result, no exposure conditions can be derived for specific groups. Mechanistic studies are therefore necessary for risk assessment and to derive dose-response relationships. The concentrations of PAHs and UV light used in those mechanistic studies must be comparable to the conditions at the workplace and allow to explain the biological effects from a mechanistic standpoint.

Einleitung

3. Hintergrund und Rationale

Bei beruflichen Tätigkeiten können Expositionen gegenüber UV-Strahlung und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) auftreten. Nichtmelanozytärer Hautkrebs (non melanoma skin cancer, NMSC) kann durch beide Noxen induziert werden. Dabei können sich die durch Teer hervorgerufenen Krebsvorstufen klinisch von UV-Licht-induzierten Präkanzerosen (aktinischen Keratosen) unterscheiden. Beschrieben werden sog. Teer- bzw. Pechwarzen, die klinisch wie Warzen imponieren. Derzeit ist es aber nicht möglich, die durch PAK oder UV-Licht verursachten Plattenepithelkarzinome voneinander zu unterscheiden. Plattenepithelkarzinome oder multiple aktinische Keratosen der Haut durch natürliche UV-Strahlung können nach Nr. 5103 der Anlage zur Berufskrankheiten-Verordnung (BKV) als Berufskrankheit anerkannt und entschädigt werden, Hautkrebs oder zur Krebsbildung neigende Hautveränderungen durch Ruß, Rohparaffin, Teer, Anthrazen, Pech oder ähnliche Stoffe nach Nr. 5102 der BKV. Sowohl die Krankheit (Plattenepithelkarzinom und Vorstufen) als auch die Expositionen (Sonnenlicht und Verarbeitung PAK-haltiger Arbeitsstoffe) sind sehr häufig und ein Großteil der sogenannten Outdoorworker (Maurer, Tiefbau, Landwirte) ist bei beruflichen Tätigkeiten nicht nur gegenüber UV-Licht (im Sinne einer BK 5103) sondern auch gegenüber Teer, Bitumen, Carbolineum u.v.a. (also Stoffen der BK 5102) exponiert. Eine mögliche synkanzerogene Wirkung in Bezug auf die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen beim Menschen wurde aber bisher nicht ausreichend wissenschaftlich untersucht, um als Grundlage für Entscheidungen bei Zusammenhangsbegutachtungen von Berufskrankheiten oder von Sozialgerichten zu dienen, wo die Kausalität von UV-Licht und PAK bei der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen und ihren Vorstufen beurteilt werden muss. Für die Anerkennung einer Erkrankung als BK 5103 muss am Ort der Tumorentstehung eine zusätzliche berufliche bedingte UV-Exposition von ca. 40 % gesichert sein, für die Anerkennung einer BK 5102 gibt es dagegen hinsichtlich der Dosis kein Abschneidekriterium. Bei einer synkanzerogenen Wirkung muss geprüft werden, ob durch die Exposition gegen PAK als eine wesentliche Mitursache bei der Entstehung von Hautkrebs bereits eine geringere beruflich bedingte UV-Dosis zu einer Berufskrankheit führt, sich also letztlich die Voraussetzungen für die Anerkennung einer BK 5103 ändern.

4. Ziele

Es wurde nun geprüft, ob sich aus epidemiologischen Studien insbesondere folgende wissenschaftliche Fragen beantworten lassen:

- Gibt es belastbare Hinweise, d.h. Evidenzen für eine synkanzerogene Wirkung von PAK und UV-Licht?
- Gibt es wissenschaftliche Belege oder Hinweise, die gegen diese Synkanzerogenese sprechen?
- Lassen sich im Falle der Bejahung Expositionsverhältnisse für bestimmte Personengruppen definieren?

Unter Berücksichtigung des PICO-Schemas (P=Population; I=Intervention; C=Comparison; O=Outcome) wurde folgende Forschungsfrage formuliert: "To assess the synergistic effects of PAH and solar UV-radiation for development of squamous skin cancer in humans." und eine sensitive Literaturrecherche zur Frage der synkanzerogenen Wirkung von UV-Licht und PAK in epidemiologischen Studien durchgeführt, um einen möglichst vollständigen Überblick der vorliegenden Daten zu erhalten.

Methoden

5. Protokoll und Registrierung

Ein Studienprotokoll wurde für diese Übersichtsarbeit nicht angelegt und die Studie wurde nicht registriert.

6. Auswahlkriterien

Für die Auswertung wurden publizierte deutsch- und englischsprachige Originalarbeiten (peer-reviewed) mit Personen mit NMSC und (i) beruflicher Exposition zu UV-Licht und PAK, (ii) therapeutischer Exposition gegenüber UV-Licht und Teer oder (iii) außerberuflicher Exposition gegenüber UV-Licht und PAK („Umwelteinflüsse“) ausgewählt. Ausgeschlossen wurden Studien, in denen nur (i) Basalzellkarzinome oder (ii) maligne Melanome erfasst wurden, Studien mit ausschließlicher Beurteilung (iii) der therapeutischen Effektivität der Goeckermann¹/PUVA²-Therapie ohne Hinweise auf mögliche Nebenwirkungen oder Langzeiteffekte, (iv) des Einflusses

¹ Therapie nach dem sog. Goeckerman-Schema: Behandlung der Schuppenflechte mit Teer und UV-Bestrahlung

² PUVA-Therapie: Kombination von UVA-Bestrahlung mit oral einzunehmenden Psoralenen (PUVA, Psoralen + UVA) zur Therapie schwerer Psoriasis-Formen

von Nahrung/Nahrungsergänzungsmitteln auf die Krebsentstehung und Studien über (v) reine Phototoxizität (ohne Kanzerogenität) und (vi) reine Photosensibilisierung.

Hinsichtlich des Studientyps wurde für den Einschluss in ein qualitatives Review keine Einschränkung der Literatursauswahl vorgenommen (Fallserien/Case Reports, Fall-Kontrollstudien, Registerstudien, Kohortenstudien, RCT). Metaanalysen und Reviews wurden zwar nicht direkt in die Auswertung einbezogen, aber für die Suche nach Querverweisen verwendet.

Auf eine Einschränkung des Veröffentlichungszeitraums wurde verzichtet, um alle relevanten Publikationen erfassen zu können.

7. Informationsquellen

Für das systematische Review wurden die Datenbanken PubMed (Medline) und Web of Science verwendet. Die geplante Nutzung der Datenbank Embase konnte aufgrund von Zugangsproblemen, die auch durch Bemühungen des Anbieters Elsevier nicht gelöst werden konnten, leider nicht realisiert werden. Stattdessen wurde die Datenbank Scopus verwendet, die einen großen Teil der Datenbank Embase enthält (beides Elsevier-Produkte). Zusätzlich wurden deutschsprachige Veröffentlichungen aus Zeitschriften, in denen häufig berufsdermatologische Studien publiziert werden, in die Evaluation eingeschlossen, um auch nur deutschsprachig publizierte Erkenntnisse zu berücksichtigen. Es handelt sich dabei um die Zeitschriften „Arbeitsmedizin Sozialmedizin Umweltmedizin“, „Aktuelle Dermatologie“, „Dermatologie in Beruf und Umwelt“, „Der Hautarzt“ und das „Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (JDDG)“.

Die Suche in den Datenbanken Web of Science und Pubmed wurde nach Testung verschiedener Such-Strings im August 2019 durchgeführt, die Suche in Scopus im November 2019. Ein letztes Update in allen 3 Datenbanken wurde am 19.02.2020 durchgeführt.

8. Suche

Da die gesamte Datenlage zu der Thematik „Synkanzerogenese von PAK und UV-Licht“ nicht übersichtlich und mit wenigen Schlüsselwörtern komplett erfassbar war, wurden diese nicht schon vorab festgelegt, sondern im Rahmen des Projektes entwickelt. Als Suchbegriffe wurden die in Tabelle 1 dargestellten Begriffe verwendet. Dabei wurde nach Testung verschiedener Suchstrategien entschieden, den Themenbereich „squamous skin cancer“ nur mit dem Suchwort „skin“ abzudecken, um möglichst alle relevanten Publikationen zu erreichen. Zusätzliche Literatur wurde über Querverweise identifiziert.

Tabelle 1: Übersicht der Suchterme

Nr.	Such-Terme
#1	sunlight OR "ultraviolet light" OR "ultraviolet radiation" OR "uv light" OR "uv radiation"
#2	"polycyclic aromatic hydrocarbons" OR "polycyclic aromatic hydrocarbon" OR "polycyclic-aromatic-hydrocarbons" OR "polycyclic-aromatic-hydrocarbon" OR "aromatic hydrocarbons" OR "aromatic hydrocarbon" OR "PAH" OR "PAHs" OR benzoapyren* OR benzopyren* OR coal OR tar OR bitumen OR "coal tar pitch" OR "CTP-I"
#3	skin
#4	#1 AND #2 AND #3

9. Auswahl der Studien

Drei wissenschaftliche Mitarbeiterinnen, davon zwei Ärztinnen, führten das Screening und die Bewertung der Literatur unabhängig voneinander durch. Nach Sichtung aller Titel wurden alle als relevant identifizierten Abstracts durch die unabhängigen Gutachterinnen gelesen. Arbeiten, die als relevant erschienen, wurden im Volltext gelesen. Für die weitere Auswertung wurden Daten und Angaben aus den als relevant identifizierten Studien extrahiert.

10. Prozess der Datengewinnung

Da die Datenlage zur Thematik „Synkanzerogenese von PAK und UV-Licht“ nicht übersichtlich erschien, wurden vorab keine Methoden der Datenextraktion aus Berichten (z.B. Erhebungsbogen, unabhängig, doppelt) festgelegt. Im Rahmen der sensitiven Literaturrecherche konnten nur wenige Studien identifiziert werden, die im Einzelnen vorgestellt werden.

11. Datendetails

Die identifizierten Studien werden im Einzelnen vorgestellt, wobei insbesondere Angaben zu beruflicher, therapeutischer oder umweltbedingter Exposition gegenüber UV-Licht und PAK dargestellt werden. Im Einzelnen werden bei den epidemiologischen Studien, wenn möglich, folgende Variablen erfasst: Art der Publikation, Kollektiv, UV-Exposition, PAK-Exposition, Erkrankung, Alter bei Erkrankung, Untersuchungsbefund.

12. Risiko der Verzerrung in den einzelnen Studien

Viele der für die Abschätzung eines möglichen Bias in Interventionsstudien etablierten Instrumente, z.B. die Behandlung von Randomisierung, Verblindung, adäquater Analyseplan usw. sind für die vorliegenden epidemiologischen Studien nicht relevant. Es gibt jedoch zwei Aspekte der Verzerrung, die bewertet werden sollen:

- Risiko der Selektionsverzerrung (d.h. exponierte und/oder nicht-exponierte Teilnehmende an einer Fall-Kontroll-, Querschnitts- oder Kohortenstudie können nicht als repräsentative Stichprobe der zugrundeliegenden Population angesehen werden)
- Risiko der Berichterstattung über Verzerrungen (d.h. Ergebnisse werden nicht berichtet, die gemäß Studienprotokoll oder Methodenbeschreibung bewertet wurden)

Die identifizierten Studien werden im Einzelnen vorgestellt, wobei auch ein evtl. Risiko der Verzerrung auf Studienebene oder für das Zielkriterium geprüft wird.

13. Effektschätzer

Effektschätzer wie relatives Risiko o.ä. werden, wenn möglich, angegeben.

14. Synthese der Ergebnisse

Aufgrund der nur wenigen und dazu sehr heterogenen vorliegenden Daten konnte keine Kombination der Ergebnisse der epidemiologischen Studien durchgeführt werden. Maßzahlen zur Homogenität der Ergebnisse für eine Meta-Analyse sind daher obsolet, da sich in den identifizierten Studien überwiegend qualitative Angaben zur Synkanzerogenese fanden.

15. Risiko der Verzerrung über Studien hinweg

Die Möglichkeit des Risikos von Verzerrungen, die die kumulative Evidenz beeinflussen könnten, wie z.B. Publikationsverzerrung oder selektives Berichten innerhalb von Studien wird bei der Darstellung der einzelnen Studien geprüft.

16. Zusätzliche Analysen

Es wurden vorab keine Methoden für zusätzliche Analysen wie z. B. Sensitivitätsanalysen, Subgruppenanalysen, Meta-Regression spezifiziert.

Ergebnisse

17. Auswahl der Studien

Anzahl der Studien, die in die Vorauswahl aufgenommen, auf Eignung geprüft und in die Übersicht eingeschlossen wurden, mit Begründung für Ausschluss in jeder Stufe, idealerweise unter Verwendung eines Flussdiagramms.

Mittels der systematischen Literaturrecherche konnten über die Datenbanken Pubmed, Web of Science und Scopus zunächst 544 Publikationen identifiziert werden. Nach Entfernung der Duplikate und hinzufügen weiterer Quellen aus der Handsuche in den deutschsprachigen Journalen und über Querverweise wurden 485 Abstracts gesichtet und bewertet. Es wurden davon 129 Studien in die Vorauswahl aufgenommen und im Volltext-Screening auf Eignung geprüft. Dabei wurden auch 27 Reviews nach zusätzlichen, möglicherweise relevanten Literaturstellen durchsucht (Abel 1999; Anderson et al. 1984; Arfsten et al. 1996; Baudouin et al. 2002; Beani 1996; Burke und Wei 2009; Claes et al. 2006; Dybdahl et al. 1999; Fu et al. 2012; Gawkrödger 2004; Geilen und Orfanos 2002; Kovacic und Somanathan 2010; Lee et al. 2005; Marrot 2018; Menter et al. 2009; Panel 2008; Park und Holliday 1999; Pasker-de Jong et al. 1999; Patrizi et al. 2015; Peters et al. 2000; Pion et al. 1995; Puri et al. 2017; Toyooka und Ibuki 2007; Urbach 1998; Urbach et al. 1976; Yu 2002; Zegarska et al. 2017) und 48 zusätzliche Querverweise geprüft.

Fünf Studien (zwei epidemiologische und drei Tierstudien) lagen lediglich auf Italienisch bzw. Japanisch vor und wurden daher ausgeschlossen (Bancone et al. 2012; Bonzini et al. 2013; Prodi und Maltoni 1959; Santamaria 1960; Taniguchi 1991).

45 epidemiologische Studien wurden u.a. wegen fehlender Originaldaten, nicht ausreichend langer Nachbeobachtungszeit nach Goeckerman- oder PUVA-Therapie oder unzureichend langer Expositionszeit ausgeschlossen (Alderson und Clarke 1983; Atkin et al. 1949; Bauer 2016; Bhate et al. 1993; Bridges et al. 1981; Caroe et al. 2013; Carpenter und Bushkin-Bedient 2013; Coggon 1999; Comaish 1987; Cooper et al. 1994; Drakaki et al. 2014; El-Darouti et al. 2015; Epstein 1974; Everett et al. 1961; Gartmann 1970; Goerz et al. 1985; Götz 1976; Jacobs 1977; Karlehagen et al. 1992; Koo et al. 2004; Larko und Swanbeck 1982; Lowe 1983; Ma et al. 2012; Markey 1995; Miescher 1937; Moy et al. 1986; Muller et al. 1981; Nast et al. 2007; Olsen et al. 1992; Orseth und Cropley 2013; Parrish 1981; Reed und Liss 1985; Roelofzen et al. 2010; Rook et al. 1956; Scarselli et al. 2010; Schillinger und Brody

FB 275: SYNKANZEROGENESE UV-LICHT (BK 5103)/PAK (BK 5102) BEI PEK?

1981; Stenehjem et al. 2017b; Stern et al. 2002; Stern und Laird 1994; Stern et al. 1985; Stern et al. 1980; Swanbeck 1971; Swanbeck und Hillström 1971; Wiskemann und Hoyer 1971; Zorba et al. 2013).

Für die Diskussion mechanistischer Ansätze wurden 6 Studien berücksichtigt (Bourgart et al. 2019; Fiala et al. 2006; Fisher und Maibach 1973; von Koschembahr et al. 2019; von Koschembahr et al. 2020; Walter et al. 1978). 19 Tierstudien wurden ausgeschlossen u.a. wegen fehlender Daten oder unpassendem Studiendesign (Büngeler 1927, 1937; Clark 1964; Doniach und Mottram 1940; Foreman et al. 1979; Græm 1986; Lerche et al. 2015; Lipschütz 1924; Morton et al. 1940, 1942; Roberts und Daynes 1980; Schorr und Ssobolewa 1931; Seelig und Cooper 1933; Sepehri et al. 2017; Stoughton et al. 1978; Taussig et al. 1938; Teutschländer 1940; Urbach 1959; Wierckx et al. 1992).

Elf epidemiologische Studien mit beruflich oder therapeutisch exponierten Kollektiven mit teilweise qualitativen Angaben zu Expositionen gegenüber UV-Licht und PAK bei Plattenepithelkarzinomen wurden für die Diskussion eingeschlossen (Dickel und Altmeyer 2013; Dickel et al. 2016; Letzel und Drexler 1998; Letzel et al. 1992; Lindelöf und Sigurgeirsson 1993; Maughan et al. 1980; Peckruhn und Elsner 2014; Pittelkow et al. 1981; Stenehjem et al. 2017a; Stern et al. 1984; Voelter-Mahlknecht et al. 2007). Zusätzlich wurden für die Diskussion Tierstudien eingeschlossen, in denen experimentell sowohl die einzelnen Expositionen gegenüber UV-Licht und PAK als auch die Kombinationswirkungen untersucht wurden (Cavalieri und Calvin 1971; Epstein 1965; Epstein und Epstein 1962; Findlay 1928; Gensler 1988; Heller 1950; Kohn-Speyer 1929; Rusch et al. 1939; Rusch et al. 1942; Santamaria et al. 1983; Santamaria et al. 1966; Stenbäck 1975; Stenbäck et al. 1973; Stenbäck und Shubik 1973; Teutschländer 1937; Wang et al. 2005).

