

Autoren:

Dr. Laura Wengenroth

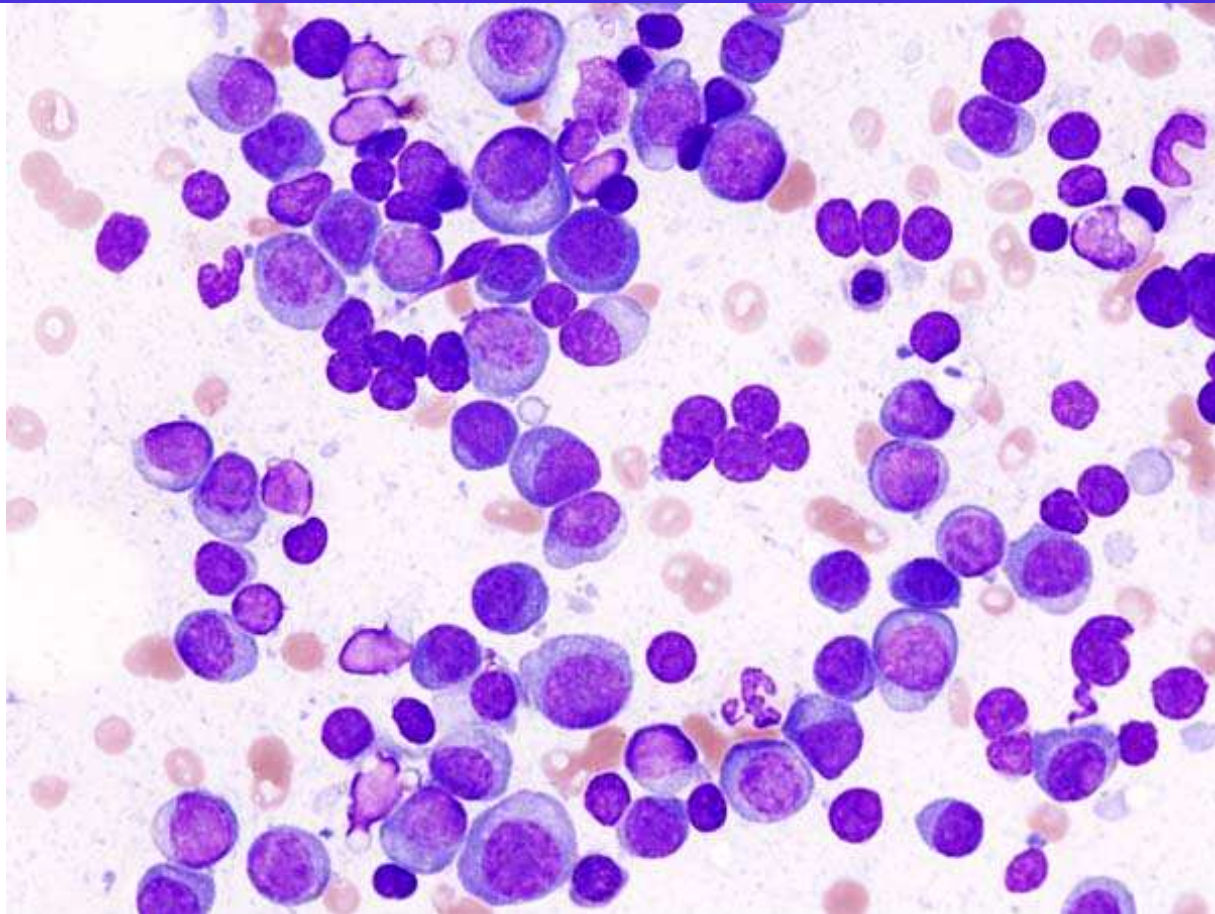
Dr. med. Haris Babačić

Prof. Dr. med. Dennis Nowak

Prof. Dr. Katja Radon

Risikofaktoren des Multiplen Myeloms

Übersicht der wissenschaftlichen Literatur mit Schwerpunkt auf umwelt- und arbeitsplatzbezogenen Risiken, sowie Risikofaktoren der Monoklonalen Gammopathie Unklarer Signifikanz (MGUS)



31. Oktober 2016

**Institut und Poliklinik für
Arbeits-, Sozial- und
Umweltmedizin**

Klinikum der Universität München (LMU)

Risikofaktoren des Multiplen Myeloms

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	5
Hintergrund	7
1. Epidemiologie des Multiplen Myeloms.....	7
2. Ziele dieser Arbeit.....	8
Methoden.....	9
1. Einschlusskriterien.....	9
2. Literaturrecherche mit Medline und Embase	9
3. Darstellung der Ergebnisse.....	12
Ergebnisse	13
1. Umwelt- und arbeitsplatzbezogene Risiken.....	13
1.1. Friseure, Haarfärbemittel	13
1.2. Landwirtschaft.....	14
1.3. Feuerwehr	20
1.4. Lösungsmittel	21
1.5. Holzverarbeitung	25
1.6. Asbest	26
1.7. Formaldehyd.....	26
1.8. Strahlung	27
2. Lebensstilbezogene Risikofaktoren.....	30
2.1. Übergewicht	30
2.2. Körperliche Aktivität.....	31
2.3. Ernährung	32
2.4. Rauchen.....	37
2.5. Sozio-ökonomischer Status	38
3. Genetische Risikofaktoren.....	40
3.1. Vererbung und Genetik des Multiplen Myeloms	40
3.2. Chromosomenanomalien	40
3.3. Genanomalien	43
3.4. Epigenetische Veränderungen	45
3.5. SNPs.....	45
4. Krankheiten als Risikofaktoren.....	48
4.1. Autoimmunerkrankungen	48
4.2. Viruserkrankungen	56

4.3. Sonstige Erkrankungen.....	59
5. Untersuchung neuer potentieller Risikofaktoren	61
5.1. Ethnizität und familiäre Erkrankungshäufungen.....	61
5.2. Umwelt- und arbeitsplatzbezogene Risiken.....	62
5.3. Lebensstilbezogene Risikofaktoren	66
5.4. Erkrankungen	70
Zusammenfassung.....	77
Danksagung	81
Anhang	82
Literatur.....	88