Eine detaillierte Übersicht inklusive der Ein- bzw. Ausschlussgründe ist in dem Flow-Chart in Abbildung 1 dargestellt. Die im Februar 2020 durchgeführte Suchaktualisierung wurde dabei bereits inkludiert.

FB 275: SYNKANZEROGENESE UV-LICHT (BK 5103)/PAK (BK 5102) BEI PEK?

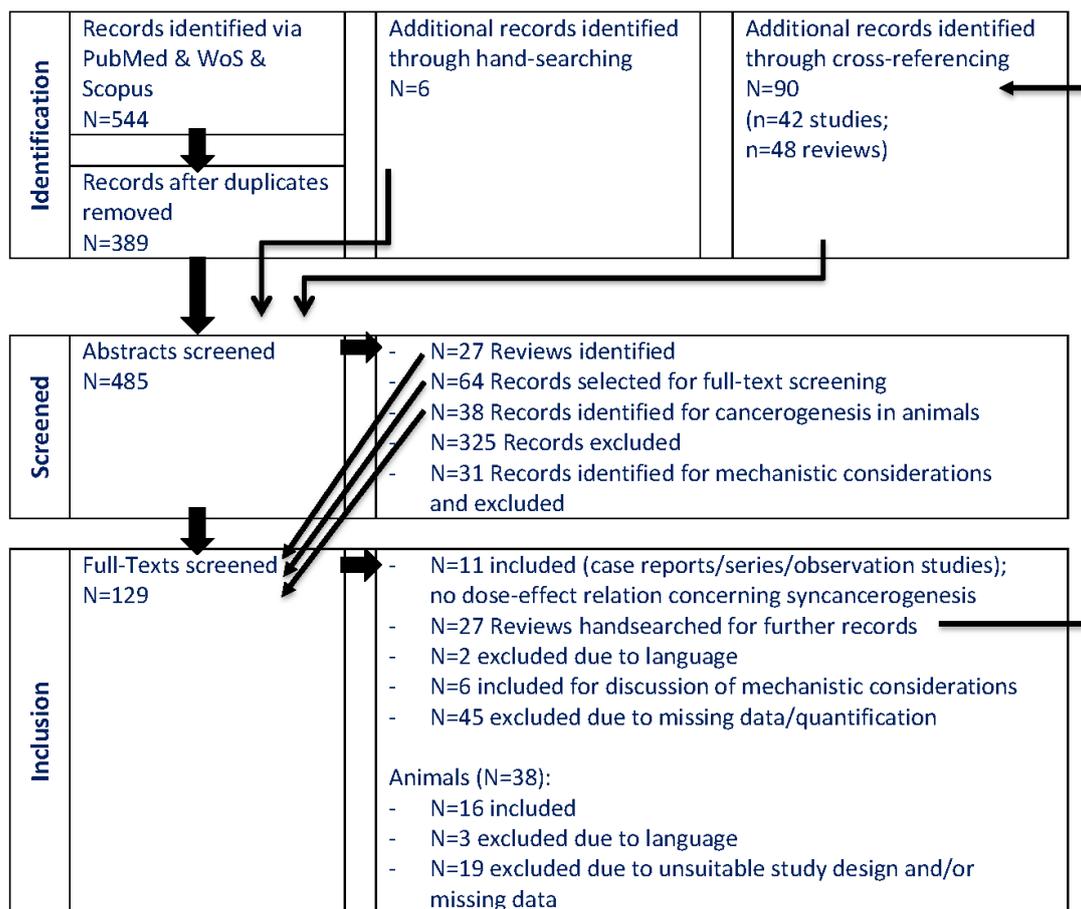


Abbildung 1: Flow-Chart: Anzahl identifizierter Studien, gescreenter Abstracts, ein-und ausgeschlossener Studien

18. Studienmerkmale

Die Merkmale, nach denen die Daten der Studien extrahiert wurden (z.B. Fallzahl, PICOS, Nachbeobachtungszeitraum) sowie die exakte Zitation der Studie werden in Abschnitt 20 aufgeführt.

19. Risiko der Verzerrung innerhalb der Studien

Daten zum möglichen Risiko von Verzerrungen innerhalb jeder Studie werden in Abschnitt 20 mit aufgeführt.

20. Ergebnisse der einzelnen Studien

Die Ergebnisse der identifizierten Studien werden im Folgenden in Tabellenform dargestellt:

20.1 Epidemiologische Studien

Es ließen sich nur elf für eine Diskussion bezüglich der Synkanzerogenese von PAK und UV-Licht zumindest teilweise geeignete epidemiologische Studien identifizieren. Diese werden im Folgenden vorgestellt:

Tabelle 1: Ergebnisse der eingeschlossenen epidemiologischen Studien

Autor/Jahr	Studie/ Kollektiv	Exposition	Befund	Bias/Limitierung	Bewertung
Beruflich exponierte Kollektive					
Dickel und Altmeyer 2013	Case-report 70jähriger Maurer	<p>UV: 36 Jahre (1956-1992) zu 90 % der Arbeitszeit</p> <p>PAK: 9 Jahre (1956-1965) regelmäßige (bis zu 12 Arbeitswochen/Jahr) Verarbeitung von teerhaltigen Anstrichen mit dermalen Exposition durch Teerspritzer</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Gesichts-/Kopf-Bereich: 4 PEK, 12 AK, 3 MB ➤ PEK re Ohr, pT2 G2 pN0 (0/5) R0 ➤ Alter bei Erkrankung: 66 Jahre ➤ atrophe Narben + aktinische Schädigungen der Gesichts-/ Kopf-Haut und einzelne AK 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Fall-Beschreibung ➤ berufliche UV-Belastung führt bereits zu einer deutlich über 40 % liegenden zusätzlichen UV-Exposition am Ort der Tumorentstehung (Risikoverdoppelung) ➤ typische UV-bedingte Schädigung der Haut beschrieben 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Exposition gegenüber PAK und UV-Licht gesichert ➤ kein Hinweis auf Synkanzerogenese objektivierbar
Dickel et al. 2016	Fall-Serie 28 Patienten mit NMSC und Vorläuferläsionen und arbeitsbedingt hoher kumulativer Sonnenlicht- und PAK-Exposition (begutachtet wegen BK 5102 und 5103)	<p>UV: Outdoor-Arbeitsjahre mit natürlicher UV-Strahlung: Median 31 (11,5–44,7)</p> <p>PAK: Jahre mit arbeitsbedingter PAK-Exposition (Teer, Anthracen, Ruß, Pech): Median 20,4 (2,6–48,0)</p> <p>Zusätzliche außerberufliche Risiken: regelmäßige Einnahme potenziell photosensibilisierender (potenziell photoallergisch/-toxisch) Medikamente: 86 % Raucher: 64,3 %</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ NMSC und Vorläuferläsionen ➤ ausschließlich an sonnenlichtexponierten Hautarealen wie Gesicht, Kopfhaut, Hals, Unterarme, Hände und obere Körperstammhälfte ➤ Zwei Begutachtete: jeweils nur 1 PEK bzw. 1 BZK histologisch gesichert, 8 hatten nur klinisch bzw. histologisch gesicherte Präkanzerosen (AK, FK, MB), 4 PEK und Präkanzerosen, 3 PEK, BZK und Präkanzerosen sowie 11 BZK und Präkanzerosen. ➤ Alter bei Erkrankung: 66,5 Jahre (45,0–85,0 Jahre) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Fall-Serie mit genauer Darstellung der Exposition gegenüber PAK und UV-Licht sowie ggfs. konkurrierender außerberuflicher Risiken ➤ keine Darstellung von UV-Freizeitverhalten 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Exposition gegenüber PAK und UV-Licht gesichert ➤ aber keine Ableitung einer Synkanzerogenese möglich

FB 275: SYNKANZEROGENESE UV-LICHT (BK 5103)/PAK (BK 5102) BEI PEK?

Autor/Jahr	Studie/ Kollektiv	Exposition	Befund	Bias/Limitierung	Bewertung
Peckrun und Elsner 2014	Case-Report 41jähriger Dachdecker	UV: über 23 Jahre intensiv als Dachdecker PAK: 1989-2014 jeweils 6 Tage/Arbeitsjahr (Abriss teerhaltiger Dachpappen) → danach ausgeprägte Hautreizungen mit Rötungen sowie Hautablösungen an allen unbedeckten Hautarealen (Gesicht und Unterarme)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ multiple AK ➤ chronisch lichtgeschädigte Haut 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Fall-Beschreibung, gesicherte Expositionen gegenüber PAK und UV-Licht ➤ berufliche UV-Belastung führt bereits zu einer deutlich über 40 % liegenden zusätzlichen UV-Exposition am Ort der Tumorentstehung (Risikoverdoppelung) ➤ kein PEK 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Exposition gegenüber PAK und UV-Licht gesichert ➤ kein Hinweis auf Synkanzerogenese objektivierbar
Letzel et al. 1992	retrospektive Kohorten-Studie 568 ♂ Beschäftigte (Teer-Raffinerie) mit anerkannter BK 5102	UV: keine Angaben PAK: Teer (Raffinerie): Median 29,3 Jahre (0,3–51,5) Datenerhebung retrospektiv mit standardisiertem Fragebogen anhand einzelner BK-Akten und mit Hilfe der regelmäßig überwiegend von demselben Dermatologen erstellten Fachgutachten	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 3200 Hautdiagnosen im Zusammenhang mit der Teerexposition (353 PEK, 168 BZK, 28 MB, 2535 Teer-Keratosen) ➤ bei PEK und Präkanzerosen überwiegend an lichtexponierten Körperstellen wie Kopf, Unterarme/Hände, dort aber weniger sonnenexponierte Areale stärker betroffen (Oberlippe > Unterlippe; Unterarme > Handrücken; Nasenloch > Nasenrücken) ➤ Alter bei Erkrankung für maligne Teer-Hautveränderung: 26–78 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ großes Kollektiv mit gesicherter PAK-Exposition ➤ keine UV-Belastung erhoben 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ kein belastbarer Hinweis auf Synkanzerogenese

FB 275: SYNKANZEROGENESE UV-LICHT (BK 5103)/PAK (BK 5102) BEI PEK?

Autor/Jahr	Studie/ Kollektiv	Exposition	Befund	Bias/Limitierung	Bewertung
Letzel und Drexler 1998	retrospektive Kohorten-Studie, 606 ♂ Beschäftigte (Teer-Raffinerie) mit anerkannter BK 5102 (1946–1996) follow-up von Letzel et al. 1992	UV: keine Angaben PAK: Teer (Raffinerie): Median 32 Jahre (2-51,5); > 77 % waren > 20 Jahre exponiert	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 2490 Präkanzerosen, 380 PEK, 218 BZK, 182 Keratoakanthome; ➤ Hauptlokalisation im Gesicht, an den Unterarmen und den Händen, Tumoren wurden eher an den nicht so UV-belasteten Arealen beobachtet (Nasenlöcher > Nasenrücken, Unterarme > Handrücken, Oberlippe > Unterlippe) ➤ Alter bei Erkrankung: 47 Jahre (16-82 Jahre) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ keine UV-Exposition erhoben ➤ historische Daten, ggfs. weniger PEK, da bereits als BK anerkannt und daher regelmäßig gescreent (Präkanzerosen werden bereits operiert) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ kein belastbarer Hinweis auf Synkanzerogenese
Voelter-Mahlknecht 2002	Kohorten-Studie, 618 ♂ Beschäftigte (Teer-Raffinerie) mit anerkannter BK 5102 (1946–2002) Longitudinal-Analyse, follow-up von Letzel et al. 1992 und Letzel und Drexler 1998	UV: keine Angaben PAK: Teer (Raffinerie): MW 30,5 Jahre (2-51), keine genauere Quantifizierung	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 393 PEK, 298 BZK, 6 Melanome, 194 Keratoakanthome; ➤ Hauptlokalisation im Gesicht, Tumoren wurden eher an den nicht so UV-belasteten Arealen beobachtet (Nasenlöcher > Nasenrücken und Nasenspitze, Unterarme > Handrücken, retroaurikular) ➤ Alter bei Erkrankung: PEK 54,9 Jahre (25–79 Jahre), BZK 62,7 Jahre (35–86 Jahre) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ keine UV-Exposition bestimmt ➤ keine Kontrollgruppe ➤ keine Risikoquantifizierung ➤ genaue Beobachtung wg anerkannter BK führt zu früherer Diagnosestellung und Operation, dadurch weniger Tumoren ➤ Gefahr des Informationsverlustes in der Nachkriegszeit, dadurch keine genaue Risikoableitung möglich 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Kein belastbarer Hinweis auf Synkanzerogenese

FB 275: SYNKANZEROGENESE UV-LICHT (BK 5103)/PAK (BK 5102) BEI PEK?

Autor/Jahr	Studie/ Kollektiv	Exposition	Befund	Bias/Limitierung	Bewertung
Stenehjem et al. 2017	Fall-Kohortenstudie; 13,5 Jahre follow-up 24 917 Offshore Erdöl-Arbeiter	<p>UV: Selbstberichtetes Sonnenverhalten (Sonnenbäder und Solarium-Besuche vor und nach dem 20. Lebensjahr, Sonnenbrand-Häufigkeit (nie, 1-3/Jahr, \geq 4/Jahr) vor und nach dem 20. Lebensjahr) ^a</p> <p>PAK: Benzol-Gehalt in Nordsee-Rohöl $<$ 0,5 Gewichts%, Benz[a]pyren-Gehalt 1,3 mg/kg, aber bei Reinigungs- oder Wartungsarbeiten Kontakt zu Rohölschlamm möglich (wahrscheinlich höherer PAK-Gehalt)</p> <p>Weitere Expositionen: Erstellung von Job-time-exposure Matrix (JEM) für Hautkontakt zu Rohöl, zu Mineralöl und zu ionisierender Strahlung und Hautkontakt/Inhalation von Benzol (0=improbable exposure; 1=possible; 2=probable; 3=the highest relative probable exposure)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 112 kutane Melanome (CM), 63 PEK, 7 andere NMSC, BZK nicht erfasst (30.06.1999–31.12.2012) ➤ meist an Körperstellen ohne Hautkontakt zu Petrochemikalien ➤ Erkrankungsrisiko (Hazard Ratio) für PEK an Hand und Unterarm bei Exposition gegenüber Rohöl 2,14 (95 % KI 0,3–15), Benzol 3,51 (95 % KI 0,45–27), Mineralöl 1,92 (95 % KI 0,37–9,81), adjustiert für Alter, Sonnenbrand-Frequenz (nie, 1-3/Jahr, \geq 4/Jahr) und Ausbildung ➤ NMSC: Hazard Ratio 2,64 (95 % CI: 1,28, 5,46; p 0,033) Offshore-Beschäftigung \geq 19 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ nur semiquantitative Expositionsermittlung mit Job-time-exposure-Matrices für Hautkontakt (u.a. mögliche PAK-Exposition) ➤ UV-Expositionsermittlung nur als Adjustierungsfaktor semiquantitativ erhoben^a ➤ Testung dichotomer Variablen (ever/never) von Sonnenbrandfrequenz und Kontakt zu Rohöl zeigte signifikante Interaktion für Hauttumoren der Oberlippe aber: →Angabe für NMSC (8 Fälle) <u>und</u> CM (16 Fälle) zusammen und →alle Fälle waren gegen PAK <u>und</u> UV-Licht exponiert 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hinweis auf hohe außerberufliche UV-Belastung in diesem Kollektiv ➤ kein belastbarer Hinweis auf Synkanzerogenese
<p>^a In einer weiteren Studie (Stenehjem et al. 2017b) wurde die UV-Exposition genauer ausgewertet (aber nicht im Verhältnis zur Exposition gegenüber PAK): die Sonnenbrand-Frequenz zeigte sich dabei als Prädiktor für die Erkrankung an einem Hauttumor, ebenfalls erhöhte die Verwendung von Solarien das Risiko, an einem NMSC zu erkranken.</p>					

FB 275: SYNKANZEROGENESE UV-LICHT (BK 5103)/PAK (BK 5102) BEI PEK?

Autor/Jahr	Studie/ Kollektiv	Exposition	Befund	Bias/Limitierung	Bewertung
Therapeutische Exposition					
Lindelöf und Sigurgeirsson 1993	Fall-Kontroll-Studie 120 Patienten mit PUVA-Therapie wegen Psoriasis (87,5 %), Ekzem (8,3 %) und/oder Lichen planus (4,2 %) 24 mit PEK, 96 Kontrollen	UV: PUVA Dosis: 966 bzw. 957 J/cm ² PAK: vorhergehende Therapie mit Teer (lt. Fragebogen; 70 % der Fälle und 64 % der Kontrollen): Weitere mögliche Risikofaktoren (lt. Fragebogen): ionisierende Strahlung, topische Kortikosteroide, UVB, Anthralin, Methotrexat, Etretinat, Arsen, Hydroxyurea für jeden Patienten 4 gematchte Kontrollen (Alter, Geschlecht, Diagnose der therapierten Erkrankung, PUVA-Dosis, Anzahl der Behandlungen, Art des Psoralen-Regimes, Hauttyp, Behandlungsstelle, um Co-Karzinogene zu identifizieren)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 24 Plattenepithelkarzinome ➤ Alter bei Erkrankung: MW 52 Jahre (24–72 Jahre) ➤ Vorhergehende Therapie mit Teer: RR 1,3 (95 % KI 0,5–3,5) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Möglichkeit der unvollständigen Erhebung der Teer-Exposition (nur ja/nein, keine Dauer) ➤ Gefahr der Überbewertung von Expositionen bei an einem PEK Erkrankten 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ keine belastbaren Daten für Synkanzerogenese
Stern et al. 1984	prospektive Studie über 5,7 Jahre 1380 Psoriasis-Patienten mit PUVA-Therapie Vor-Untersuchungen (1974, 75, 76) und jeweils 5 follow-up-Untersuchungen (1977–1982)	UV: Klassifizierung in low-/medium-/high-dose group, dabei ungefähre Aufteilung der Studienpopulation bei 60. und 80. Perzentil; low-dose < 80/100/100/120/120 J/cm ² , medium-dose 80-99/100-119/100-139/120-159/120-159 J/cm ² , high-dose > 99/119/139/159/159 J/cm ² PAK: nur Angabe high dose/low dose Weitere Expositionen: ionisierende Strahlung (some/none) PUVA-Therapie: oral Methoxsalen + UVA-Photochemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 89 PEK und 43 BZK in den 5 Jahren nach der PUVA-Behandlung ➤ hohe Teer-Dosis erhöhte das Risiko für PEK signifikant ($\chi^2=5,5$, $P < 0,05$) ➤ aber keine Interaktion zwischen PUVA und Teer ($\chi^2 = 1,7$, $P > 0,5$) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ nur semiquantitative Expositionserfassung/Auswertung ➤ Nachbeobachtungszeit von 5,7 Jahren vergleichsweise gering 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ kein Hinweis auf Synkanzerogenese

FB 275: SYNKANZEROGENESE UV-LICHT (BK 5103)/PAK (BK 5102) BEI PEK?

Autor/Jahr	Studie/ Kollektiv	Exposition	Befund	Bias/Limitierung	Bewertung
Maughan et al. 1980	retrospektive Kohorten-Studie + 25 Jahre-follow-up 305 (im follow-up) von 426 Patienten mit atopischer Dermatitis und/oder Neurodermitis und Therapie nach dem Goeckerman-Schema (1950 bis 1954)	UV: UVA-Therapie (Goeckerman-Schema) PAK: Steinkohlenteersalben (Goeckerman-Schema), teilweise auch später noch Verwendung von Steinkohlenteersalben (Fragebogen) Weitere Expositionen, Informationen: Fragebogen enthält Angaben zum gegenwärtigen Hautzustand, zur allgemeinen Gesundheit, verwendeten dermatologischen Therapien (ionisierende Strahlung, Arsen, Verwendung von Teerprodukten), Wohnort, Art der beruflichen Beschäftigung und Exposition gegenüber Sonne	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 1 PEK, 8 BZK, 2 NMSC unbekannt ➤ Patienten mit Tumoren bekamen nicht mehr und nicht länger Teer-Produkte als Nichterkrankte, eher weniger ➤ Inzidenz wurde mit derjenigen für NMSC in derselben Gegend aus dem Third National Cancer Survey verglichen → kein Hinweis auf vermehrtes Auftreten von NMSC oder PEK nach Behandlung mit Goeckerman-Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Nur 1 PEK ➤ keine Kontrollgruppe ohne Teerexposition (möglicher Bias) ➤ Angaben im Fragebogen mit möglichem Bias (Erinnerungslücken, mögliche Unschärfe in der Expositionserfassung) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ kein Hinweis auf Synkanzerogenese
Pittelkow et al. 1981	retrospektive Kohorten-Studie + follow-up (im Mittel 20 Jahre) 260 von 280 Psoriasis-Patienten mit Therapie nach dem Goeckerman-Schema (1950 bis 1954)	UV: mit/ohne NMSC: 13/14 Tage mit UV-Behandlung (1951-55); 19/18 Tage mit UV-Behandlung (1956-60); 14/15 Jahre Aufenthalt in südlichen Staaten; 42%/27% lebten in südlichen Staaten PAK: mit/ohne NMSC: 16/17 Tage mit Teerbehandlung (1951-55); 21/21 Tage mit Teerbehandlung (1956-60); 21/14 Jahre, in denen Teer zu Hause verwendet wurde Weitere Expositionen: mit/ohne NMSC: Behandlung mit Arsen (10/13 %), Methotrexat (10/6 %), Ionisierende Strahlung (68/57 %),	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 19 Patienten mit NMSC ➤ Erkrankung: 22 BZK, 7 PEK, 3 NMSC ➤ Alter bei Erkrankung: 56 Jahre (39-92) ➤ es wird ein Mechanismus der Risikoreduzierung bei Psoriasis-Patienten diskutiert 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ follow-up wurde mit Fragebogen erhoben (evtl unvollständig, Unschärfen in der Expositionserfassung durch Erinnerungslücken) ➤ keine Kontrollgruppe ohne Teerexposition (möglicher Bias) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ kein Hinweis auf Synkanzerogenese

FB 275: SYNKANZEROGENESE UV-LICHT (BK 5103)/PAK (BK 5102) BEI PEK?

Autor/Jahr	Studie/ Kollektiv	Exposition	Befund	Bias/Limitierung	Bewertung
		Steinkohlenteer (68/67 %), UV-Licht (68/70 %) erfasst wurden u.a. demographische Daten, Hautpigmentierung, Haarfarbe, bösartige oder prä maligne Erkrankungen, alle medizinischen Behandlungen mit einem möglichen karzinogenen Risiko (Therapie mit Arsen, Methotrexat, ionisierende oder UV-Strahlung und Teer)			

AK: Aktinische Keratose; BZK: Basalzellkarzinom; CM: kutane Melanome; MB: Morbus Bowen; NMSC: non-melanoma skin cancer; PEK: Plattenepithelkarzinom

20.2 Ergebnisse der Tierstudien

Da sich nur wenige für eine Diskussion bezüglich der Synkanzerogenese von PAK und UV-Licht teilweise geeignete epidemiologische Studien identifizieren ließen, wurden bei der Literaturrecherche ergänzend auch Tierstudien mit Angabe von Tumorinzidenzen berücksichtigt, in denen experimentell sowohl die einzelnen Expositionen gegenüber UV-Licht und PAK als auch die Kombinationswirkungen untersucht wurden, um belastbare Hinweise auf einen möglichen synkanzerogenen Effekt ableiten zu können. Diese so identifizierten Studien werden im Folgenden dargestellt:

Tabelle 2: Ergebnisse der eingeschlossenen Tierstudien

Autor/ Jahr	Kollektiv	Exposition	Befund	Bias/ Limitierung	Bewertung
Cavalieri und Calvin 1971	180 Schweizer Albino Mäuse (♂, ♀)	<p>UV: 100 W UV-Lampe (max 366 nm), 8550 µW/cm², 4x/Wo 2 Std/Tag</p> <p>PAK: Benzo[a]pyren/Benzo[e]pyren/Pyren/Chrysen in Aceton (0,1 mg/1 Tropfen) 2x/Wo interskapular</p> <p>Experiment-Design (Tumorinzidenz): über 18 Wo 9 Gruppen à 20 Tiere (i) Benzo[a]pyren, (ii) Benzo[a]pyren + UV-Licht, (iii) Benzo[e]pyren, (iv) Benzo[e]pyren + UV-Licht, (v) Pyren, (vi) Pyren + UV-Licht, (vii) Chrysen, (viii) Chrysen + UV-Licht, (ix) nur UV-Licht</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ alle Tiere überlebten ➤ keine Tumoren bei (ix) nur UV-Licht und (iii-viii) Benzo[e]pyren/Pyren/Chrysen ohne/mit UV; ➤ 31 % Tumoren bei (i) Benzo[a]pyren; 63 % Tumoren bei (ii) Benzo[a]pyren + UV-Licht 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ keine Beschreibung der Tumoren; ➤ nur eine Konzentration getestet 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hinweis auf Synkanzerogenese von PAK und UV-Licht ➤ keine Dosis-Wirkungs-Beziehung, da nur eine Konzentration B[a]P getestet
Epstein und Epstein 1962	119 Albino Mäuse	<p>UV: luftgekühlte Quarzlampe (air-cooled hot quartz high pressure contact lamp); 280 bis 320 nm; zu Beginn 1,73 × 10⁵ ergs/cm², später 1,02 ergs/cm², insgesamt 13,33 × 10⁷ ergs/cm² →subkanzerogen</p> <p>PAK: 0,5 % 7,12-Dimethylbenzo[a]anthracen (DMBA) in Aceton auf den Rücken</p> <p>Experiment-Design: 3 Gruppen (31/41/47 Tiere): (i) einmalig 0,1 ml DMBA + (2 Wo später) 2x/Wo UV-Licht (67 Wo) (ii) einmalig 0,1 ml DMBA-Lösung ohne UV-Licht, (iii) 0,1 ml Aceton mit UV-Licht wie in (i)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Haarverlust + Verdickg in (i), (ii) 11 Tage nach DMBA ➤ durch UV induzierte Verdickung mit/ohne Hyperkeratose in (i), (iii) 7 Tage nach UV ➤ Tumoren mind. 2 mm Ø und 2 Wo persistierend: (i) 16/31, (ii) 4/41, (iii) 0/34 überwiegend PEK, Fibrosarkome; in (i) größere Tumoren ohne Regression ➤ Auftreten nach (i) 67 Tagen, (ii) 27 (aber keine neuen nach 45) Tagen, (iii) keine Tumoren ➤ Prämaligne Plaques bis 35. Wo: (i) 9 (+1) →2 wurden Tumoren, (ii) 7, (iii) keine ➤ DMBA + UV-Licht →mehr und größere Tumoren 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ nur einmalige Exposition gegenüber PAK; ➤ nur eine Konzentration PAK und UV getestet 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hinweis auf Synkanzerogenese von PAK und UV-Licht; ➤ keine Dosis-Wirkungs-Beziehung, da nur eine Konzentration getestet

FB 275: SYNKANZEROGENESE UV-LICHT (BK 5103)/PAK (BK 5102) BEI PEK?

Autor/ Jahr	Kollektiv	Exposition	Befund	Bias/ Limitierung	Bewertung
Epstein 1965	135 Hairless Mice	<p>UV: Luftgekühlte Quarzlampe (air-cooled hot quartz high pressure contact lamp); 280-320 nm; $3,59 \times 10^5$ ergs/cm²/sec → insgesamt $15,34 \times 10^7$ ergs/cm² in 29 Wo PAK: 0,5 % 7,12-Dimethylbenzo[a]anthracen (DMBA) in Aceton auf den Rücken Experiment-Design: 4 Gruppen (26/42/26/41 Tiere), 63 Wo Nachbeobachtung: (i) einmalig 0,1 ml DMBA + (6 Wo später) 3x/Wo UV-Licht, (ii) einmalig 0,1 ml DMBA-Lösung ohne UV-Licht, (iii) einmalig 0,1 ml Aceton + (6 Wo später) 3x/Wo UV-Licht, (iv) einmalig 0,1 ml Aceton ohne UV-Licht</p>	<p>➤ Tumoren (mind. 2 mm Ø und 2 Wo persistierend): (i) 24/24, (ii) 4/30, (iii) 23/24, (iv) 0/32; 82 % in (i) und (iii) PEK; mehr + aggressivere Tumore pro Tier in (i) ➤ erste Tumoren nach (i) 14 Wo, (ii) 30 Wo, (iii) 20 Wo, (iv) keine ➤ Tumoren treten bei Exposition gegen DMBA + UV-Licht früher, größer, häufiger pro Tier und aggressiver auf, als bei Exposition gegen UV-Licht allein ➤ DMBA alleine führt nur zu wenigen Tumoren</p>	<p>➤ keine Beschreibung der Tumoren ➤ nur eine Konzentration getestet</p>	<p>➤ Hinweis auf Synkanzerogenese von PAK und UV-Licht ➤ keine Dosis-Wirkungs-Beziehung, da nur eine Konzentration getestet</p>
Findlay 1928	70 Albino-Mäuse	<p>UV: Quecksilber-Dampf-Lampe (Y 2 Ulviarc burner, 200-300 Volt, 2000 bis 10140 A.U.) PAK: Epilierung des Areals auf dem Rücken mit Natriumsulfid-Lösung, dann Teerung</p> <p>Experiment-Design 1: 30 Mäuse (20/10), 42 Wo (i) Teer 2x/Wo + UV-Licht 2 min 4x/Wo (ii) Teer 2x/Wo (ohne Bestrahlung)</p> <p>Experiment-Design 2: 20 Mäuse (10/10), 4 Wo (i) Teer 2x/Wo + UV-Licht 2 min täglich (ii) Teer 2x/Wo (ohne Bestrahlung)</p> <p>Experiment-Design 3: 20 Mäuse, 58 Wo UV-Licht 1 min/Tag für 5 Mo, dann 2 min/Tag für 2 Mo, dann 3 min 4x/Wo, kein Teer</p>	<p>➤ 12 Karzinome bei Teer + UV-Licht (ab 8. Wo, 8 Tiere tumorfrei vorzeitig verstorben) ➤ 10 Tumoren bei nur Teer (ab 20. Wo)</p> <p>➤ 3 Karzinome bei Teer + UV-Licht (4., 8., 22. Wo), kein Tumor bei nur Teer</p> <p>➤ 1 Papillom, 2 multiple Papillome, 2 Karzinom, 2 multiple Karzinome, 12 † mit chronischer solarer Dermatitis; erstes Papillom nach 217 Tagen (31. Wo)</p>	<p>➤ Pinselung mit Teer, kein definierter PAK-Gehalt ➤ keine unterschiedlichen Konzentrationen von PAK/UV ➤ "nur UV-Licht" in Extra-Experiment</p>	<p>➤ Hinweis auf Synkanzerogenese ➤ keine Dosis-Wirkungs-Beziehung</p>

FB 275: SYNKANZEROGENESE UV-LICHT (BK 5103)/PAK (BK 5102) BEI PEK?

Autor/ Jahr	Kollektiv	Exposition	Befund	Bias/ Limitierung	Bewertung
Gensler 1988	108 ♀ BALB/c Mäuse, 6 Gruppen à 18 Tiere	<p>UV: 5 × 30-min UVB-Bestrahlung (6 J/m²/s mit 280 bis 320 nm) <u>dorsal</u>/Wo über 13 Wo (insgesamt 7 × 10⁵ J/m²)</p> <p>PAK: B[a]P in Aceton; 2×/Wo <u>ventral</u> appliziert: 1,0 mg über 10 Wo, 0,1 mg oder Acetonlösung über 20 Wo</p> <p>Experiment-Design:</p> <p>(i) UVB + Aceton, (ii) UVB + 0,1 mg B[a]P 2×/Wo <u>ventral</u> 20 Wo, (iii) UVB + 1,0 mg B[a]P 2×/Wo <u>ventral</u> 10 Wo, (iv) Aceton allein, (v) 0,1 mg B[a]P 2×/Wo <u>ventral</u> 20 Wo, (vi) 1,0 mg B[a]P 2×/Wo <u>ventral</u> 10 Wo</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Histologie von 20 Tumoren nach UVB + B[a]P: 90 % PEK, 10 % undifferenzierte Sarkome ➤ Tumoren nach 12 Wo: 10 % bei 1 mg B[a]P (vi), 67 % bei 1 mg B[a]P + UVB (iii; p < 0,0003) ➤ Tumoren nach 18 Wo: 1 mg B[a]P (vi): 2 T ventral; UVB + 1 mg B[a]P (iii): 29 T ventral ➤ Tumoren nach 21 Wo: 0,1 mg B[a]P (v): 9 T ventral; UVB + 0,1 mg B[a]P (ii): 25 T ventral; ➤ Die Rate der dorsalen UVB-induzierten Tumoren war bei den Kontrollen und den 2×/Wo mit 1 oder 0,1 mg B[a]P behandelten Mäusen gleich ➤ Tumorinzidenz ventral signifikant höher bei zusätzlicher dorsaler UVB-Bestrahlung 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ PAK <u>ventral</u>, UV <u>dorsal</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hinweis auf Synkanzerogenese durch systemischen Effekt der UVB-Strahlung ➤ keine Dosis-Wirkungs-Beziehung
Heller 1950	87 weiße Mäuse (♂, ♀)	<p>PAK: 10 % Anthracensalbe</p> <p>UV: nichtkanzerogene Bestrahlung mit langwelligem UVA (320 bis 400 nm) ggfs. mit sichtbarem Licht (> 320 nm) alle 2 Tage</p> <p>Experiment-Design 1: 40 Mäuse</p> <p>(i) UVA alle 2 Tage + Anthracensalbe, (ii) nur UVA, (iii) nur Anthracensalbe</p> <p>Experiment-Design 2: 37 Mäuse</p> <p>(i) UVA + sichtbares Licht alle 2 Tage + Anthracensalbe, (ii) nur UVA, (iii) nur Anthracensalbe</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ (i) Tumoren nach 39 Tagen, nach 6 Wo 100 %, ➤ keine Tumoren über 1 Jahr Beobachtung bei (ii) nur UVA und (iii) nur Anthracen-Salbe <ul style="list-style-type: none"> ➤ (i) 2 beginnende Karzinome nach 35 Tagen, erste echte Tumoren bei 4 Tieren nach 52 Tagen, nach 7–8 Wo 100 % ➤ keine Tumore über 1 Jahr Beobachtung bei (ii) nur UVA und (iii) nur Anthracen-Salbe 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ hohe Sterblichkeit der Tiere, in Design 1 verendeten exponierte Tiere vorzeitig, in Design 2 wurden 2 Tiere aufgefressen ➤ keine unterschiedlichen Konzentrationen 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hinweis auf Synkanzerogenese ➤ keine Dosis-Wirkungs-Beziehung

FB 275: SYNKANZEROGENESE UV-LICHT (BK 5103)/PAK (BK 5102) BEI PEK?