Abkürzungen

AHS	Agricultural Health Study
AML	Akute myeloische Leukämie
AO	Agent Orange
CI	Confidence interval
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
EPA	U.S. Environmental Protection Agency (EPA), U.S. EPA Office of Pesticides Program (OPP)
DM 1	Diabetes mellitus Typ 1
DM 2	Diabetes mellitus Typ 2
ERR	Excess relative risk
HR	Hazard ratio
IARC	International Agency for Research on Cancer
IRIS	Integrated Risk Information System
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MHR	Mortality hazard ratio
MM	Multiplenes Myelom
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NLGA	Niedersächsisches Landesgesundheitsamt
OPP	U.S. EPA Office of Pesticides Program
OR	Odds ratio
PCB	polychlorierte Biphenyle
PCL	Plasmazell-Leukämie
PER	Perchlorethen
PIR	Proportional incidence ratio
RR	Risk ratio
SD	Standard deviation
SIR	Standardisierte Inzidenzrate

SMM Smoldering multiple myeloma

SMR Standardisierte Mortalitätsrate

Tri Trichlorethen

Hintergrund

1. Epidemiologie des Multiplen Myeloms

Das Multiple Myelom (MM) zeichnet sich durch monoklonale Plasmazellvermehrung im Knochenmark aus. Laut WHO-Kriterien gehört das MM zu den B-Zell-Lymphomen. Jährlich erkranken in Deutschland ca. 3.000 Männer und 2.700 Frauen an einem MM. Das MM ist somit nach Leukämien und Non-Hodgkin-Lymphomen die dritthäufigste hämatologische Neoplasie und für ca. 1% aller Krebserkrankungen in Deutschland verantwortlich. Die Erkrankungshäufigkeit steigt ab dem Alter von 50 Jahren signifikant an, Erkrankungen vor dem 35. Lebensjahr sind selten. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 71 Jahre bei Männern und 73 Jahre bei Frauen.¹ **Zu den bekannten Risikofaktoren gehören Alter, männliches Geschlecht, Ethnizität und eine familiäre Vorgeschichte.** Eine gute Übersicht bietet hier der Review von Alexander et al. (Alexander, Mink et al. 2007). Etwa 99% der Patienten sind bei Diagnose über 40 Jahre; die Inzidenz ist bei Männern 1,5-mal so hoch wie bei Frauen.

Ethnizität: Bei Afro-Amerikanern ist die Inzidenz des MM 2 mal so hoch wie bei weißen Amerikanern (Alexander, Mink et al. 2007). Eine US-amerikanische Studie fand auch, dass das Risiko an MM zu erkranken für Afro-Amerikaner mit familiärer MM-Vorgeschichte höher war als für weiße Amerikaner mit familiärer MM-Vorgeschichte (VanValkenburg, Pruitt et al. 2016). Eine britische Studie fand, dass Schwarzafrikaner und Schwarze aus der Karibik, die in Großbritannien lebten, ein deutlich erhöhtes MM-Risiko hatten, verglichen mit Schwarzen, die in Afrika (südlich der Sahara) oder der Karibik lebten (Shirley, Sayeed et al. 2013).

Familiäre Vorgeschichte: Laut einer aktuellen schwedischen Studie mit MM-Patienten (n=13.896) und ihren Verwandten (n=37.838) haben Eltern, Geschwister und Kinder von MM-Patienten selbst ein signifikant erhöhtes Risiko, an MM (RR=2,1; 95%CI=1,6-2,9) oder MGUS (RR=2,1; 95%CI=1,5-3,1) zu erkranken (Kristinsson, Bjorkholm et al. 2009). Auch zwei US-amerikanische Studien bestätigten, dass das MM-Risiko für Personen, deren Verwandte an MM erkrankt sind, erhöht ist (Albright, Teerlink et al. 2012), bzw. dass Verwandte ersten Grades von MGUS- oder MM-Patienten selbst ein erhöhtes Risiko haben, an MGUS zu erkranken (Vachon, Kyle et al. 2009).

¹ <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>, 21.07.2016

2. Ziele dieser Arbeit

Diese systematische Literaturübersicht untersuchte Risikofaktoren des MM und dessen Vorstufe MGUS, die in der aktuellen Literatur seit 2009 diskutiert werden. Dabei ging es um die Bewertung bereits früher diskutierter Risikofaktoren, zu denen neuere Evidenz vorliegt, und um potentielle neue Risikofaktoren. Ein besonderes Augenmerk lag auf arbeitsplatz- bzw. umweltbezogenen Risikofaktoren.

Ziele dieser Arbeit waren:

- **Evidenzbeurteilung insbesondere der umwelt- sowie arbeitsplatzbezogenen Risikofaktoren für das Multiple Myelom (MM) bzw. der Vorstufe Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz (MGUS)**
- **Fortschreibung des 2009 erschienen narrativen Review des Niedersächsischen Landesgesundheitsamtes (NLGA) zu Risikofaktoren des MM**

Methoden

1. Einschlusskriterien

Um eine Übersicht über die seit 2009 publizierten Risikofaktoren für MM und MGUS zu erhalten, wurde eine systematische Literaturrecherche über die Literaturdatenbanken Medline und Embase durchgeführt. Gemeinsam mit dem NLGA wurden folgende Einschlusskriterien gewählt:

- Studie beschreibt MM oder MGUS als **Outcome**
- Studie beschreibt „alte“ oder „neue“ **Risikofaktoren** für MM oder MGUS:
 - o „alte Risikofaktoren“: wurden entweder im 2009 erschienenen narrativen Review des NLGA (Hoopmann, Ohlendorf et al. 2009) oder einem aktuellen Review zu Risikofaktoren des MM (Sergentanis, Zagouri et al. 2015) diskutiert. Bei dem aktuellen Review von Sergentanis et al. handelt es sich um ein systematisches Review von Meta-Analysen zu Risikofaktoren des multiplen Myeloms. Durch dieses aktuelle systematische Review konnten neben den bereits im narrativen Review des NLGA diskutierten Risikofaktoren weitere Risikofaktoren in diese Arbeit eingeschlossen werden. Es wurde nach allen erwähnten Risikofaktoren gesucht, unabhängig davon, ob sie damals als Risikofaktor, protektiver Faktor oder kein Risikofaktor diskutiert wurden
 - o „neue Risikofaktoren“: Risikofaktoren, die nicht in den alten Risikofaktoren enthalten sind, mit einem besonderen Augenmerk auf arbeits- und umweltbedingten Risikofaktoren
- Studie wurde im Zeitraum 01.01. 2009 – heute (24.03.2016) publiziert
- Studie basiert auf **Primärdaten** (Querschnittsstudie, ökologische Studie, Kohortenstudie, Fall-Kontroll-Studie)
- Studie ist **kein Case-Report, kein Review und keine Meta-Analyse.**
- Eine **Ausnahme** stellen die **genetischen Risikofaktoren** dar; hier wird – da nicht primärer Fokus der Studie – ausschließlich nach Reviews und Meta-Analysen gesucht.

2. Literaturrecherche mit Medline und Embase

Aus der Suchstrategie ergaben sich jeweils 50 Suchanfragen für „alte Risikofaktoren“ und eine Suchanfrage für „neue Risikofaktoren“ in Medline und Embase. Der exakte Code für die Suchanfragen in Medline und Embase befindet sich im **Anhang 1. Tabelle 1** gibt einen Überblick über die recherchierten Risikofaktoren und die Anzahl der Artikel, die dazu jeweils gefunden wurden.

Anschließend erfolgte eine erste Durchsicht der Titel und Abstracts der 4.624 Artikel durch die Autoren LW und HB. Für jeden Artikel wurde entschieden, ob der Artikel die Einschlusskriterien verletzt und ausgeschlossen werden kann oder ob zur weiteren Beurteilung der Volltext gelesen werden soll. In die Volltextsichtung wurden 283 Artikel eingeschlossen. 179 Publikationen wurden nach der Volltextsichtung in diesen Bericht eingeschlossen. 104 Publikationen wurden nach der

Volltextsichtung ausgeschlossen, davon entsprachen 102 nicht den Einschlusskriterien, die restlichen 2 Artikel mussten aufgrund der Sprache (japanisch und ukrainisch) ausgeschlossen werden. (Tabelle 2).

Tabelle 1: Recherchierte Risikofaktoren

Field	Topic	Artikel aus Medline (N)	Artikel aus Embase (N)	Artikel aus Medline und Embase ohne Duplikate ¹ (N)	Gesamt ² (N)
Occupation	Hairdresser, Hair dye	12	14	18	<u>787</u>
Environment	Agriculture: Farming, pesticides	79	83	132	
	Fireman	4	6	8	
	Solvent: Methylene chloride	2	4	4	
	Dioxin	3	7	8	
	Solvent: Benzene	15	45	52	
	Wood: wood dust	0	1	1	
	Solvent: Trichloroethylene	71	30	85	
	Asbestos	5	10	12	
	Butchery	7	9	10	
	Formaldehyde	4	15	16	
	Gum industry: solvents, latex, 1,3-Butadiene, Organosulfides	13	12	23	
	Radiation: electro magnetic fields	20	14	32	
	UV Radiation				
	Radiation: Ionizing	271	164	381	
	Fuel	2	3	5	
Experimental animal	Animal model 7-N-Hexyloctadecane	0	0	0	<u>2</u>
	Animal model Pristane	1	1	2	
	Animal model Phytane	0	0	0	
Life style	BMI: overweight	83	143	177	<u>690</u>
	Physical activity	61	143	164	
	Alcohol	30	83	103	
	Nutrition: fish	4	3	6	
	Nutrition: vegetable consumption	7	18	19	
	Smoking	42	118	135	
	Nutrition: milk, meat, fat consumption	14	13	23	
	Socio-economic status (SES)	46	34	63	

Tabelle 1: Recherchierte Risikofaktoren (Fortsetzung)

Field	Topic	Medline	Embase	Medline und Embase ohne Duplikate ¹	Gesamt ²	
<u>Diseases</u>	Autoimmune: Pernicious anemia	2	11	10	<u>1.910</u>	
	Autoimmune: Ankylosing Spondylitis	6	45	49		
	Virus: HIV	76	58	116		
	Autoimmune: Systemic Lupus Erythematosus	22	108	115		
	Inflammation: Pneumonia	66	492	519		
	Inflammation: Sepsis	37	199	220		
	Metabolic: Diabetes Mellitus, Type 2	6	75	78		
	Nervous system D: Meningitis	11	48	52		
	Virus: Herpes zoster	43	228	239		
	Virus: Polio	1	5	6		
	Virus: Hepatitis C	21	88	99		
	Autoimmune: Arthritis, Rheumatoid	41	228	245		
	Autoimmune: Polymyalgia rheumatica	1	0	1		
	Autoimmune: polymyositis/dermatomyositis	5	25	26		
	Autoimmune: Systemic Sclerosis	6	24	29		
	Autoimmune: Psoriasis	13	86	91		
	Autoimmune: Sjogren's Syndrome	8	10	15		
	<u>Genetics</u> ⁴		73	435	476	<u>476</u>
	<u>New risk factors</u>	New risk factors ³	406	561	759	<u>759</u>
	<u>Gesamt</u>		<u>1.640</u>	<u>3.699</u>	<u>4.624</u>	<u>4.624</u>

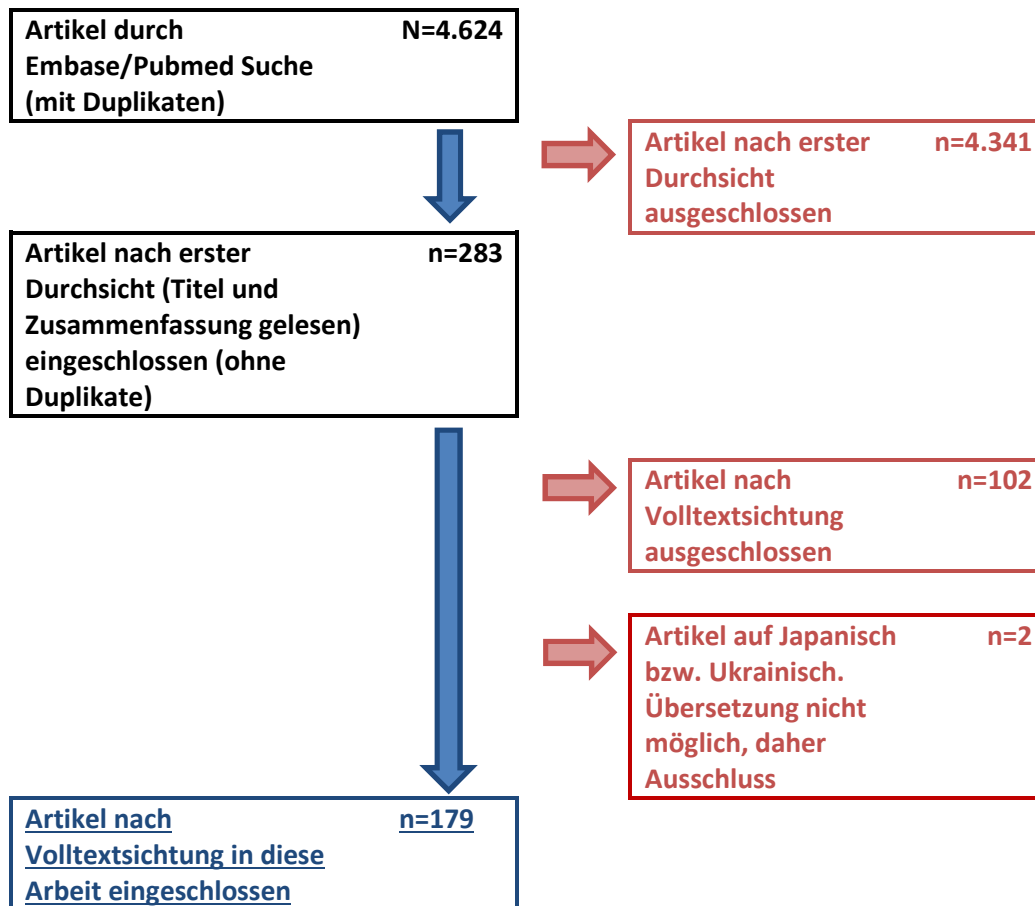
¹ Hier wurden die Ergebnisse von Medline und Embase berücksichtigt, ohne Duplikate. Es ist jedoch möglich, dass ein Artikel mehrere Risikofaktoren beschreibt und somit bei unterschiedlichen Risikofaktoren insgesamt mehrfach gezählt wurde.

² Hier ist die Gesamtanzahl der Ergebnisse zum jeweiligen Risikofaktor angegeben. Es ist jedoch möglich, dass ein Artikel mehrere Risikofaktoren beschreibt und somit bei unterschiedlichen Risikofaktoren insgesamt mehrfach gezählt wurde.

³ Hier wurden Artikel zu folgenden potentiellen Risikofaktoren gefunden: Ethnizität, familiäre Erkrankungen, arbeits- und umweltbedingte Risikofaktoren (anorganische Phosphate, Ölraffinerien, Blei, Ethylenoxid, ionisierende Strahlung, Vitamin B12, Kriegsereignisse), Konsum bestimmter Lebensmittel (biologische Lebensmittel, Kaffee, Tee, Glukose, Süßungsmittel, frittierte und acrylamidhaltige Lebensmittel), Konsum von Aspirin, Autoimmunerkrankungen, Infektionskrankheiten, inflammatorische Krankheiten

⁴ Die Suche zu genetischen Risikofaktoren deckte folgende Bereiche ab: Interleukin 6, Promoter Methylation, MTHFR, TNF-alpha, Hyperdiploides Myelom, Nicht-hyperdiploides Myelom, Trisomien, Cyclin D Proto-Oncogene Proteins (p21, KRAS, BRAF)

Tabelle 2: Flussdiagramm der Literaturrecherche



3. Darstellung der Ergebnisse

Um die Ergebnisse dieser Arbeit möglichst übersichtlich zu gestalten, wurden die Ergebnisse thematisch nach den Übergruppen „Umwelt- und arbeitsplatzbezogene Risiken“, Lebensstilbezogene Risikofaktoren“, „genetische Risikofaktoren“, „Krankheiten als Risikofaktoren“ und „Untersuchung neuer potentieller Risikofaktoren“ sortiert. Innerhalb dieser Übergruppen gliedern sich die einzelnen Risikofaktoren. Innerhalb eines Risikofaktors erfolgt zunächst eine Zusammenfassung der gefundenen Ergebnisse. Dann werden die einzelnen Studien geordnet nach Studiendesign und Ergebnissen (1. Studien, die einen Zusammenhang zwischen dem Risikofaktor und MM beschreiben, 2. Studien, die keinen Zusammenhang zwischen dem Risikofaktor und MM beschreiben). Bei den genetischen Risikofaktoren ist die Darstellungsweise etwas anders. Da bei den genetischen Studien ausschließlich Reviews betrachtet wurden, werden hier die Einzelergebnisse mehrerer Studien zusammengefasst.