Autor/ Jahr	Kollektiv	Exposition	Befund	Bias/ Limitierung	Bewertung
Santamari a et al. 1966	955 Schweizer Albino- Mäuse	<p>UV: high-pressure Wood 125-W Philips bulb '57236 E/70' (Ultraviolett Analysenlampe), maximum output at 365 mμ in the long ultra-violet, $1,5 \times 10^5$ ergs/cm²/sec bei 30 cm, Exposition zwischen 30 min und 3 Std, Kontrollgruppe wird im Dunklen gehalten</p> <p>PAK: ein Tropfen 3,4-Benzpyren (0,5 oder 0,25 % in Aceton oder in Benzol) auf die Interskapular-Region 2\times/Wo</p>		<ul style="list-style-type: none"> ➤ histologische Befunde sind nicht in der Publikation enthalten ➤ es sind nicht alle Tumorinzidenzen aufgeführt 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hinweis auf Synkanzerogenese, aber Kanzerogenität von 3,4-BP wird durch künstliches UV-Licht verstärkt und durch Tageslicht verlangsamt
		<p>Experiment-Design 1: 300 männliche Mäuse in 6 Gruppen über 28 Wo: (i) UV-Licht 2\times/Wo, (ii) 3,4-BP (100 μg) 2\times/Wo + Dunkelheit, (iii) 3,4-BP 2\times/Wo + 0,5 Std UV-Licht (2×10^{10} ergs/cm²), (iv) 3,4-BP 2\times/Wo + 1 Std UV-Licht (4×10^{10} ergs/cm²), (v) 3,4-BP 2\times/Wo + 2 Std UV-Licht (8×10^{10} ergs/cm²), (vi) 3,4-BP 2\times/Wo + 3 Std UV-Licht (12×10^{10} ergs/cm²)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ sehr niedrige Tumorinzidenz von 4 % in (ii = 3,4-BP + Dunkelheit) ➤ höchste Tumorinzidenz von 58 % in (v = 3,4-BP 2\times/Wo + 2 Std UV-Licht (8×10^{10} ergs/cm²)) ➤ 3,4-BP ist unabhängig vom Licht kanzerogen 		
		<p>Experiment-Design 2: 480 Mäuse (σ, ρ) in 5 Gruppen über 24 Wo: (i) UV-Licht 2\times/Wo, (ii) 3,4-BP (100 μg) 2\times/Wo + Dunkelheit, (iii) 3,4-BP 2\times/Wo + 2 Std UV-Licht (6×10^{10} ergs/cm²), (iv) 3,4-BP 2\times/Wo + 3 Std UV-Licht (10×10^{10} ergs/cm²), (v) 3,4-BP 2\times/Wo + Tageslicht</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Tumore treten bei 3,4-BP + UV-Licht früher auf (11. Wo) als bei 3,4-BP + Dunkelheit (17. Wo) ➤ im weiteren Verlauf hemmt das UV-Licht im Vergleich zur Dunkelheit (24. Wo: 8 % vs. 27 %) ➤ Tageslicht führt auch zu einer erhöhten Tumorinzidenz im Vergleich zur Dunkelheit (21. Wo: 35 vs. 5 %, 24. Wo: 47 vs. 27 %) ➤ Kanzerogenität von 3,4-BP wird durch künstliches UV-Licht verstärkt und durch Tageslicht verlangsamt 		
		<p>Experiment-Design 3: 175 Mäuse (σ + ρ) in 4 Gruppen: (i) UV-Licht 2\times/Wo, (ii) 3,4-BP (50 μg) 2\times/Wo + Dunkelheit, (iii) 3,4-BP 2\times/Wo + 1 Std UV-Licht ($4,3 \times 10^{10}$ ergs/cm²), (iv) 3,4-BP 2\times/Wo + 2 Std UV-Licht ($8,6 \times 10^{10}$ ergs/cm²)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 60 % Papillome fanden sich bei UV-Licht in der 22. Wo und bei Dunkelheit in der 28. Wo ➤ die Karzinominzidenz war in der 30. Wo bei UV-Licht bei 100 % und in der Kontrollgruppe nur bei 3 % 		

FB 275: SYNKANZEROGENESE UV-LICHT (BK 5103)/PAK (BK 5102) BEI PEK?

Autor/ Jahr	Kollektiv	Exposition	Befund	Bias/ Limitierung	Bewertung
Santamaria et al. 1983	♀ Swiss albino Mäuse, strain 955	<p>UV: UV-Licht (Philips bulb W 125 W, 300–400 nm, maximum output at 365 nm, negligible 313 nm band, with flux at animal level: $5,89 \times 10^3$ erg cm²/sec) für 2 Std (100fach unter dem Minimum für Kanzerogenese)</p> <p>PAK: 100 µg B[a]P in Aceton</p> <p>Experiment-Design: 16 Gruppen, jeweils 75 Tiere; Carotinoide (Carotin (C) und Canthaxanthin (CX)) werden zunächst 1 Mo gefüttert (2,5 mg/5 g Pellets), dann zusätzlich per Katheter (25 mg/0,250 kg KG) zugeführt</p> <p>(i) B[a]P + Dunkelheit, (ii) B[a]P + C + Dunkelheit, (iii) BP + CX + Dunkelheit, (iv) BP + UV (300-400 nm), (v) BP + C + UV, (vi) BP + CX + UV und 10 Kontrollgruppen</p>	<p>➤ Tumoren nach 16 Wo: (i) B[a]P und (iv) B[a]P + UV, ➤ Tumoren nach 60 Wo: (i) B[a]P > 60 %, (iv) B[a]P + UV > 90 %, Kontrollgruppe (nur UV-Exposition): 8 % ➤ mehr Tumoren in der Gruppe B[a]P + UV (iv) als in den Gruppen B[a]P (i) und Kontrollgruppe (nur UV-Exposition, subkanzerogene Exposition) zusammen)</p>	<p>➤ Kontrollgruppen werden nicht weiter erklärt ➤ es bleibt unklar, ob die Kontrollgruppen wirklich gar keine Carotinoide bekommen haben</p>	<p>➤ Hinweis auf Synkanzerogenese ➤ keine Dosis-Wirkungs-Beziehung</p>
Stenbäck et al. 1973	270 ♀ Schweizer Mäuse der Eppley-Kolonie	<p>UV: Westinghouse FS-40-T-12 sunlamp ($1,7 \times 10^7$ ergs/cm²/hr), (A) UV-Licht einmalig über 3 Std ($5,1 \times 10^7$ ergs/cm²) oder (B) UV-Licht 10 x/2 Wo (5 x/Wo) insgesamt 30 Std</p> <p>PAK: 50 µg 7,12-Dimethylbenzanthracen (DMBA) in Aceton zwischen die Flanken als Promotor 0,02 ml Kroton-Öl in Aceton (2,5 %) 2 x/Wo für 30 Wo</p> <p>Experiment-Design:</p> <p>(i) DMBA einmalig, (ii) UV-Licht einmalig, (iii) UV-Licht 10 x, (iv) Kroton-Öl (v) DMBA einmalig, 7 Tage später dann Kroton-Öl (vi) UV-Licht einmalig, 1 Stunde später dann DMBA einmalig, 7 Tage später dann Kroton-Öl (vii) UV-Licht 10 x, 1 Stunde später dann DMBA einmalig, 7 Tage später dann Kroton-Öl (viii) DMBA einmalig, 1 Stunde später dann UV-Licht einmalig, 7 Tage später dann Kroton-Öl (ix) DMBA einmalig, 1 Stunde später dann UV-Licht 10 x, 7 Tage später dann Kroton-Öl</p>	<p>➤ Anzahl der Versuchstiere (VT), Tiere mit Tumor (TT), Anzahl der Tumoren (AT)</p> <p>(i) 40 VT und (ii) 40 VT: keine Hautveränderungen, (iii) 40 VT: Ulzerationen und Vernarbungen, 2 P, (iv) 40 VT: leichte Hyperplasie, Hyperkeratose, keine Tumoren (v) 30 VT: 9 TT, 10 AT; 6 P, 2 K, einige davon in Regression, erstes P 4 Wo nach Beginn (vi) 30 VT: 12 TT, 26 AT; 8 P, 1 H, 2 K, 1 PEK, 1 FS (vii) 30 VT: 9 TT, 12 AT; 7 P, 2 F, 1 PEK, 1 FS (viii) 30 VT: 8 TT, 9 AT; 6 P, 1 PEK (ix) 30 VT: 3 TT, 4 AT</p> <p>➤ einmalige UV-Exposition vor der Initiierung durch DMBA führt zu mehr gutartigen Tumoren ➤ Inzidenz gutartiger Tumoren sinkt signifikant, wenn nach DMBA 10 UV-Dosen gegeben werden, auch wenn wenige Karzinome und Sarkome auftraten (additiver Effekt)</p>	<p>➤ Kroton-Öl als Promotor</p>	<p>➤ Hinweis auf Synkanzerogenese</p>

FB 275: SYNKANZEROGENESE UV-LICHT (BK 5103)/PAK (BK 5102) BEI PEK?

Autor/ Jahr	Kollektiv	Exposition	Befund	Bias/ Limitierung	Bewertung
Stenbäck und Shubik 1973	210 Schweizer Mäuse der Eppley- Kolonie	UV: Westinghouse FS-40-T-12 sunlamp ($1,7 \times 10^7$ ergs/cm ² /hr) PAK: 7,12-Dimethylbenzanthracen (DMBA) in Aceton 0,06 %, 0,02 ml aufgetragen auf die Rückenhaut zwischen die Flanken		➤ nur eine PAK- Konzentration getestet	➤ Hinweis auf Synkanzerogenese bei PAK- Expositionen mit niedrigeren bzw. subkanzerogenen Expositionen gegenüber UV- Licht ➤ höhere UV-Licht- Expositionen führten nach PAK- Exposition zu einer niedrigeren Tumorinzidenz im Sinne einer Hemmung
		Experiment-Design 1: 120 Tiere (i) UV ($5,1 \times 10^7$ ergs/cm ²) + DMBA 2 x/Wo für 21 Wo (ii) nur DMBA 2 x/Wo für 21 Wo (iii) NAIR (Enthaarungsmittel) 1 x/Wo für 21 Wo (iv) nichts	➤ Tiere mit Tumor (TT), Anzahl der Tumoren (AT) (i) 25 TT, 52 AT; 17 P, 8 K, 20 PEK, 7 FS (ii) 23 TT, 30 AT, 13 P, 5 K, 11 PEK, 1 FS (iii) 1 TT, 1 AT; (iv) keine Tumoren ➤ Eine einzige subkanzerogene Gabe von UV-Licht vor wiederholter DMBA-Gabe verdoppelte fast die Anzahl gutartiger und bösartiger Tumore		
		Experiment-Design 2: 90 Tiere (i) ($10,2 \times 10^9$ ergs/cm ²) 2 x/Wo für 4 Wo (ii) DMBA 2 x/Wo für 4 Wo, 1 Std später ($10,2 \times 10^9$ ergs/cm ²) 2 x/Wo für 4 Wo + (iii) DMBA 2 x/Wo für 4 Wo	➤ Tiere mit Tumor (TT), Anzahl der Tumoren (AT) (i) 5 TT, 5 AT; 2 P, 2 PEK, 1 FS (ii) 9 TT, 9 AT, 3 P, 1 K, 3 PEK, 2 FS (iii) 10 TT, 11 AT; 6 P, 1 K, 3 PEK ➤ Bei wiederholter Gabe von DMBA + UV-Licht waren die Tumoren morphologisch ähnlich wie bei nur UV-Licht ➤ im Vergleich zu nur DMBA war die Anzahl der Tumoren etwas geringer und die Latenzzeit länger ➤ Hinweis auf Hemmung durch UV-Licht		

FB 275: SYNKANZEROGENESE UV-LICHT (BK 5103)/PAK (BK 5102) BEI PEK?

Autor/ Jahr	Kollektiv	Exposition	Befund	Bias/ Limitierung	Bewertung
Stenbäck 1975	680 ♀ Schweizer Mäuse der Eppley- Kolonie	<p>UV: Westinghouse FS-40-T-12 sunlamp (1,7 × 10⁷ ergs/cm²/hr bei 37 cm Abstand, 55 % im Bereich von 275 bis 315 nm) PAK: 7,12-Dimethylbenzanthracen (DMBA), B[a]P; 0,02 ml aufgetragen auf die Rückenhaut zwischen die Flanken</p>		<p>➤ Studien wurden mit Kroton-Öl als Promoter durchgeführt ➤ PAK teilweise subkutan</p>	<p>➤ Hinweis auf Synekanozerogenese</p>
		<p>Experiment-Design 1: 5 Gruppen, jeweils 40 Tiere: (i) 12 µg DMBA in Aceton 2×/Wo über 8 Wo, (ii) 3 Std UV-Licht (5,5 × 10⁷ ergs/cm²) 2×/Wo über 8 Wo, (iii) UV-Licht (5,5 × 10⁷ ergs/cm²) jeweils 24 Std vor 12 µg DMBA in Aceton 2×/Wo über 8 Wo, (iv) UV-Licht (5,5 × 10⁷ ergs/cm²) jeweils 1 Std <u>vor</u> 12 µg DMBA in Aceton 2×/Wo über 8 Wo, (v) UV-Licht (5,5 × 10⁷ ergs/cm²) jeweils 1 Std <u>nach</u> 12 µg DMBA in Aceton 2×/Wo über 8 Wo</p>	<p>➤ Tiere mit Tumor (TT), Anzahl der Tumoren (AT), Anzahl der Tiere mit histologisch gesicherten Tumoren: (i) TT: 20, AT: 28, P: 10, PEK: 2, (ii) TT: 10, AT: 12, P: 3, PEK: 2; FS: 2; (iii) TT: 31, AT: 37, P: 11, PEK: 4, H: 1, F: 2, FS: 2; (iv) TT: 18, AT: 18, P: 5, PEK: 1, H: 1, F: 1, FS: 1; (v) TT: 8, AT: 10, P: 4, FS: 1 ➤ UV-Licht 24 Std vor DMBA erhöht Tumorzinzidenz ➤ UV-Licht 1 Std nach DMBA erniedrigt Tumorzinzidenz ➤ UV-Licht 1 Std vor DMBA erniedrigt Tumorzinzidenz weniger ➤ Verringerung der Tumorzinzidenz bei höherer UV-Exposition 1 Std vor/nach DMBA durch photochemische Deaktivierung des Kanzerogens durch UV-Licht nach der Exposition diskutiert</p>		
		<p>Experiment-Design 2: 12 Gruppen, jeweils 40 Tiere (i) einmalig UV-Exposition über 5,5 × 10⁷ ergs/cm², (ii) einmalig 100 µg B[a]P in Aceton, (iii) Kroton-Öl (0,02 ml einer 2,5 % Lösung) 2×/Wo über 30 Wo, (iv) einmalig 100 µg B[a]P in Aceton, 10 Tage später Kroton-Öl (s. (iii)) 2×/Wo über 30 Wo, (v) einmalig UV-Exposition über 5,5 × 10⁷ ergs/cm², 1 Std vor B[a]P und Kroton-Öl, (vi) 50 µg DMBA in Aceton, (vii) einmalig DMBA in Aceton, 10 Tage später Kroton-Öl (s. (iii)) 2×/Wo über 30 Wo, (viii) einmalig UV-Exposition über 2,8 × 10⁶ ergs/cm², nach 1 Std 50 µg DMBA in Aceton, (ix) Exposition wie (viii), dann 10 Tage später Kroton-Öl</p>	<p>➤ (i), (ii), (iii), (vi) und (viii): keine Tumoren (iv) TT: 4, AT: 4, P: 2; (v) TT: 9, AT: 14, P: 7; (vii) TT: 22, AT: 28, P: 19, PEK: 8, K: 1; (ix) TT: 20, AT: 40, P: 17, PEK: 2; (x) TT: 3, FS: 3; (xi) TT: 2, FS: 2; (xii) TT: 2, AT: 5, P: 1, PEK: 1, FS: 2; ➤ PAK und UV-Expositionen alleine führen zu keinen Tumoren ➤ signifikanter Tumoranstieg bei UV-Exposition 1 Std vor DMBA/B[a]P und Kroton-Öl</p>		

FB 275: SYNKANZEROGENESE UV-LICHT (BK 5103)/PAK (BK 5102) BEI PEK?

Autor/ Jahr	Kollektiv	Exposition	Befund	Bias/ Limitierung	Bewertung
		(s. (iii)) 2×/Wo über 30 Wo, (x) Exposition <u>subkutan</u> gegen 200 µg DMBA, (xi) Exposition wie (x), dann 10 Tage später Kroton-Öl (s. (iii)) 2×/Wo über 30 Wo, (xii) einmalig UV-Exposition über $5,5 \times 10^7$ ergs/cm ² , 1 Std vor einmaliger Injektion von 100 µg B[a]P, 10 Tage später 2,5 % Kroton-Öl (s. (iii)) 2×/Wo über 30 Wo			
Wang et al. 2005	80 ♀ SKH-1-Mäuse (hairless)	UV-Exposition: UVA-Bestrahlung (40 kJ/m ²), 8 UVA and 8 UVB lamps (FS24T12-UVB-HO, Voltare (Fairfield, CT), UVA überwiegend von 320–400 nm und UVB von 290–320 nm), Dosis entspricht einem täglichen Aufenthalt von 16–20 min im Sonnenlicht im Sommer im Central Park, New York, Gesamt-Dosis UVA (3.000 kJ/m ² in 25 Wo) PAK-Exposition: B[a]P (8 nmol/Maus) in 0,1 ml Aceton 3 ×/Wo (8 nmol B[a]P induzieren keine Hauttumoren über 85 Wo), Gesamtdosis 0,6 µmol B[a]P/Maus Experiment-Design (Tumorinzidenz)³: 20 Tiere, 4 Gruppen, 25 Wo Behandlung, 5 Wo Nachbeobachtung (i) Kontrolle, (ii) nur UVA, (iii) nur B[a]P, (iv) B[a]P + 2 Std später UVA (40 kJ/m ²), Tumore werden am Ende des Experiments auf onkogene Mutationen untersucht	<ul style="list-style-type: none"> ➤ alle Tumoren PEK ➤ erster Tumor in der 18. Wo ➤ Zunahme der Inzidenz auch nach Ende der Exposition ➤ nach 30 Wo Tumorinzidenz von 70 % und Multiplizität von 2,4 Tumoren/Maus ➤ subkanzerogene Level von UVA-Licht und B[a]P alleine führen zu keinen Tumoren, zusammen führen sie zu einer Erhöhung der Tumorinzidenz und Multiplizität 	➤ nur eine Dosis untersucht	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hinweis auf Synkanzerogenese ➤ keine Dosis-Wirkungs-Beziehung ableitbar

³ Experiment-Design 2 (Mutationsvergleich durch UVB und B[a]P-UVA) hier nicht dargestellt)

FB 275: SYNKANZEROGENESE UV-LICHT (BK 5103)/PAK (BK 5102) BEI PEK?