Ergebnisse

1. Umwelt- und arbeitsplatzbezogene Risiken

1.1. Friseure, Haarfärbemittel

- **In der Übersichtsarbeit des NLGA wird für Personen, die vor 1980 beruflich Haarfärbemittel verwendeten, ein erhöhtes MM-Risiko berichtet, jedoch nicht für den Zeitraum danach und nicht für die Anwendung im privaten Bereich (Zhang, Holford et al. 2004).**
- **Im Review von Sergeantanis et al. wird ein erhöhtes Risiko berichtet (Sergeantanis, Zagouri et al. 2015). Allerdings geht die hier eingeschlossene Literatur bis in die 1960er Jahre zurück. Erst in den 1980er Jahren wurden die Zusammensetzungen von Haarfärbemitteln geändert, nach dem eine Assoziation zwischen der Verwendung von Haarfärbemitteln und Non-Hodgkin Lymphomen gefunden wurde.**
- **Es fanden sich drei weitere, in diese Übersichtsarbeiten noch nicht eingeschlossene Studien. Diese geben keinen Hinweis darauf, dass Friseure oder private Anwender von Haarfärbemitteln ein erhöhtes MM-Risiko haben.**
- **→ Es ergeben sich keine Hinweise, dass der Friseurberuf oder die Verwendung mit Haarfärbemitteln aktuell mit einem erhöhten MM-Risiko assoziiert sein könnten.**

Fall-Kontroll-Studien

Eine US-amerikanische populationsbezogene Fallkontrollstudie unter Frauen mit 175 MM Fällen und 679 Kontrollen fand ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der **Verwendung von Haarfärbemitteln** und MM (OR=0,8; 95%CI=0,5-1,1) (Koutros, Baris et al. 2009). Folgende Aspekte wurden gesondert analysiert und waren ebenfalls nicht mit MM assoziiert: Häufigkeit des Haare Färbens, Dunkelheit der Farbe, Anwendungen bei Frauen im Alter <30 Jahre, Anwendungen vor 1980, ≥ 240 Anwendungen insgesamt.

Kohortenstudien

Eine **Kohortenstudie** mit 15 Millionen Personen aus den Ländern Dänemark, Finland, Island, Norwegen und Schweden zeigt, dass die standardisierte Inzidenzrate (SIR) für MM bei Friseuren im Vergleich zur restlichen Population nicht erhöht ist: (SIR_{Männer}=0,91; 95%CI=0,67-1,22; SIR_{Frauen}=0,79; 95%CI=0,61-1,01) (Pukkala, Martinsen et al. 2009). Die Zensus-basierte Studie konnte jedoch nicht für mögliche Confounder wie Bildung, Rauchen, Alkoholkonsum etc. adjustieren.

Auch die **private Verwendung von Haarfärbemitteln** scheint das Risiko für MM nicht zu erhöhen. Eine japanische Kohortenstudie mit 70.336 Frauen stellte fest, dass der Risk Ratio (RR) innerhalb von sieben Jahren an MM zu erkranken für Frauen, die Haarfärbemittel verwendeten nicht erhöht war verglichen mit Frauen, die keine Haarfärbemittel verwendeten (RR=0,84; 95%CI=(0,31-2,27) (Mendelsohn, Li et al. 2009). Womöglich ist hierbei die Latenzzeit zwischen Exposition und MM zu kurz; da der durchschnittliche Beobachtungszeitraum bei sieben Jahren lag.

1.2. Landwirtschaft

1.2.1. Berufsgruppe Landwirte

- **In der Übersichtsarbeit des NLGA werden Studien zitiert, die einen Zusammenhang zwischen landwirtschaftlicher Beschäftigung und MM gefunden haben, jedoch fehle „es den Studien zum Zusammenhang zwischen Multiplen Myelomen und einer „landwirtschaftlichen Beschäftigung“ an der Identifikation der Risikofaktoren bzw. Noxen, die für diese beobachtete Risikoerhöhung verantwortlich sind.“ (Hoopmann, Ohlendorf et al. 2009)**
- **Im Review von Sergeantanis et al. werden ebenfalls Assoziationen zwischen landwirtschaftlichen Beschäftigungen und MM gefunden (Sergeantanis, Zagouri et al. 2015), aber auch hier fehlen konkrete Noxen.**
- **In der aktuellen Literatur untersuchen acht Studien den Zusammenhang zwischen verschiedenen Landwirtschaftsformen und MM. Generell scheint es einen Zusammenhang zwischen bestimmten Landwirtschaftsformen und MM zu geben, ohne dass es bislang möglich ist, spezifische Risikofaktoren zu identifizieren, da Landwirte einer Vielzahl von Noxen (Pestizide, Tierhaare, etc.) ausgesetzt sind.**
- **→ Es scheint für manche Landwirtschaftsformen ein erhöhtes MM-Risiko zu geben, allerdings ist unklar, auf welche Noxen dies zurück zu führen ist.**

Ökologische Studien

Eine türkische Studie fand einen signifikanten Zusammenhang zwischen 1995 landwirtschaftlich genutzter Fläche in der Provinz Antalya und MM-Inzidenz bei Männern in der Provinz Antalya in den Jahren 2003 – 2005 (Uysal, Bozcuk et al. 2013). Je mehr Fläche innerhalb eines Bezirks der Provinz Antalya landwirtschaftlich genutzt wurde, desto höher war dort die MM-Inzidenz. Es handelt sich hierbei allerdings um eine ökologische Studie. Die Analysen konnten lediglich für Bildung (Alphabetisierungsraten und Anteil der Bevölkerung mit Universitätsabschluss) adjustiert werden.

Querschnittstudien

Eine Studie mit 68 MM Patienten aus dem Myeloma Institute for Research and Therapy an der University of Arkansas for Medical Sciences berichtet einen Zusammenhang zwischen einem ländlichen Wohnort, der Zucht von Vieh, Anbau von Baumwolle, Exposition gegenüber Pestiziden, Insektiziden oder Herbiziden und MM (Coleman, Lynch et al. 2009). Allerdings werden hier nur Prozentwerte genannt. Es gibt keine Vergleichsgruppe und damit ist eine Risikoabschätzung nicht möglich.

Fall-Kontroll-Studien

Eine Multi-Center-Studie aus 6 europäischen Ländern mit 277 MM-Fällen und jeweils 4 gematchten Kontrollen pro MM-Fall kommt zu dem Ergebnis, dass Landwirte ein erhöhtes MM Risiko haben (OR=1,77; 95%CI=1,05-2,99) (Perrotta, Staines et al. 2012). Die Ergebnisse wurden für Bildung, Alter, Geschlecht und Studienort adjustiert. Die Daten wurden von geschulten Interviewern retrospektiv erhoben.

Eine französische krankenhausessoziierte Fall-Kontroll-Studie mit 56 MM Fällen untersuchte lymphatische Neoplasien bei Landwirten (Orsi, Delabre et al. 2009). Farmbesitzer (OR= 4,1;

95%CI=1,6-10,5), Getreide- (OR= 2,2, 95%CI=1,0-5,2), Mais- (OR=2,7; 95%CI=1,0-7,2) und Weinanbauern (OR=4,6; 95%CI=1,4-14,9) hatten ein erhöhtes MM-Risiko. Die Zucht verschiedener Tiere war nicht mit MM assoziiert. Die Analysen waren für Alter, Krankenhaus und sozio-ökonomischen Status adjustiert. MM-Fälle, Kontrollen und Interviewer waren nicht über die Studienhypothese (Pestizidexposition könnte zu einem höheren Risiko für lymphatische Neoplasie führen) informiert, die Pestizidexposition wurde im Interview durch Experten erfragt.

Kohortenstudien

Die bereits in Kapitel. 1.1. erwähnte Kohortenstudie mit 15 Millionen Personen aus den Ländern Dänemark, Finnland, Island, Norwegen und Schweden ergab eine leicht erhöhte SIR für männliche (1,07; 95%CI=1,03-1,11) und weibliche Landwirte (1,14; 95%CI=1,05-1,24) (Pukkala, Martinsen et al. 2009). Die Zensus-basierte Studie konnte jedoch nicht für mögliche Confounder wie Bildung, Rauchen, Alkoholkonsum etc. adjustieren.

Die Mitarbeiter von Geflügelfarmen sind verschiedenen Viren ausgesetzt, die bei Geflügel Krebs auslösen können. Außerdem sind sie während der Geflügelverarbeitung verschiedenen Rauchen ausgesetzt, die Nitrosamine, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe und heterozyklische Amine enthalten können. Eine US-amerikanische Kohortenstudie untersuchte daher das Krebsrisiko bei 2.580 Personen, die in Geflügelfarmen gearbeitet hatten (Johnson, Zhou et al. 2010). Unter weißen Männern kam es zu 2 MM-Fällen und damit zu signifikant mehr als erwartet (PMR=3,9; 95%CI=1,1-14,1). Die erwartete Zahl ist nicht angegeben. Für nicht-weiße Arbeiter wurde 1 Fall und für Frauen insgesamt 1 Fall von MM registriert, was nicht mehr MM-Fällen als erwartet entsprach.

Die prospektive Kohortenstudie Agricultural Health Study (AHS) fand, dass Schafzüchter ein erhöhtes MM Risiko haben (RR=4,9; 95%CI=2,4-12,0) (Beane Freeman, Deroos et al. 2012). Dieser Zusammenhang änderte sich auch dann nicht, wenn für die Verwendung von Permethrin (ein Insektizid, mit dem Schafe behandelt werden) kontrolliert wurde, so dass der Effekt nicht durch die Exposition gegenüber diesem Insektizid erklärt werden kann. Die Analyse war weiterhin für Alter, Nationalität, Rauchen und Bildung kontrolliert. Insgesamt wurden die Assoziationen zwischen der Haltung von 6 verschiedenen Tierarten mit 15 Krebsarten untersucht. Es wird nicht erwähnt, ob die Analyse für multiples Testen adjustiert war.

1.2.2. Anwender von Pestiziden

- **In der Übersichtsarbeit des NLGA werden Studien zitiert, die einen Zusammenhang zwischen Pestizidanwendung und MM gefunden haben. Es wird jedoch auf Mängel der Studien hingewiesen (Pestizidexposition schwer zu messen; Pestizidexposition erfolgte gegenüber unterschiedlichen Pestiziden, die gemeinsam ausgewertet werden; Publikationsbias; etc.) (Hoopmann, Ohlendorf et al. 2009)**
- **Im Review von Sergeantis et al. werden ebenfalls Assoziationen zwischen Pestizidanwendung und MM berichtet (Sergeantis, Zagouri et al. 2015). Allerdings wird auch hier auf einen möglichen Publikationsbias hingewiesen.**
- **In der aktuellen Literatur untersuchen diverse Fall-Kontroll- und Kohorten-Studien den Zusammenhang zwischen Pestiziden im Allgemeinen und spezifischen Pestiziden und MM. Generell wird ein Zusammenhang berichtet. Eine Beurteilung ist allerdings schwierig. Pestizidanwendung wurde meist retrospektiv erfragt, wobei es möglich ist, dass sich die**

Anwender nicht korrekt erinnern (recall bias). Außerdem werden Pestizide oft gesammelt erfasst, wodurch Rückschlüsse auf den Effekt bestimmter Pestizide nicht möglich sind. Wenn spezifische Pestizide berücksichtigt werden, sind die Studien kaum vergleichbar, da die beschriebenen Pestizide sehr unterschiedlich sind.

- Für Permethrin, ein synthetisches Pyrethroid-Insektizid, berichtet die Agricultural Health Study ein erhöhtes MM-Risiko. Die Autoren räumen jedoch ein, dass multiples Testen ein Problem darstellen könnte. Insgesamt wurden 26 Pestizide untersucht, somit könnte es sich auch um ein zufälliges Ergebnis handeln.
- Der Effekt von Pestiziden auf MGUS ist bisher kaum erforscht. Die Agricultural Health Study fand, dass die MGUS-Prävalenz bei Pestizidanwendern knapp zweimal so hoch war wie in der Allgemeinbevölkerung. Bisher liegt aber nur diese eine Studie vor.
- Drei Studien untersuchten das Krebsrisiko bei Veteranen aus dem Vietnamkrieg, die Herbizid-exponiert waren. Es stellte sich zwar kein Zusammenhang zwischen Herbizid-Exposition mit MM heraus, dafür aber womöglich mit MGUS.
- Glyphosat wurde in keiner Studie als Risikofaktor eingestuft.
- Es gibt wenige Studien, die das MM-Risiko von der Pestizid-exponierten Allgemeinbevölkerung untersuchen. Eine Assoziation scheint möglich. Jedoch fehlen Studien, die für mögliche Confounder adjustieren.
- → Es scheint Assoziationen zwischen Pestizidanwendung und MM bzw. MGUS zu geben. Es fehlen allerdings noch weitere für Confounder und multiples Testen adjustierte Studien, um genau sagen zu können, welche Pestizide in welcher Dosis das MM bzw. MGUS Risiko erhöhen. Eine weitere Herausforderung für zukünftige Studien wird sein, die Pestiziddosis quantitativ zu ermitteln.