Autor/ Jahr	Kollektiv	Exposition	Befund	Bias/ Limitierung	Bewertung
Kohn-Speyer 1929	85 Mäuse (♂, ♀), 8 Ratten	PAK: Teer UV: Quecksilberdampflampe (Ulviarc Y.2 burner), UV-Licht zunächst 2, dann 5 min Experiment-Design: (i) 20 Mäuse: Teer 2×/Wo + UV-Licht täglich, (ii) 27 Mäuse: Teer 2×/Wo, (iii) 10 Mäuse: Teer 2×/Wo + UV-Licht täglich (neue Lampe), (iv) 28 Mäuse: UV-Licht täglich für 8 Mo (10 Mäuse) bzw. 6 Mo (18 Mäuse), (v) 8 Ratten: Teer 2×/Wo + UV-Licht täglich für 6 Mo	➤ (i) erste Warzen in Wo 20, 100 % in Wo 35, (ii) erste Warzen in Wo 15, 100 % in Wo 35, (iii) erste Warzen in Wo 17, 100 % in Wo 25, (iv) keine Warzenbildung bis 1 Mo nach UV-Licht, (v) keine Warzenbildung	➤ Warzen beschrieben, keine Tumoren ➤ Pinselung mit Teer, kein definierter PAK- Gehalt ➤ Nachstellung der Experimente von Findlay 1928, aber kein Hinweis auf Synkanzerogenese	➤ Kein Hinweis auf Synkanzerogenese
Rusch et al. 1939	Stamm C + -Mäuse	UV: ausreichend, um innerhalb von 4 bis 6 Mo Tumoren zu erzeugen, Bestrahlung täglich für 45 min mit Quecksilberdampf-Lampe PAK: 1,2,5,6-Dibenzanthracen 0,3 % in Benzol auf die Ohren gepinselt Experiment-Design: Gruppen von 20 bis 25 Tieren verschiedene Substanzen, u.a. 1,2,5,6- Dibenzanthracen (i) 1,2,5,6-Dibenzanthracen ohne UV-Exposition (ii) 1,2,5,6-Dibenzanthracen + UV-Exposition, (ii) Kontrollgruppe nur mit UV-Exposition	➤ 1,2,5,6-Dibenzanthracen ohne zusätzlichen Effekt ➤ % der Tiere mit Karzinomen bei 1,2,5,6- Dibenzanthracen/1,2,5,6- Dibenzanthracen+UV/nur UV: nach 3,5 Monaten (0/5/6), nach 4 Monaten (0/15/17), nach 4,5 Monaten (0/39/29), nach 5 Monaten (0/50/52), nach 5,5 Monaten (0/66/63), nach 6 Monaten (0/66/70), nach 6,5 Monaten (12/83/90)	➤ nur eine Konzentration	➤ kein Hinweis auf Synkanzerogenese

FB 275: SYNKANZEROGENESE UV-LICHT (BK 5103)/PAK (BK 5102) BEI PEK?

Autor/ Jahr	Kollektiv	Exposition	Befund	Bias/ Limitierung	Bewertung
Rusch et al. 1942	360 ABC Albino Mäuse	<p>UV: luftgekühlte Quecksilberdampflampe ("Uviarc") 30.000 ergs/cm²/sec für 30 min/Tag an 6 Tagen/Wo</p> <p>Experiment-Design: verschiedene Versuche, hier nur die mit PAK und UV dargestellt</p>		➤ nur eine PAK-Konzentration getestet	➤ Kein Hinweis auf Synkanzerogenese
		<p>Experiment-Design 1: 7 Gruppen mit je 24 Tieren, Methylcholanthren 0,1 % in Aceton 3x/Wo auf die Ohren gepinselt</p> <p>(i) 5 Mo UV-Licht (141 ergs/cm² × 10⁷), (ii) 3 Mo UV-Licht (85 ergs/cm² × 10⁷), (iii) 3 Mo UV-Licht (85 ergs/cm² × 10⁷), dann 2 Mo Methylcholanthren, (iv) 2 Mo Methylcholanthren, dann 2 Mo UV-Licht (55 ergs/cm² × 10⁷), (v) 5 Mo UV-Licht (141 ergs/cm² × 10⁷) und die ersten 2 Mo Methylcholanthren, (vi) 2 Mo Methylcholanthren, (vii) 4 Mo Methylcholanthren</p>	<p>➤ % der Mäuse mit Tumoren nach 6 Mo: (i) 70 %, (ii) 25 %, (iii) 17 %, (iv) 48 %, (v) 49 %, (vi) 41 %, (vii) 52 %</p> <p>➤ kein additiver Effekt durch UV-Licht und Methylcholanthren auf die Tumorentstehung</p>		
		<p>Experiment-Design 2: 8 Gruppen mit 24 Tieren, 9,10-Dimethyl-1,2-Benzanthracen 0,01 % in Benzol 3x/Wo auf die Ohren gepinselt</p> <p>(i) 12 Wo UV-Licht, (ii) 12 Wo DMBA, (iii) 12 Wo UV-Licht + DMBA gleichzeitig, (iv) 12 Wo UV-Licht, dann 12 Wo DMBA, (v) 12 Wo DMBA, dann 12 Wo UV-Licht, (vi) 12 Wo UV-Licht, 4 Wo Pause, dann 12 Wo DMBA, (vii) 12 Wo DMBA, 4 Wo Pause, dann 12 Wo UV-Licht, (viii) 12 Wo UV-Licht + DMBA „scatter-painted“ (abwechselndes Auftragen von DMBA auf Seiten, Bauch, Rücken, Beine und Schwanz) gleichzeitig</p>	<p>➤ Tumoren nach 32 Wo:</p> <p>(i) Ca: 4, (ii) P: 1, Ca: 2, (iii) Ca: 4, (iv) P: 4, Ca: 10, (v) P: 2, Ca: 8, (vi) P: 3, Ca: 7, (vii) P: 2, Ca: 6, (viii) Ca: 3</p> <p>➤ insgesamt wenig Tumoren ➤ keine Evidenz für additive Effekte ➤ Variationen in der Tumorentwicklung im Bereich des Vertrauensbereichs</p>		

FB 275: SYNKANZEROGENESE UV-LICHT (BK 5103)/PAK (BK 5102) BEI PEK?

Autor/ Jahr	Kollektiv	Exposition	Befund	Bias/ Limitierung	Bewertung
Teutsch- länder 1937	114 weiÙe Mäuse	<p>UV-Exposition: UV-Licht (Philips bulb W 125 W, 300–400 nm, maximum output at 365 nm, negligible 313 nm band, with flux at animal level: $5,89 \times 10^3$ erg cm²/sec) für 2 Std (100fach unter dem Minimum für Kanzerogenese)</p> <p>PAK-Exposition: Teer</p> <p>Experiment-Design:</p> <p>(i) 65 Tiere, Morgensonne (Frühjahr/Sommer) + zunächst 10/20 min, dann 20 min UV-Licht,</p> <p>(ii) 29 Tiere, Morgensonne (Herbst/Winter), 3x/Wo 20 min UV-Licht, dann Teerung,</p> <p>(iii) 20 Tiere, nur Teerung</p>	<p>➤ Tumoren:</p> <p>(i) 4 P, 11 Ca; 17 % aller 65 Tiere und 35,4 % der Mäuse, welche nach der 13. Wo noch geteert wurden,</p> <p>(ii) 4 Ca; 13 % aller Tiere und 27 % der Mäuse, welche nach der 13. Wo noch geteert wurden,</p> <p>(iii) 8 Ca; 40 % aller Tiere und 61,5 % der Mäuse, welche nach der 13. Wo noch geteert wurden</p> <p>➤ Daten sprechen gegen eine Synkanzerogenese</p> <p>➤ bei PAK + UV sogar niedrigere Tumorzinzidenz</p>	<p>➤ Pinselung mit Teer, kein definierter PAK-Gehalt</p>	<p>➤ Kein Hinweis auf Synkanzerogenese</p> <p>➤ niedrigere Tumorzinzidenz bei PAK + UV</p>

Tiere mit Tumor (TT), Anzahl der Tumoren (AT), Wochen (Wo); Monate (Mo), Papillome (P), Carcinome oder Sarkome (Ca), Hämangiome (H), Fibrome (F), Fibrosarkome (FS), Keratoakanthom (K)

21. Ergebnissynthese

Aufgrund der wenigen identifizierten epidemiologischen Studien, die zudem keine quantitative Abschätzung, sondern höchstens eine qualitative Diskussion über mögliche synkanzerogene Effekte ermöglichen, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

22. Risiko von Verzerrungen über Studien hinweg

Das mögliche Risiko von Verzerrungen bei der Identifizierung bzw. Auswahl der Studien für diese systematische Übersichtsarbeit ist unter verschiedenen Aspekten zu betrachten: ein gewisser Bias besteht u.a. dadurch, dass nur englisch- und deutschsprachige Artikel berücksichtigt wurden. Von den von uns gescreenten Abstracts wurden jedoch nur 5 Arbeiten ausgeschlossen, da sie nicht in Deutsch oder Englisch publiziert wurden (Bancone et al. 2012; Bonzini et al. 2013; Prodi und Maltoni 1959; Santamaria 1960; Taniguchi 1991). Ein weiterer genereller Bias fast aller systematischer Übersichtsarbeiten besteht darin, dass in die verwendeten Datenbanken Pubmed, Web of Science und Scopus überwiegend nur englischsprachige Journals Eingang finden. Verzerrungen können auch dadurch entstehen, dass bei der Veröffentlichung häufiger positive Ergebnisse bzw. Ergebnisse, „wo man was sieht“ berücksichtigt werden als negative bzw., „wo man nichts sieht“. Zudem werden häufiger positive als negative Ergebnisse zitiert.

23. Zusätzliche Analysen

Aufgrund der wenigen identifizierten Studien, die zudem keine quantitative Abschätzung von synkanzerogenen Effekten sondern höchstens eine qualitative Diskussion darüber ermöglichen, wurden keine zusätzlichen Analysen wie z.B. Sensitivitäts- oder Subgruppenanalysen, Meta-Regression durchgeführt.

Diskussion

24. Zusammenfassung der Evidenz

Zur Frage der Synkanzerogenese von PAK und UV-Licht fanden sich in der systematischen Literatursuche nur wenige epidemiologische Studien, wobei aus keiner dieser geprüften Studien quantifizierbare Risiken oder Dosis-Wirkungsbeziehungen für eine Synkanzerogenese von PAK und UV-Licht abgeleitet werden konnten. Aus den identifizierten epidemiologischen Studien ließen sich fünf unterschiedliche Expositionsszenarien für berufliche und therapeutische Expositionen beim Menschen ableiten: in den Publikationen von Dickel und Altmeyer 2013, Dickel et al. 2016 und Peckruhn und Elsner 2014 finden sich Fall-Berichte oder -Serien über insgesamt 30 Patienten, die wegen nichtmelanozytärem Hautkrebs und entsprechenden Präkanzerosen bei beruflicher Exposition gegenüber Teer und UV-Licht hinsichtlich des Vorliegens einer Berufskrankheit nach Nr. 5102 und Nr. 5103 der Anlage zur Berufskrankheitenverordnung begutachtet wurden. Die Autoren der Studien schlussfolgern, dass eine Synkanzerogenese von PAK und UV-Licht an der Haut besteht, weisen allerdings auch auf das Fehlen der im Berufskrankheitenrecht geforderten Dosis-Wirkungs-Beziehung hin. Auch wenn für alle Patienten gesicherte Expositionen gegenüber PAK und UV-Licht vorliegen, lassen sich keine Hinweise auf eine Synkanzerogenese ableiten. Insbesondere bei den Patienten in den Publikationen von Dickel und Altmeyer 2013 und Peckruhn und Elsner 2014, aber teilweise auch bei Dickel et al. 2016 werden am Ort der Tumorentstehung bereits zusätzliche, beruflich bedingte UV-Licht-Belastungen von weit mehr als 40 % beschrieben, die eine Anerkennung als Berufskrankheit nach Nr. 5103 ohnehin möglich erscheinen lassen. Auch ein teilweise diskutiertes leicht vorgezogenes Erkrankungsalter für die NMSC ist kein Beleg für eine synkanzerogene Wirkung von PAK und UV-Licht sondern allenfalls ein Hinweis auf eine kanzerogene Wirkung einer Exposition.

Im zweiten beruflich exponierten Kollektiv handelt es sich um bis zu 618 Teerraffinerie-Arbeiter mit einer anerkannten Berufskrankheit nach Nr. 5102, die in einer retrospektiven Kohortenstudie mit follow-up von 1946 bis 2002 nachverfolgt wurden (Letzel und Drexler 1998; Letzel et al. 1992; Voelter-Mahlknecht et al. 2007). Bei zunächst 3922 Hautdiagnosen wurde die Teer- oder Pechhauterkrankung beschrieben. Für dieses Kollektiv liegen jedoch nur gesicherte Expositionen gegenüber PAK vor. Auch wenn die Hauptlokalisationen der nichtmelanozytären Hautveränderungen an lichtexponierten Arealen wie im Gesicht, an den Unterarmen und den Händen auftraten, wurden die Karzinome bzw. die Vorstufen häufiger an der Oberlippe als an der Unterlippe, häufiger am Unterarm als am Handgelenk, häufiger im Bereich des Nasenlochs als am Nasenrücken lokalisiert, was sich von der Lokalisation lichtinduzierter Tumore unterscheidet.

Ein weiteres beruflich exponiertes Kollektiv sind die 24 917 Offshore Erdöl-Arbeiter aus der Fall-Kohortenstudie mit 13,5 Jahre follow-up von Stenehjem et al. 2017 (Stenehjem et al. 2017a). Hier

FB 275: SYNKANZEROGENESE UV-LICHT (BK 5103)/PAK (BK 5102) BEI PEK?

wurde eine sehr aufwändige aber nur semiquantitative Expositionsermittlung mit Job-time-exposure-Matrices für Hautkontakt (u.a. mögliche PAK-Exposition) durchgeführt. Hinsichtlich der UV-Exposition liegen nur Angaben aus selbstberichtetem Sonnenverhalten (Sonnenbäder und Solarium-Besuche vor und nach dem 20. Lebensjahr, Sonnenbrand-Häufigkeit (nie, 1-3/Jahr, ≥ 4 /Jahr) vor und nach dem 20. Lebensjahr) vor, zudem gibt es Hinweise auf eine hohe außerberufliche UV-Belastung in diesem Kollektiv. Es zeigte sich ein erhöhtes Risiko für die Erkrankung an einem nichtmelanozytären Hautkrebs bei einer Beschäftigung über 19 Jahre und nach Adjustierung für Alter, Sonnenbrand-Frequenz und Ausbildung ein nicht signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten eines nichtmelanozytären Hautkrebses an Hand/Unterarm bei Kontakt zu PAK (Rohöl etc.). Bei der Testung dichotomer Variablen (ever/never) von Sonnenbrandfrequenz und Kontakt zu Rohöl zeigte sich eine signifikante Interaktion für Hauttumoren der Oberlippe. Allerdings wurden nichtmelanozytäre Hauttumoren (8 Fälle) und kutane Melanome (16 Fälle) zusammen betrachtet und alle Fälle waren gegen PAK und UV-Licht exponiert. Auch aus dieser Studie ergibt sich kein belastbarer Hinweis auf eine Synkanzerogenese.

Neben den beruflich exponierten Kollektiven liegen auch Patientenkollektive vor, die aus therapeutischen Gründen gegenüber PAK und UV-Licht exponiert waren und daher ebenfalls betrachtet werden sollten:

Teerverbindungen und/oder UV-Licht werden seit vielen Jahrzehnten in der Dermatologie zur Therapie schwerer Verläufe von Hauterkrankungen wie der Psoriasis eingesetzt (Fisher und Maibach 1973). So führten Parrish et al. 1974 (Parrish et al. 1974) für die Therapie schwerer Psoriasis-Formen eine hochwirksame Kombination von UVA-Bestrahlung mit oral einzunehmenden Psoralenen (PUVA, Psoralen + UVA) ein. Es liegen sehr viele Studien zu PUVA-Therapien vor, es gibt jedoch kaum Langzeitbeobachtungen, die auch mögliche zusätzliche Therapien mit Teerprodukten berücksichtigen. In der Studie von Lindelöf und Sigurgeirsson 1993 (Lindelöf und Sigurgeirsson 1993) über 24 nach PUVA-Therapie an einem Plattenepithelkarzinom erkrankte Patienten und 96 ebenfalls PUVA-therapierte Kontrollpersonen wurden Risiken durch weitere zusätzliche Therapien (Angabe im Fragebogen) berechnet und eine nichtsignifikante Risikoerhöhung bei vorangegangener Therapie mit Teer (1,3; 95 %-KI 0,4–3,5) beobachtet. Während über die UV-Belastung durch die PUVA-Therapie detailliert berichtet wird, liegen hinsichtlich der Teerbehandlungen in der Vergangenheit keine derartigen Angaben vor. Es ergaben sich so keine belastbaren Daten für eine Synkanzerogenese von PAK und UV-Licht. Stern et al. (Stern et al. 1984) führten eine prospektive Studie über 5,7 Jahre in einem Kollektiv von 1380 Psoriasis-Patienten mit PUVA-Behandlung durch, in dem in den 5 Jahren nach der PUVA-Behandlung 89 inzidente Plattenepithelkarzinome und 43 Basalzellkarzinome beobachtet wurden. Die UV-Exposition wurde jeweils semiquantitativ in in low-/medium-/high-dose-Gruppen klassifiziert (dabei ungefähre Aufteilung der Studienpopulation bei 60. und 80. Perzentil), Expositionen gegenüber Teer wurden semiquantitativ erfasst (high dose/low dose). Das Risiko, ein

FB 275: SYNKANZEROGENESE UV-LICHT (BK 5103)/PAK (BK 5102) BEI PEK?

Plattenepithelkarzinom zu entwickeln, wurde signifikant durch eine hohe Teer-Dosis erhöht, aber es zeigte sich keine Interaktion zwischen PUVA und Teer. So ergab sich zusammengenommen kein Hinweis auf eine Synkanzerogenese, auch wenn die Nachbeobachtungszeit mit nur 5,7 Jahren vergleichsweise gering war. Eine weitere im Zusammenhang mit dem Auftreten von Hauttumoren bei Psoriasis-Patienten, die mit Teersalben und UV-Strahlung therapiert wurden, häufig angeführte Studie ist die Fall-Kontroll-Studie von Stern et al. (Stern et al. 1980), die Vorstudie zu Stern et al. 1984. Diese Studie wurde nicht in die Liste der identifizierten Studien aufgenommen, da mit ihr der Effekt einer Therapie mit Teer und/oder UV-Licht untersucht wurde und so keine klaren Aussagen zur Synkanzerogenese zu treffen sind. Zudem wird in der Studie nicht angegeben, um welche Art von Hauttumoren es sich handelt. Die Expositionen gegenüber Teer und UV-Licht wurden in der Studie zunächst in drei Kategorien eingeteilt (no/low exposure, moderate und high), aufgrund der niedrigen Fallzahlen des „moderate“-Kollektivs wurden diese Fälle mit der „no/low exposure“-Gruppe zusammengefasst und die Expositionen so dichotomisiert (high/not high). In dem Studienkollektiv von insgesamt 1373 Psoriasis-Patienten wurde für 59 Patienten mit Hauttumoren (unklar, welcher Art) und 924 ungematchte Kontrollen ein relatives Risiko (RR) von 2,4 (1,4–4,2) für die Erkrankung an einem Hauttumor für „hoch“ im Vergleich zu „nicht hoch“ gegenüber Teer und/oder UV-Licht exponierte bestimmt. Bei 58 Patienten mit Hauttumoren und 126 gematchten Kontrollen lag das RR für eine Hauttumor Erkrankung bei 4,7 (2,2–10,0). Aus dieser Studie lässt sich aufgrund der ungenauen Expositionserfassung der beiden zu bewertenden Expositionsszenarien mit der Beschreibung „und/oder“ und der nicht definierten Hauttumoren kein eindeutiger Hinweis auf eine Synkanzerogenese von PAK und UV-Licht bei der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen ableiten.

Bei Teerexponierten kann es innerhalb von Stunden nach der Exposition an besonnten Körperarealen durch die lichtsensibilisierende Wirkung dieser Stoffe zu einer sonnenbrandähnlichen akuten Photodermatitis kommen (Walter et al. 1978). Dies nutzte man im letzten Jahrhundert auch zur Behandlung der Schuppenflechte mit dem sog. Goeckerman-Schema, wo Patienten mit Schuppenflechte zunächst mit Teer behandelt und dann mit UV-Licht bestrahlt wurden (Goerz et al. 1985). Über mögliche Langzeitfolgen dieser Therapie (Fiala et al. 2006) wurden zwei retrospektive Kohortenstudien mit jeweils 25 Jahren follow-up bei Patienten mit Psoriasis (Pittelkow et al. 1981) und atopischer Dermatitis und Neurodermatitis (Maughan et al. 1980) durchgeführt. In der Studie von Maughan et al. 1980 wurden von 426 Patienten, die wegen atopischer Dermatitis und Neurodermatitis zwischen 1950 bis 1954 nach dem Goeckerman-Schema therapiert wurden, die Daten von 305 Patienten im follow-up ausgewertet. Es wurden nur wenige Tumoren beobachtet (1 PEK, 8 BZK, 2 unbekannte NMSC). Dabei hatten Patienten mit Tumoren nicht mehr und auch nicht länger Teer-Produkte erhalten als diejenigen, die nicht an einem Tumor erkrankten (eher weniger). Beim Vergleich der Inzidenz mit derjenigen für NMSC in derselben Gegend ergab sich kein Hinweis auf ein vermehrtes

Auftreten von nichtmelanozytären Hauttumoren oder speziell Plattenepithelkarzinomen nach Behandlung mit der Goeckerman-Therapie und damit kein Hinweis auf eine Synkanzerogenese. In der Studie von Pittelkow et al. 1981 wurden von 280 Patienten, die wegen Psoriasis zwischen 1950 bis 1954 nach dem Goeckerman-Schema therapiert wurden, die Daten von 260 Patienten im follow-up über im Mittel 20 Jahre ausgewertet. Neunzehn der nach dem Goeckerman-Schema behandelten Patienten entwickelten insgesamt 32 nichtmelanozytäre Hauttumoren (22 BZK, 7 PEK, 3 unbekannte NMSC). Die Autoren konnten beim Vergleich der Inzidenz im Goeckerman-therapierten Kollektiv mit derjenigen für nichtmelanozytären Hautkrebs in der Allgemeinbevölkerung derselben Gegend keine erhöhte Inzidenz von Hautkrebs bei den Patienten beobachten.

Insgesamt liegen einige wenige epidemiologische Studien mit beruflich oder therapeutisch gegenüber PAK und UV-Licht exponierten Kollektiven und nichtmelanozytären Hauttumoren vor. Aus diesen Studien lassen sich jedoch, u.a. auch durch das Fehlen von Kontrollgruppen, keine belastbaren Hinweise für eine Synkanzerogenese von PAK und UV-Licht ableiten. Auch wenn bei nichtmelanozytären Hauttumoren bzw. Plattenepithelkarzinomen Expositionen sowohl gegenüber UV-Licht als auch gegenüber PAK vorliegen, ist dies noch kein Beleg für eine Synkanzerogenese.

Aus den epidemiologischen Studien liegen keine belastbaren Hinweise zur Synkanzerogenese von PAK und UV-Licht bei der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen beim Menschen vor, um als Grundlage für Entscheidungen bei Zusammenhangsbegutachtungen von Berufskrankheiten oder von Sozialgerichten zu dienen.

Aufgrund der Datenlage wurden dann bei der Literaturrecherche auch Tierstudien mit Angabe von Tumorinzidenzen berücksichtigt, in denen sowohl die einzelnen Expositionen gegenüber UV-Licht und PAK als auch die Kombinationswirkungen untersucht wurden.

Die 16 identifizierten Tierstudien zeigen hinsichtlich einer möglichen Synkanzerogenese ein heterogenes Ergebnisbild. Eindeutige Hinweise auf eine synkanzerogene Wirkung von PAK und UV-Licht ergeben sich aus sieben Studien (Cavalieri und Calvin 1971; Epstein 1965; Epstein und Epstein 1962; Findlay 1928; Heller 1950; Santamaria et al. 1983; Wang et al. 2005). In diesen wurden jeweils PAK- und UV-Exposition einzeln und auch zusammen getestet (am Rücken oder den Ohren der Tiere) und es zeigte sich eine Wirkverstärkung bei der Kombination beider Expositionen (erhöhte Tumorinzidenz und/oder früheres Auftreten von Tumoren und/oder aggressivere Tumoren).

In der Studie von Gensler et al. (Gensler 1988) an weiblichen BALB/c Mäusen wurden die Tiere ventral mit B[a]P bepinselt, aber dorsal mit UVB-Licht bestrahlt. Auch hier zeigte sich eine synkanzerogene Wirkung von PAK und UV-Licht, da die Tumorinzidenzen bei zusätzlicher UVB-Bestrahlung signifikant höher waren als bei ausschließlicher PAK-Exposition. Auch das tumorfreie Überleben war bei den UV-bestrahlten Mäusen im Vergleich zu den nichtbestrahlten signifikant verkürzt. In der Publikation wird

FB 275: SYNKANZEROGENESE UV-LICHT (BK 5103)/PAK (BK 5102) BEI PEK?

dies durch die Induktion eines systemischen Effekts, der die nachfolgende Tumorinduktion durch Benzo[a]pyren in Abhängigkeit von der B[a]P-Dosis verstärkt, erklärt.

In den Tierstudien von Stenbäck et al. (Stenbäck 1975; Stenbäck et al. 1973; Stenbäck und Shubik 1973) ergaben sich bei PAK-Expositionen mit niedrigeren bzw. subkanzerogenen Expositionen gegenüber UV-Licht Hinweise auf eine Synkanzerogenese. Höhere UV-Licht-Expositionen führten nach PAK-Exposition zu einer niedrigeren Tumorinzidenz im Sinne einer Hemmung. Für diese Verringerung der Tumorinzidenz bei höherer UV-Exposition eine Std nach DMBA wird eine photochemische Deaktivierung des Kanzerogens durch UV-Licht nach der Exposition diskutiert. In den Studien wurde teilweise Kroton-Öl als Promotor eingesetzt, was auch zu beachten ist.

Über verschiedene Experimente mit Expositionen gegenüber 3,4-Benzpyren und UV-Licht wird in der Publikation von Santamaria et al. (Santamaria et al. 1966) berichtet. Da die Tumorinzidenz in der Gruppe der Tiere mit Exposition gegenüber 3,4-Benzpyren und UV-Licht am höchsten war (wenn auch nicht bei der höchsten Exposition) und die Tumoren im Vergleich zur nur 3,4-Benzpyren-Exposition bei Dunkelheit deutlich früher auftraten, liegen auch hier Hinweise auf eine Synkanzerogenese vor. Im weiteren Verlauf hemmte das UV-Licht jedoch die Bildung von Tumoren im Vergleich zur Dunkelheit. Die Beschleunigung der Tumorbildung durch Licht wird von den Autoren als ein Prozess der Anregung von 3,4-Benzpyren interpretiert, der noch mit dem Zelleben kompatibel ist. Die Hemmung der Tumorbildung durch Licht wird dagegen als Folge eines photodynamischen Prozesses interpretiert mit schwerer Schädigung der Zellbestandteile und nicht als Veränderung des Karzinogens durch eine photosensibilisierte Oxidation.

In vier der Tierstudien liegen Ergebnisse vor, die gegen eine synkanzerogene Wirkung sprechen (Kohn-Speyer 1929; Rusch et al. 1939; Rusch et al. 1942; Teutschländer 1937). Kohn-Speyer (Kohn-Speyer 1929) stellte die Versuche von Findlay 1928 (Findlay 1928) nach, konnte im Gegensatz zu ihm aber keine Synkanzerogenese nachweisen. Rusch et al. beobachteten in ihren Versuchsreihen mit Expositionen gegenüber 1,2,5,6-Dibenzanthracen, Methylcholanthren, 9,10-Dimethyl-1,2-Benzanthracen und UV-Licht keine additiven Effekte im Sinne einer Synkanzerogenese. Bei den Versuchen von Teutschländer (Teutschländer 1937) mit Expositionen gegenüber Teer und UV-Licht zeigten sich sogar mehr Tumoren bei den Tieren aus der Dunkelkammer, die nur geteert wurden. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in der Studie von Doniach und Mottram (Doniach und Mottram 1940) beobachtet, in der 60 Mäuse gegenüber Benzo[a]pyren exponiert und dann gegenüber verschiedenen Lichtverhältnissen (von Dunkelkammer bis direktem Sonnenlicht) exponiert wurden, wobei eine Kontrollgruppe mit ausschließlich UV-Licht-Exposition in dieser Studie fehlte (daher nicht weiter ausgewertet). Die Mäuse entwickelten im Licht eine Dermatitis, deren Schwere proportional

zur Lichtexposition war. Auf die Tumorbildung hatte das Licht jedoch eine signifikant hemmende Wirkung.

Die überwiegende Zahl der vorliegenden Tierstudien, in denen Expositionen gegenüber PAK und UV-Licht einzeln und zusammen getestet wurden, zeigen aber eine Synkanzerogenese von PAK und UV-Licht bei der Entstehung von nichtmelanozytären Hauttumoren, selbst dann, wenn lediglich subkanzerogene PAK- und UV-Licht-Expositionen verwendet wurden (Burke und Wei 2009).

Der Fokus dieser Übersichtsarbeit lag auf der Suche nach epidemiologischen Studien, aus denen Hinweise für oder gegen eine synkanzerogene Wirkung von PAK und UV-Licht bei der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen beim Menschen abzuleiten waren. Da die sensitive Literatursuche keine belastbaren Hinweise auf eine Synkanzerogenese in epidemiologischen Studien ergab, wurden in die Auswertung ergänzend Tierstudien an Nagetieren einbezogen. Auch wenn aus diesen Studien Hinweise auf eine Synkanzerogenese vorliegen, konnten keine Dosis-Wirkungs-Beziehungen abgeleitet werden. Zur Thematik der Synkanzerogenese von PAK und UV-Licht liegen aber auch zahlreiche mechanistische Untersuchungen an humanen Zellen bzw. Zelllinien vor, auf die an dieser Stelle exemplarisch hingewiesen sei.

Die Veränderung der Toxizität bzw. Kanzerogenität von PAK in der Haut wurde in verschiedenen mechanistischen Studien untersucht (Bourgart et al. 2019; von Koschembahr et al. 2019). So kann UV-Licht von PAK absorbiert werden und über Photosensibilisierung oxidativen Stress induzieren (Soeur et al. 2017; Xia et al. 2015; Yu et al. 2006), aber auch den Abbau von PAK induzieren, was zur Bildung toxischer Photoprodukte führen kann (Teranishi et al. 2010). Zudem führt eine chronische Exposition gegenüber UVA-Licht und B[a]P über eine Modulation des Metabolismus von PAK zur vermehrten Bildung von DNA-Addukten (Saladi et al. 2003). Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass UVB-Strahlung zu einer Aktivierung des AhR-Rezeptors (aryl hydrocarbon receptor) und damit zu einer signifikanten Zunahme der CYP450-Induktion führte (Fritsche et al. 2007). Allerdings führte die Exposition gegenüber simuliertem Sonnenlicht in einer anderen Studie zu einer durch B[a]P induzierten Abnahme der CYP450-Expression und damit zu einer stark verzögerten Bildung von DNA-Addukten (von Koschembahr et al. 2018). In einer weiteren Studie konnte durch verschiedene Protokolle und spezifische Experimente ein wesentlicher Beitrag des AhR-Faktors ausgeschlossen werden. Die beobachtete Zunahme der Toxizität sei eine klassische Phototoxizitätsreaktion, die durch photosensibilisierten oxidativen Stress vermittelt werde (von Koschembahr et al. 2020).

In den Tierstudien induzierten bereits teils subkanzerogene Konzentrationen von Benzo[a]pyren und UVA-Strahlung Hauttumore. Diese Ergebnisse waren in Zellmodellen reproduzierbar, in denen durch Inkubation mit B[a]P und UVA oxidative DNA-Schäden (Stress) induziert wurden (gemessen durch 8-OHdG (8-Hydroxydesoxyguanosin)) (Liu et al. 1998). B[a]P und UV-Strahlung (UVA mehr als UVB)

wirkten synergistisch und erzeugten reaktive Sauerstoffspezies (ROS), die in der Folge zu einer Oxidation von DNA-Basen führten (Shyong et al. 2003). Als ein weiterer Mechanismus wurde die verstärkte Metabolisierung von B[a]P unter UVA-Strahlung zu seinem Diolepoxid diskutiert, das kovalent an DNA bindet, Addukte bildet und als ultimales Kanzerogen gilt (Saladi et al. 2003). Neuere Studien an Zelllinien, rekonstruierter humaner Haut und ex-vivo humanen Hautmodellen untersuchten detaillierter die Hypothese des oxidativen Stresses. Unter anderem wurden Veränderungen im Glutathionstoffwechsel untersucht, der das stärkste zelluläre Abwehrsystem gegen oxidativen Stress ist (Soeur et al. 2017). Die Expression verschiedener Marker für Zellzykluskontrolle und Membranintegrität (zentralen Transkriptionsfaktors p53, der Proliferationsmarker p63 und c-KIT (CD117) und einer Matrix-Metalloproteinase (MMP1)) wurde in ex-vivo Haut in einer Franz-Diffusionszelle untersucht. Nur die Expression von p53 stieg mit steigender solarer UV-Intensität (Hopf et al. 2018). Leider fehlen auch hier Studien zur Dosis-Wirkungs-Beziehung. In einer Studie an humanen Harnblasen-Tumorzellen (RT4) zeigte die Arbeitsgruppe Schmitz-Spanke et al., dass die Exposition gegen PAK bzw. nitro-PAK zu oxidativem Stress führt, der durch Aktivierung zellulärer Abwehrmechanismen über einen weiten (Niedrig-) Konzentrationsbereich kontrolliert werden kann, bevor es zu einer adversen Reaktion kommt (Pink et al. 2017; Schittenhelm et al. 2019; Verma et al. 2017). Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Aufnahme, Metabolisierung und Lokalisation von PAK in der Haut. Hopf et al. untersuchten an einem ex-vivo humanen Hautmodell die Penetration verschiedener PAK unter UV-Strahlung (Hopf et al. 2018). Es konnte gezeigt werden, dass die Absorption von PAK durch die gleichzeitige solare UV-Exposition zunimmt. Allerdings konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet werden.