Ökologische Studien

Eine ökologische Studie aus 11 brasilianischen Bundesstaaten fand einen schwachen aber nicht signifikanten Zusammenhang zwischen dem Verkauf von Pestiziden und MM (Chrisman Jde, Koifman et al. 2009). Hierbei konnte jedoch aus methodischen Gründen nicht für mögliche Confounder adjustiert werden.

Fall-Kontroll-Studien

Eine populationsbezogene fragebogenbasierte Fall-Kontroll-Studie mit 342 MM Fällen zeigte, dass Pestizidexposition für ≥ 10 Stunden pro Jahr kombiniert mit dem Vorkommen von Krebserkrankungen in der Familie das Risiko für MM erhöht (OR=1,69, 95%CI=1,14-2,51) (McDuffie, Pahwa et al. 2009). Verglichen mit Personen, bei denen keine familiäre Vorgeschichte und keine Pestizidexposition vorlag, hatten Personen mit Pestizidexposition und familiärer Vorgeschichte ein signifikant erhöhtes Risiko für MM (OR=1,69; 95%CI=1,14-2,51). Personen mit Pestizidexposition, aber ohne Krebserkrankungen in der Familie, hatten kein erhöhtes Risiko für MM (OR=0,85; 95%CI=0,56-1,29). Die Ergebnisse waren für Alter und Region adjustiert. Hierbei ist nicht klar, ob allein die Krebserkrankungen in der Familie für das erhöhte MM-Risiko verantwortlich waren.

Kohortenstudien

Eine Kohortenstudie aus Großbritannien fand bei Pestizidandwendern eine erhöhte SMR für MM bei Männern (SMR=1,28; 95%CI=0,77–2,12) und Frauen (SMR=10,8; 95%CI=2,70–43,2) (Frost, Brown et al. 2011). Ebenfalls erhöht war die SMR für bösartige Neubildungen des Hodens und für bösartige

Melanome der Haut. Eine erniedrigte SMR wurde hingegen für Krebserkrankungen der Lippen, Mundhöhle, Rachen, Verdauungsorgane und Atemwege gefunden. Allerdings kontrollierte die Studie nicht für potentielle Confounder, wie Rauchen, körperliche Aktivität oder Aufenthaltsdauer im Freien.

Im Zuge der US Agricultural Health Study, einer prospektiven Kohortenstudie, wurden 52.394 lizenzierte private Pestizidanwender aus Iowa und North Carolina eingeschlossen, sowie deren Partner (N=32.346) und 4.916 lizenzierte gewerbliche Pestizidanwender (Koutros, Alavanja et al. 2010). Es stellt sich heraus, dass die SIR für MM bei privaten Pestizidanwendern in North Carolina etwas erhöht war (SIR = 1.42, 95% CI = 1.00, 1.95) im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung.

1.2.3. Anwender von spezifischen Pestiziden

Fall-Kontroll-Studien

Eine bevölkerungsbezogene Häufigkeits-gematchte Fall-Kontrollstudie aus 6 kanadischen Provinzen untersuchte den Zusammenhang zwischen unterschiedlichen Pestiziden und dem Auftreten von MM bei Männern (Kachuri, Demers et al. 2013). Dabei wurden 342 MM-Fälle und 1.357 Kontrollen eingeschlossen. Sozio-demografische Daten und Pestizidnutzung wurden mittels Fragebogen erhoben. Die MM Diagnose war aus regionalen Krebsregistern bzw. Krankenhäusern bekannt. Bei Fungiziden ($p_{\text{trend}}=0,04$) und Pestiziden, die als wahrscheinlich kanzerogen eingestuft waren, wurde eine positive Dosis-Wirkungsbeziehung mit MM gefunden ($p_{\text{trend}}=0,03$). Als wahrscheinlich kanzerogen wurden Fungizide und Pestizide eingestuft, die nach Einstufung der International Agency for Research on Cancer (IARC), der U.S. Environmental Protection Agency (EPA), des Integrated Risk Information System (IRIS) und/oder des U.S. EPA Office of Pesticides Program (OPP) als humankanzerogen oder wahrscheinlich kanzerogen eingestuft wurden. Das MM-Risiko war bei Männern erhöht, die mindestens ein Carbamat-Pestizid (OR=1,94; 95%CI=1,16–3,25), ein Phenoxycarbonsäure-Herbizid (OR=1,56; 95%CI=1,09–2,25) oder 3 Organochlor-Pestizide (OR=2,21; 95%CI=1,05–4,66) verwendet hatten. Die Verwendung von mehreren Phenoxycarbonsäure-Herbiziden war allerdings nicht signifikant mit MM assoziiert. Die Verwendung des Insektizids Carbaryl (OR=2,71; 95%CI=1,47–5,00) und des Fungizids Captan (OR=2,96, 95%CI=1,40–6,24) war ebenfalls mit MM assoziiert, sowie die Verwendung von Methylchlorphenoxypropionsäure für >2 Tage pro Jahr (OR=2,15; 95%CI=1,03–4,48).