25. Einschränkungen

In dieser systematischen Übersichtsarbeit ging es primär darum, epidemiologische Studien zur Frage der Synkanzerogenese von Expositionen gegenüber PAK und UV-Licht bei der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen beim Menschen aufzufinden. Die Suche nach geeigneten Studien erwies sich als schwierig und es konnten nur sehr wenige epidemiologische Studien zur Thematik „Synkanzerogenese von PAK und UV-Licht bei der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen beim Menschen“ identifiziert werden. Aus diesen konnten keine belastbaren Hinweise auf eine Synkanzerogenese abgeleitet werden. Aus diesem Grund wurden zusätzlich auch Tierstudien zur Frage der Synkanzerogenese in die Übersicht mit aufgenommen. Da der primäre Fokus nicht auf diesen Tierstudien lag, ist trotz einer sorgfältigen Suche auch über Querverweise, nicht auszuschließen, dass weitere, bisher nicht berücksichtigte Tierstudien vorliegen. Es ist jedoch nicht anzunehmen, dass sich

FB 275: SYNKANZEROGENESE UV-LICHT (BK 5103)/PAK (BK 5102) BEI PEK?

aus diesen möglichen zusätzlichen Studien völlig andere Hinweise für oder gegen eine Synkanzerogenese ergeben.

Ein generelles Verzerrungsproblem der teilweise schon älteren Tierstudien liegt in den dabei verwendeten unterschiedlichen UV-Lichtquellen begründet, die ggfs keine zuverlässige UV-Exposition ermöglichten und eine Vergleichbarkeit der Studien damit erschweren.

Häufig wurden in den Tierstudien zur Synkanzerogenese vermeintlich besonders empfindliche Mäuse, wie haarlose oder Albino-Mäuse, verwendet, was eine Übertragbarkeit schwierig erscheinen lässt.

In der überwiegenden Zahl der Tierstudien wurden (zwischen den Studien) unterschiedliche Konzentrationen verschiedener PAK in Lösung auf den Rücken oder die Ohren der Tiere (Nagetiere, meistens Mäuse) gepinselt und diese dann vorher oder anschließend mit unterschiedlichen Dosen von unterschiedlichem UV-Licht bestrahlt. Teilweise wurden in den Experimenten zusätzlich noch Promotoren, wie z.B. Kroton-Öl, eingesetzt, so dass ein Vergleich der Studienergebnisse schwierig ist. Es liegen aber auch Tierstudien vor, in denen andere experimentelle Ansätze gewählt wurden, u.a. um die Ergebnisse auf den Menschen übertragbar zu machen (Græm 1986; Lerche et al. 2015; beide nicht eingeschlossen). So wurde in der Studie von Græm (Græm 1986) z.B. menschliche Haut auf die Rücken von Nacktmäusen transplantiert und anschließend gegenüber 7,12-Dimethylbenz[a]anthracen, 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetat und UV-Licht exponiert und im Mittel 18 Wochen nachbeobachtet. Dabei traten keine Tumoren auf. In der Studie von Lerche et al. (Lerche et al. 2015) mit vier Untersuchungsgruppen wurden Mäuse mit einer stark B[a]P-haltigen Farbe auf dem Rücken tätowiert, anschließend mit 3 SED dreimal wöchentlich bestrahlt und 1 Jahr nachbeobachtet. Alle bestrahlten Mäuse entwickelten Plattenepithelkarzinome, bei den tätowierten Mäusen traten diese aber signifikant verzögert im Vergleich zu den nur bestrahlten Mäusen auf. Bei den nicht bestrahlten Mäusen wurden keine Tumoren beobachtet, auch nicht bei den tätowierten. Die Autoren gehen davon aus, dass das schwarze Pigment durch die Absorption der UV-Strahlung eine Verringerung der Rückstreustrahlung bedingt und damit schützend wirkt.

Bei den Tierstudien, in denen sowohl PAK und UV-Licht jeweils allein und auch zusammen untersucht wurden, liegen derzeit überwiegend solche vor, in denen eine synkanzerogene Wirkung durch PAK und UV-Licht beschrieben wird. Es ist nicht auszuschließen, dass Studien, in denen synkanzerogene Effekte beschrieben wurden, leichter und damit häufiger veröffentlicht wurden als Studien, in denen man keine Ergebnisse beobachtete. Ebenso könnten diese Studien mehr zitiert worden sein als Studien, in denen keine synkanzerogenen Effekte beobachtet wurden. Mechanistische Studien stützen jedoch eine mögliche Synkanzerogenese.

26. Schlussfolgerungen

Aus Tierstudien und mechanistischen Untersuchungen liegen Hinweise für eine additive Wirkung von UV-Strahlung und PAK-Exposition hinsichtlich kanzerogener Endpunkte vor, so dass eine Synkanzerogenese möglich erscheint. Aus epidemiologischen Studien und medizinischen Studien mit Expositionen gegenüber Teer (PAK) und UV-Bestrahlung liegen jedoch keine belastbaren Hinweise auf eine Synkanzerogenese von PAK und UV-Licht bei der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen beim Menschen vor. Es lassen sich daher aus den vorliegenden epidemiologischen Daten auch keine Expositionsverhältnisse für bestimmte Personengruppen ableiten.

Derzeit liegen aus epidemiologischen Studien, auch aufgrund für die Fragestellung unzureichender Studiendesigns, keine ausreichend belastbaren Hinweise auf eine Synkanzerogenese von PAK und UV-Licht bei der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen beim Menschen vor, die bei Zusammenhangsbegutachtungen von Berufskrankheiten für die Kausalität von UV-Licht und PAK bei der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen herangezogen werden könnten.

Auch aus Tierstudien und den mechanistischen Untersuchungen fehlen Daten zur Dosis-Wirkungs-Beziehung. Die biologische Antwort in Zellen auf kanzerogene Expositionen durch PAK und UV-Licht kann auch aufgrund der Aktivierung zellulärer Abwehrmechanismen, die den entstehenden oxidativen Stress über einen gewissen Konzentrationsbereich vor dem Eintreten einer adversen Reaktion kontrollieren können, nur durch Dosis-Wirkungs-Kurven beschrieben werden. Aus diesem Grund folgt dieser systematischen Übersichtsarbeit eine mechanistische Studie zur Risikobewertung einer möglichen Synkanzerogenese. An humaner ex-vivo Haut und Keratinozyten werden kanzerogene Endpunkte in Abhängigkeit von PAK-Konzentrationen unter UV-Strahlung überprüft. Nach dosisabhängiger Exposition wird das kanzerogene Potential durch Testbatterien bewertet und Mechanismen wie z.B. oxidativer Haushalt und Energiemetabolismus sowie Aufnahme, Metabolisierung und Lokalisation von B[a]P untersucht. Der Übergang zu einem adversen Zustand wird ggfs. durch Benchmark-Berechnungen mit entsprechenden Schwellen definiert.

Das Ergebnis dieser systematischen Übersichtsarbeit soll in entsprechenden wissenschaftlichen Journalen in deutscher und englischer Sprache publiziert werden. Eine entsprechende Publikation wird derzeit vorbereitet.

Literatur

- Abel EA (1999) Phototherapy: UVB and PUVA. *Cutis* 64: 339-342
- Alderson MR, Clarke JA (1983) Cancer incidence in patients with psoriasis. *Br J Cancer* 47: 857-859
- Anderson TF, Waldinger TP, Voorhees JJ (1984) UV-B phototherapy. An overview. *Arch Dermatol* 120: 1502-1507
- Arfsten DP, Schaeffer DJ, Mulveny DC (1996) The effects of near ultraviolet radiation on the toxic effects of polycyclic aromatic hydrocarbons in animals and plants: a review. *Ecotoxicol Environ Saf* 33: 1-24
- Atkin M, Fenning J, Heady JA, Kennaway EL, Kennaway NM (1949) The mortality from cancer of the skin and lip in certain occupations. *Br J Cancer* 3: 1-15
- Bancone C, Bresciani M, Leghissa P, Riva MM, Santini M, Mosconi G (2012) The skin cancer in the construction industry. *G Ital Med Lav Ergon* 34: 492-494
- Baudouin C, Charveron M, Tarroux R, Gall Y (2002) Environmental pollutants and skin cancer. *Cell Biol Toxicol* 18: 341-348
- Bauer A (2016) Skin Cancer as Occupational Disease. *Hautarzt* 67: 884-890
- Beani JC (1996) Risk factors and diagnosis of skin carcinoma. *Bull Cancer* 83: 755-757
- Bhate SM, Sharpe GR, Marks JM, Shuster S, Ross WM (1993) Prevalence of skin and other cancers in patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 18: 401-404
- Bonzini M, Facchinetti N, Motolese A, Casa M, Parassoni D, Lega M, Lombardo M, Borchini R, Ferrario MM (2013) Looking for "lost occupational cancers": a systematic evaluation of occupational exposure in a case series of cutaneous squamous cell carcinomas in Italy. *Medicina Del Lavoro* 104: 224-235
- Bourgart E, Persoons R, Marques M, Rivier A, Balducci F, Von Koschembahr A, Béal D, Leccia M-T, Douki T, Maitre A (2019) Influence of exposure dose, complex mixture, and ultraviolet radiation on skin absorption and bioactivation of polycyclic aromatic hydrocarbons ex vivo. *Arch Toxicol* 93: 2165-2184
- Bridges BA, Greaves M, Polani PE, Wald N (1981) Do treatments available for psoriasis patients carry a genetic or carcinogenic risk? *Mutat Res* 86: 279-304
- Büngeler W (1927) Über den Einfluß photosensibilisierender Substanzen auf die Entstehung von Hautgeschwülsten. *Z Krebsforsch* 46: 130
- Büngeler W (1937) Bedarf der Teer zur Hautkrebserzeugung ultravioletter Strahlen? *Klin Wschr* 16: 1012
- Burke KE, Wei H (2009) Synergistic damage by UVA radiation and pollutants. *Toxicol Ind Health* 25: 219-224
- Caroe TK, Ebehoj NE, Wulf HC, Agner T (2013) Occupational skin cancer may be underreported. *Dan Med J* 60: A4624
- Carpenter DO, Bushkin-Bedient S (2013) Exposure to chemicals and radiation during childhood and risk for cancer later in life. *J Adolesc Health* 52: S21-S29
- Cavalieri E, Calvin M (1971) Photochemical coupling of benzo(a)pyrene with 1-methylcytosine; photoenhancement of carcinogenicity. *Photochem Photobiol* 14: 641-653
- Claes C, Kulp W, Greiner W, Von Der Schulenburg JM, Werfel T (2006) Therapy of moderate and severe psoriasis. *GMS Health Technol Assess* 2: Doc07
- Clark JH (1964) The effect of long-wave ultraviolet radiation on the development of tumors induced by 20 methylcholanthrene. *Cancer Res* 24: 207-211
- Coggon D (1999) Occupational cancer in the United Kingdom. *Environ Health Perspect* 107: 239-244
- Comaish JS (1987) The effect of tar and ultraviolet on the skin. *J Invest Dermatol* 88: 61-64
- Cooper SP, Downs T, Burau K, Buffler PA, Tucker S, Whitehead L, Wood S, Delclos G, Huang BJ, Davidson T, Key M (1994) A survey of actinic keratoses among paraquat production workers and a nonexposed friend reference group. *Am J Ind Med* 25: 335-347
- Dickel H, Altmeyer P (2013) Syncancerogenesis in occupational dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges* 11: 553-555

- Dickel H, Blome O, Dickel B, Bruckner T, Stockfleth E, Soemantri SP (2016) Occupational syncarcinogenesis in the skin - combined effects of two carcinogens from the German occupational disease list. *J Dtsch Dermatol Ges* 14: 1284-1296
- Doniach I, Mottram JC (1940) On the Effect of Light Upon the Incidence of Tumours in Painted Mice. *Am J Cancer* 39: 234-240
- Drakaki E, Dessinioti C, Antoniou CV (2014) Air pollution and the skin. *Front Environ Sci* 2: 1-6
- Dybdahl M, Frentz G, Vogel U, Wallin H, Nexø BA (1999) Low DNA repair is a risk factor in skin carcinogenesis: a study of basal cell carcinoma in psoriasis patients. *Mutat Res* 433: 15-22
- El-Darouti MA, Gawdat HI, Hegazy RA, Tawdy AM, Fawzy MM, Halim DMA (2015) Crude Coal Tar and Ultraviolet (UV) A radiation (Modified Goeckerman Technique) in Treatment of Psoriasis. *Acta Med Croatica* 23: 165-170
- Epstein JH (1965) Comparison of the Carcinogenic and Cocarcinogenic Effects of Ultraviolet Light on Hairless Mice. *J Natl Cancer Inst* 34: 741-745
- Epstein JH (1974) Actinic manifestations. Cutaneous diseases induced by the sun. *Clin Pharmacol Ther* 16: 959-963
- Epstein JH, Epstein WL (1962) Cocarcinogenic effects of ultraviolet light on dmba tumor initiation in albino mice. *J Invest Dermatol* 39: 455-460
- Everett MA, Daffer E, Coffey CM (1961) Coal tar and ultraviolet light. *Arch Dermatol* 84: 473-476
- Fiala Z, Borska L, Pastorkova A, Kremlacek J, Cerna M, Smejkalova J, Hamakova K (2006) Genotoxic effect of Goeckerman regimen of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 298: 243-251
- Findlay GM (1928) Ultra-Violet Light and Skin Cancer. *Lancet*: 1070-1073
- Fisher LB, Maibach HI (1973) Topical Antipsoriatic Agents and Epidermal Mitosis in Man. *Arch Dermatol* 108: 374-377
- Foreman MI, Picton W, Lukowiecki GA, Clark C (1979) The effect of topical crude coal tar treatment on unstimulated hairless hamster skin. *Br J Dermatol* 100: 707-715
- Fritsche E, Schäfer C, Calles C, Bernsmann T, Bernshausen T, Wurm M, Hübenthal U, Cline JE, Hajimiragha H, Schroeder P, Klotz LO, Rannug A, Fürst P, Hanenberg H, Abel J, Krutmann J (2007) Lightening up the UV response by identification of the arylhydrocarbon receptor as a cytoplasmatic target for ultraviolet B radiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 104: 8851-8856. doi: 8810.1073/pnas.0701764104. Epub 0701762007 May 0701764114.
- Fu PP, Xia QS, Sun X, Yu HT (2012) Phototoxicity and Environmental Transformation of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs)-Light-Induced Reactive Oxygen Species, Lipid Peroxidation, and DNA Damage. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 30: 1-41
- Gartmann H (1970) Malignant occupational tumors of the skin. *Therap Umsch* 27: 535-541
- Gawkrodger DJ (2004) Occupational skin cancers. *Occup Med* 54: 458-463
- Geilen CC, Orfanos CE (2002) Standard and innovative therapy of psoriasis. *Clin Exp Rheumatol* 20: S81-S87
- Gensler HL (1988) Enhancement of chemical carcinogenesis in mice by systemic effects of ultraviolet irradiation. *Cancer Res* 48: 620-623
- Goerz G, Merk H, Holzle E (1985) Teerbehandlung der Psoriasis. *Hautarzt* 36: 50-53
- Götz H (1976) The relationship between ultraviolet light sensitization and tar exposure of the skin. *Australas J Dermatol* 17: 57-60
- Græm N (1986) Epidermal Changes following Application of 7,12-Dimethylbenz(a)anthracene and 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetate to Human Skin Transplanted to Nude Mice Studied with Histological Species Markers. *Cancer Res* 46: 278-284
- Heller W (1950) Experimentelle Untersuchungen über den Lichtkrebs. *Strahlentherapie*: 529-548
- Hopf NB, Spring P, Hirt-Burri N, Jimenez S, Sutter B, Vernez D, Berthet A (2018) Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) skin permeation rates change with simultaneous exposures to solar ultraviolet radiation (UV-S). *Toxicology Letters* 287: 122-130
- Jacobs PF, E; Nall Mk (1977). Psoriasis and skin cancer. *Psoriasis: Proceedings of the second international symposium*. Yorke Medical Books, New York: 350-352
- Karlehagen S, Andersen A, Ohlson CG (1992) Cancer incidence among creosote-exposed workers. *Scand J Work Environ Health* 18: 26-29

- Kohn-Speyer AC (1929) Effect of ultraviolet radiation on the incidence of tar cancer in mice. *Lancet* 217: 1305-1306
- Koo J, Lee E, Lee CS, Lebwohl M (2004) Psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 50: 613-622
- Kovacic P, Somanathan R (2010). *Dermal Toxicity and Environmental Contamination: Electron Transfer, Reactive Oxygen Species, Oxidative Stress, Cell Signaling, and Protection by Antioxidants. Reviews of Environmental Contamination and Toxicology, Vol 203. Whitcare DM. 203: 119-138*
- Larko O, Swanbeck G (1982) Is UVB treatment of psoriasis safe? A study of extensively UVB-treated psoriasis patients compared with a matched control group. *Acta Derm Venereol* 62: 507-512
- Lee E, Koo J, Berger T (2005) UVB phototherapy and skin cancer risk: a review of the literature. *Int J Dermatol* 44: 355-360
- Lerche CM, Sepehri M, Serup J, Poulsen T, Wulf HC (2015) Black tattoos protect against UVR-induced skin cancer in mice. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 31: 261-268
- Letzel S, Drexler H (1998) Occupationally related tumors in tar refinery workers. *J Am Acad Dermatol* 39: 712-720
- Letzel S, Drexler H, Lehnert G (1992) Tar-induced Precancerous Stages and Malignant Tumors of the Skin in Tar Refinery Workers. *Dermatosen* 40: 94-101
- Lindelöf B, Sigurgeirsson B (1993) PUVA and cancer: a case-control study. *Br J Dermatol* 129: 39-41
- Lipschütz B (1924) Untersuchungen über experimentelle Pigmenterzeugung durch Teerpinselung von Mäusen. *Arch Dermat u Syph* 147: 161-176
- Liu Z, Lu Y, Rosenstein B, Lebwohl M, Wei H (1998) Benzo[a]pyrene enhances the formation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine by ultraviolet A radiation in calf thymus DNA and human epidermoid carcinoma cells. *Biochemistry*. 37: 10307-10312. doi: 10310.11021/bi980606o.
- Lowe NW, M.S.; Breeding, J.; Koudsi, H.; Taylor, L. (1983) Coal tar phototherapy for psoriasis reevaluated: Erythemogenic versus suberythemogenic ultraviolet with a tar extract in oil and crude coal tar. *J Am Acad Dermatol* 8: 781-789
- Ma C, Taylor JS, Downham TF (2012). *Pitch workers. Kanerva's Occupational Dermatology, Second Edition. Rustemeyer T, Elsner P, John SM, Maibach HI. 3: 1643-1652*
- Markey AC (1995) Etiology and pathogenesis of squamous cell carcinoma. *Clin Dermatol* 13: 537-543
- Marrot L (2018) Pollution and Sun Exposure: A Deleterious Synergy. *Mechanisms and Opportunities for Skin Protection. Curr Med Chem* 25: 5469-5486
- Maughan WZ, Muller SA, Perry HO, Pittelkow MR, O'Brien PC (1980) Incidence of skin cancers in patients with atopic dermatitis treated with coal tar. A 25-year follow-up study. *J Am Acad Dermatol* 3: 612-615
- Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JYM, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R (2009) Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 60: 643-659
- Miescher G (1937) Sind Ultraviolett- und Sonnenbestrahlungen gefährlich? *Strahlenther* 60: 134-141
- Morton JJ, Luce-Clausen EM, Mahoney EB (1940) The effect of visible light on the development of tumors induced by benzpyrene in the skin of mice. *Am J Roent Rad Ther* 43: 896-898
- Morton JJ, Luce-Clausen EM, Mahoney EB (1942) Visible Light and Skin Tumors Induced with Benzpyrene in Mice. *Cancer Res* 2: 256-260
- Moy LS, Chalet M, Lowe NJ (1986) Scrotal squamous cell carcinoma in a psoriatic patient treated with coal tar. *J Am Acad Dermatol* 14: 518-519
- Muller SA, Perry HO, Pittelkow MR, Maughan WZ, O'Brien PC (1981) Coal tar, ultraviolet light, and cancer. *J Am Acad Dermatol* 4: 234-235
- Nast A, Kopp I, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, Follmann M, Friedrich M, Huber M, Kahl C, Klaus J, Koza J, Kreiselmair I, Mohr J, Mrowietz U, Ockenfels HM, Orzechowski HD, Prinz J, Reich K, Rosenbach T, Rosumeck S, Schlaeger M, Schmid-Ott G, Sebastian M, Streit V, Weberschock T, Rzany B (2007) German evidence-based guidelines for the treatment of Psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res* 299: 111-138

FB 275: SYNKANZEROGENESE UV-LICHT (BK 5103)/PAK (BK 5102) BEI PEK?

- Olsen JH, Moller H, Frentz G (1992) Malignant tumors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 27: 716-722
- Orseth ML, Cropley TG (2013) What's in a Name: Goeckerman Therapy. *JAMA Dermatol* 149: 1409
- Panel CIRE (2008) Final Safety Assessment of Coal Tar as Used in Cosmetics. *Int J Toxicol* 27: 1-24
- Park JM, Holliday MG (1999) Occupational-health aspects of marine oil-spill response. *Pure Appl Chem* 71: 113-133
- Parrish JA (1981) Phototherapy and photochemotherapy of skin diseases. *J Invest Dermatol* 77: 167-171
- Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tanenbaum L, Pathak MA (1974) Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. *N Engl J Med*. 291: 1207-1211. doi: 1210.1056/NEJM197412052912301.
- Pasker-De Jong PCM, Wielink G, Van Der Valk PGM, Van Der Wilt G-J (1999) Treatment with UV-B for psoriasis and nonmelanoma skin cancer - A systematic review of the literature. *Arch Dermatol* 135: 834-840
- Patrizi A, Raone B, Ravaioli GM (2015) Management of atopic dermatitis: safety and efficacy of phototherapy. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 8: 511-520
- Peckruhn M, Elsner P (2014) Missed occupational disease due to tar (BK 5102) in a roofer - syncancerogenesis with UV-light. *J Dtsch Dermatol Ges* 12: 619-620
- Peters BP, Weissman FG, Gill MA (2000) Pathophysiology and treatment of psoriasis. *Am J Health Syst Pharm* 57: 645-659
- Pink M, Verma N, Zerries A, Schmitz-Spanke S (2017) Dose-Dependent Response to 3-Nitrobenzanthrone Exposure in Human Urothelial Cancer Cells. *Chem Res Toxicol*. 30: 1855-1864. doi: 1810.1021/acs.chemrestox.1857b00174. Epub 02017 Sep 00128.
- Pion IA, Koenig KL, Lim HW (1995) Is dermatological usage of coal-tar carcinogenic - A Review of the literature. *Dermatol Surg* 21: 227-231
- Pittelkow MR, Perry HO, Muller SA, Maughan WZ, O'brien PC (1981) Skin cancer in patients with psoriasis treated with coal tar. A 25-year follow-up study. *Arch Dermatol* 117: 465-468
- Prodi G, Maltoni C (1959) Effect of ultraviolet rays on 9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene- & 3,4-benzopyrene-induced skin carcinogenesis in the rat. *Boll Soc Ital Biol Sper* 35: 245-248
- Puri P, Nandar SK, Kathuria S, Ramesh V (2017) Effects of air pollution on the skin: A review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 83: 415-423
- Reed LD, Liss GM (1985). PAH Exposures Among Pitch And Asphalt Roofing Workers. *Polynuclear Aromatic Hydrocarbons: Mechanisms, Methods and Metabolism*. Cooke M,J. DA. Bartelle Press, Columbus: 1089-1095
- Roberts LK, Daynes RA (1980) Modification of the immunogenic properties of chemically induced tumors arising in hosts treated concomitantly with ultraviolet light. *J Immunol* 125: 438-447
- Roelofzen JH, Aben KK, Oldenhof UT, Coenraads PJ, Alkemade HA, Van De Kerkhof PC, Van Der Valk PG, Kiemeneij LA (2010) No increased risk of cancer after coal tar treatment in patients with psoriasis or eczema. *J Invest Dermatol* 130: 953-961
- Rook AJ, Gresham GA, Davis RA (1956) Squamous Epithelioma possibly Induced by the Therapeutic Application of Tar. *Br J Cancer* 10: 17-23
- Rusch, Baumann, Kline (1939) Effects of local applications on development of ultraviolet tumors. *Proc soc exper biol med* 43: 508-512
- Rusch, Kline, Baumann (1942) The nonadditive effect of ultraviolet light and other carcinogenic procedures. *Cancer Res* 2: 183-188
- Saladi R, Austin L, Gao DY, Lu YH, Phelps R, Lebwohl M, Wei HC (2003) The combination of benzo a pyrene and ultraviolet A causes an in vivo time-related accumulation of DNA damage in mouse skin. *Photochemistry and Photobiology* 77: 413-419
- Santamaria L (1960). Photodynamic action and carcinogenicity. *Recent Contributions to Cancer Research in Italy*. Bucalossi P, Veronesi U. 1: 167
- Santamaria L, Bianchi A, Arnaboldi A, Andreoni L, Bermond P (1983) Dietary carotenoids block photocarcinogenic enhancement by benzo (a)pyrene and inhibit its carcinogenesis in the dark. *Experientia* 39: 1043-1045

- Santamaria L, Giordano GG, Alfisi M, Cascione F (1966) Effects of light on 3,4-benzpyrene carcinogenesis. *Nature* 210: 824-825
- Scarselli A, Massari S, Binazzi A, Di Marzio D, Scano P, Marinaccio A, Iavicoli S (2010) Italian national register of occupational cancers: Data system and findings. *J Occup Environ Med* 52: 346-353
- Schillinger B, Brody N (1981) Acanthoma induction in psoriasis patients after short term high potency Goeckerman treatment. *Cutis* 28: 568-570
- Schittenhelm D, Neuss-Radu M, Verma N, Pink M, Schmitz-Spanke S (2019) ROS and pentose phosphate pathway: mathematical modelling of the metabolic regulation in response to xenobiotic-induced oxidative stress and the proposed impact of the gluconate shunt. *Free Radic Res.* 53: 979-992
- Schorr G, Ssobolewa N (1931) Der Verlauf des Geschwulstbildungsprozesses bei weißen Mäusen unter verschiedenen Beleuchtungsbedingungen. *Z Krebsforsch* 31: 308-338
- Seelig MG, Cooper ZK (1933) Light and tar cancer. *Surg Gynecol Obstet* 56: 752-761
- Sepehri M, Lerche CM, Carlsen KH, Serup J (2017) Search for Internal Cancers in Mice Tattooed with Inks of High Contents of Potential Carcinogens: A One-Year Autopsy Study of Red and Black Tattoo Inks Banned in the Market. *Dermatology* 233: 94-99
- Shyong EQ, Lu Y, Goldstein A, Lebwohl M, Wei H (2003) Synergistic enhancement of H₂O₂ production in human epidermoid carcinoma cells by Benzo[a]pyrene and ultraviolet A radiation. *Toxicol Appl Pharmacol.* 188: 104-109. doi: 110.1016/s0041-1008x(1003)00018-00018.
- Soeur J, Belaidi JP, Chollet C, Denat L, Dimitrov A, Jones C, Perez P, Zanini M, Zobiri O, Mezzache S, Erdmann D, Lereaux G, Eilstein J, Marrot L (2017) Photo-pollution stress in skin: Traces of pollutants (PAH and particulate matter) impair redox homeostasis in keratinocytes exposed to UVA1. *Journal of Dermatological Science* 86: 162-169
- Stenbäck F (1975) Studies on the modifying effect of ultraviolet radiation on chemical skin carcinogenesis. *J Invest Dermatol* 64: 253-257
- Stenbäck F, Garcia H, Shubik P (1973) Studies on the influence of ultraviolet light on initiation in skin tumorigenesis. *J Invest Dermatol.* 61: 101-104. doi: 110.1111/1523-1747.ep12675421.
- Stenbäck F, Shubik P (1973) Carcinogen-induced skin tumorigenesis in mice: enhancement and inhibition by ultraviolet light. *Z Krebsforsch Klin Onkol Cancer Res Clin Oncol.* 79: 234-240. doi: 210.1007/BF00304015.
- Stenehjem JS, Robsahm TE, Bratveit M, Samuelsen SO, Kirkeleit J, Grimsrud TK (2017a) Aromatic hydrocarbons and risk of skin cancer by anatomical site in 25000 male offshore petroleum workers. *Am J Ind Med* 60: 679-688
- Stenehjem JS, Robsahm TE, Bratveit M, Samuelsen SO, Kirkeleit J, Grimsrud TK (2017b) Ultraviolet radiation and skin cancer risk in offshore workers. *Occup Med* 67: 569-573
- Stern RS, Bagheri S, Nichols K, Study PFU (2002) The persistent risk of genital tumors among men treated with psoralen plus ultraviolet A (PUVA) for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 47: 33-39
- Stern RS, Laird N (1994) The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. *Cancer* 73: 2759-2764
- Stern RS, Laird N, Melski J, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Bleich HL (1984) Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma in Patients Treated with PUVA. *N Engl J Med* 310: 1156-1161
- Stern RS, Scotto J, Fears TR (1985) Psoriasis and susceptibility to nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 12: 67-73
- Stern RS, Zierler S, Parrish JA (1980) Skin carcinoma in patients with psoriasis treated with topical tar and artificial ultraviolet radiation. *Lancet* 1: 732-735
- Stoughton RB, Dequoy P, Walter JF (1978) Crude coal tar plus near ultraviolet light suppresses DNA synthesis in epidermis. *Arch Dermatol* 114: 43-45
- Swanbeck G (1971) Aetiological factors in squamous cell skin cancer. *Br J Dermatol* 85: 394-396
- Swanbeck G, Hillström L (1971) Analysis of etiological factors of squamous cell skin cancer of different locations. 4. Concluding remarks. *Acta Derm Venereol* 51: 151-156
- Taniguchi A (1991) Cell kinetic effects of crude coal tar application plus long wave ultraviolet radiation on normal and hyperproliferative epidermis of guinea pig skin. *Jpn J Dermatol* 101: 925-931

- Taussig J, Cooper ZK, Seelig MG (1938) The effect of light on benzpyrene cancr in mice. *Surg Gynec Obst* 66: 989-993
- Teranishi M, Toyooka T, Ohura T, Masuda S, Ibuki Y (2010) Benzo[a]pyrene exposed to solar-simulated light inhibits apoptosis and augments carcinogenicity. *Chem Biol Interact.* 185: 4-11. doi: 10.1016/j.cbi.2010.1002.1044. Epub 2010 Mar 1014.
- Teutschländer O (1937) Bedarf der Teer zur Hautkrebserzeugung ultravioletter Strahlen? *Klin Wschr* 16: 1284-1285
- Teutschländer O (1940) Licht und Hautkrebs. *Z Krebsforsch* 50: 81-92
- Toyooka T, Ibuki Y (2007) DNA damage induced by coexposure to PAHs and light. *Environ Toxicol Pharmacol* 23: 256-263
- Urbach F (1959) Clinical applications of psoralens and related materials: modification of ultraviolet carcinogenesis by photoactive agents. *J Invest Dermatol* 32: 373-378
- Urbach F (1998) Historical aspects of phototoxicology. *Int J Toxicol* 17: 537-540
- Urbach F, Forbes PD, Davies RE, Berger D (1976) Cutaneous photobiology: past, present and future. *J Invest Dermatol* 67: 209-224
- Verma N, Pink M, Boland S, Rettenmeier AW, Schmitz-Spanke S (2017) Benzo[a]pyrene-induced metabolic shift from glycolysis to pentose phosphate pathway in the human bladder cancer cell line RT4. *Sci Rep.* 7: 9773. doi: 9710.1038/s41598-41017-09936-41591.
- Voelter-Mahlknecht S, Scheriau R, Zwahr G, Koch B, Escobar Pinzon LC, Drexler H, Letzel S (2007) Skin tumors among employees of a tar refinery: the current data and their implications. *Int Arch Occup Environ Health* 80: 485-495
- Von Koschembahr A, Youssef A, Béal D, Bourgart E, Rivier A, Marques M, Leccia M-T, Giot J-P, Maitre A, Douki T (2019) Metabolism and genotoxicity of polycyclic aromatic hydrocarbons in human skin explants: mixture effects and modulation by sunlight. *Arch Toxicol*: 10.1007/s00204-00019-02650-z
- Von Koschembahr A, Youssef A, Beal D, Calissi C, Bourgart E, Marques M, Leccia MT, Giot JP, Maitre A, Douki T (2018) Solar simulated light exposure alters metabolization and genotoxicity induced by benzo a pyrene in human skin. *Scientific Reports* 8
- Von Koschembahr A, Youssef A, Béal D, Gudimard L, Giot J-P, Douki T (2020) Toxicity and DNA repair in normal human keratinocytes co-exposed to benzo[a]pyrene and sunlight. *Toxicol Vitro* 63: 104744
- Walter JF, Stoughton RB, Dequoy PR (1978) Suppression of epidermal proliferation by ultraviolet light, coal tar and anthralin. *Br J Dermatol* 99: 89-96
- Wang Y, Gao D, Atencio DP, Perez E, Saladi R, Moore J, Guevara D, Rosenstein BS, Lebwohl M, Wei H (2005) Combined subcarcinogenic benzo[a]pyrene and UVA synergistically caused high tumor incidence and mutations in H-ras gene, but not p53, in SKH-1 hairless mouse skin. *Int J Cancer* 116: 193-199
- Wierckx FCJ, Vanhenegouwen G, Vandenbroeke LT, Devries H, Meerman JHN, Mulder GJ (1992) Photoactivation of 2-Nitrofluorene invitro and in the rat invivo - UVA-Induced formation of reactive intermediates that bind covalently to RNA and protein. *Carcinogenesis* 13: 1759-1762
- Wiskemann A, Hoyer H (1971) Phototoxicity of tar-preparations. *Hautarzt* 22: 257-258
- Xia QS, Chiang HM, Yin JJ, Chen SJ, Cai LN, Yu HT, Fu PP (2015) UVA photoirradiation of benzo a pyrene metabolites: induction of cytotoxicity, reactive oxygen species, and lipid peroxidation. *Toxicology and Industrial Health* 31: 898-910
- Yu H (2002) Environmental carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons: photochemistry and phototoxicity. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 20: 149-183
- Yu H, Xia Q, Yan J, Herrero-Saenz D, Wu YS, Tang IW, Fu PP (2006) Photoirradiation of polycyclic aromatic hydrocarbons with UVA light - a pathway leading to the generation of reactive oxygen species, lipid peroxidation, and dna damage. *Int J Environ Res Public Health.* 3: 348-354. doi: 310.3390/ijerph2006030045.

FB 275: SYNKANZEROGENESE UV-LICHT (BK 5103)/PAK (BK 5102) BEI PEK?

- Zegarska B, Pietkun K, Zegarski W, Bolibok P, Wisniewski M, Roszek K, Czarnecka J, Nowacki M (2017) Air pollution, UV irradiation and skin carcinogenesis: what we know, where we stand and what is likely to happen in the future? *Adv Dermatol Allergol* 34: 6-14
- Zorba E, Karpouzis A, Zorbas A, Bazas T, Zorbas S, Alexopoulos E, Zorbas I, Kouskoulis K, Konstandinidis T (2013) Occupational dermatoses by type of work in Greece. *Saf Health Work* 4: 142-148