Eine französische krankenhausbezogene Fall-Kontroll-Studie mit 56 MM Fällen untersuchte den Zusammenhang zwischen beruflicher Pestizidexposition und lymphatisch Neoplasien (Orsi, Delabre et al. 2009). Personen, die gegenüber Insektiziden (OR=2,8 (95%CI=1,2-6,5), Fungiziden (OR=3,2 (95%CI=1,4-7,2) oder Herbiziden (OR=2,9 (95%CI=1,3-6,5) exponiert waren, hatten ein etwa dreifach erhöhtes Risiko an MM zu erkranken. Unter den Insektiziden waren Pyrethrin, Carbamate und Imide signifikant assoziiert, unter den Herbiziden Picoline und Urea.

Eine populationsbezogene fragebogenbasierte Fall-Kontrollstudie mit Männern aus Kanada (342 MM Fälle, 1.506 gematchte Kontrollen) fand einen Zusammenhang zwischen MM und der Exposition gegenüber dem Carbamat-Insektiziden (OR=1,90; 95%CI=1,11-3,27); dem Fungizid Captan (OR=2,35; 95%CI=1,03-5,35); dem Insektizid Carbaryl (OR=1,89; 95%CI=0,98-3,67) (Pahwa, Karunanayake et al. 2012). Bei Personen, die mehr als 10 Stunden/Jahr Pestiziden ausgesetzt waren (24,8% bei den MM-

Fällen, 24,2% bei den Kontrollen) wurde die Pestizidexposition via Telefoninterview abgefragt. Die restlichen Daten wurden mittels schriftlichem Fragebogen erhoben.

Prospektive Kohortenstudien - Ergebnisse aus der US-Agricultural Health Study

Die US Agricultural Health Study, eine prospektive Kohortenstudie, schloss, wie oben beschrieben, lizenzierte Pestizidanwender ein. Bei 49.093 eingeschlossenen Pestizidanwendern wurde untersucht, ob die Verwendung von Permethrin mit Krebserkrankungen assoziiert ist (Rusiecki, Patel et al. 2009). Die mittlere Follow-up-Dauer betrug 9,14 Jahre. Es wurde ein Zusammenhang zwischen dem höchsten Terzil der Lebenszeitexposition gegenüber Permethrin (RR=5,72; 95%CI=2,76-11,87) und gegenüber dem höchsten Terzil der „intensity-weighted lifetime exposure-days“ (Produkt aus Lebenszeitexposition und Intensität der Exposition) gegenüber Permethrin (RR=5,01; 95%CI=2,41-10,42) und MM gefunden, verglichen mit Pestizidanwendern, die nie Permethrin verwendet hatten. Allerdings fußt die Berechnung nur auf 15 exponierten MM Fällen. Für Melanome, Non-Hodgkin Lymphome, Leukämien, und Krebserkrankungen des Darms, des Rektums, der Lunge und der Prostata wurde kein Zusammenhang mit der Verwendung von Permethrin gefunden. Die Analysen waren für Alter, Geschlecht, Ethnizität, Krebs in der Familie, Rauchen, Wohnsitz und Jahr des Eintritts in die Studie adjustiert. In einer Follow-up-Studie der US Agricultural Health Study wurde der Zusammenhang zwischen 26 verschiedenen Insektiziden, Fungiziden und Begasungsmitteln mit Non-Hodgkin Lymphomen (NHL), chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) und MM an der gleichen Kohorte untersucht. Dabei wurde wieder ein Zusammenhang zwischen der Verwendung von Permethrin und MM gefunden (RR=2,2; 95%CI=1,4–3,5) (Alavanja, Hofmann et al. 2014). Außerdem wurde eine Dosis-Wirkungsbeziehung gefunden: RR=1,0 (keine Exposition), RR=1,4; 95%CI=0,8–2,7 (geringe Exposition), und RR=3,1; 95%CI=1,5– 6,2 (hohe Exposition) ($p_{\text{trend}}=0,002$). Die Autoren räumen allerdings ein, dass es sich hierbei auch um einen Zufallsbefund handeln könnte. Multiples Testen könnte ein Problem sein, da insgesamt 26 Pestizide getestet wurden.

Außerdem untersuchte die US Agricultural Health Study in einer separaten Studie, ob die Prävalenz von MGUS bei Pestizidanwendern höher war als in der Allgemeinbevölkerung, kontrolliert für Alter und Bildung (Landgren, Kyle et al. 2009). Bei Pestizidanwendern über 50 Jahren wurde eine MGUS-Prävalenz von 6,8% (95%CI=5,0%-9,3%) gefunden. Damit liegt die MGUS-Prävalenz bei Pestizidanwendern 1,9-mal (95%CI=1,3-2,7-mal) höher als bei der Allgemeinbevölkerung. Bei Anwendern des chlorierten Insektizids Dieldrin war die MGUS-Prävalenz 5,6-mal (95%CI=1,9-16,6-mal), bei Anwendern von Begasungsmitteln (Mischung aus Kohlenstofftetrachlorid / Kohlenstoffdisulfid) 3,9-mal (95%CI=1,5-10,0-mal) und bei Anwendern des Fungizids Chlorthalonil 2,4-mal (95%CI=1,1-5,3-mal) höher als bei Pestizidanwendern, die das jeweilige Pestizid noch nie verwendet hatten. Auch nachdem für die Anwendung anderer Pestizide adjustiert wurde, blieben diese Zusammenhänge bestehen.

1.2.4. Herbizidherstellung

Eine Kohortenstudie mit 1.256 Produktionsarbeitern des Herbizids 2,4-Dichlorphenoxyessigsäure involviert waren, fand weniger MM-Fälle unter den Fabrikangestellten, verglichen mit der Allgemeinbevölkerung (Burns, Bodner et al. 2011). Allerdings waren die Fabrikangestellten noch relativ jung. Nur 19% (N=244) waren ≥ 60 Jahre alt. Insgesamt wurden 244 Krebsfälle registriert, davon nur 2 MM-Fälle.

1.2.5. *Herbizideinsatz im Vietnamkrieg*

Agent Orange (AO), eine Mischung von Phenoxy-carbonsäure-Herbiziden, die verschiedene Dioxin-Verunreinigungen, einschließlich 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin (TCDD) enthält, wurde im Vietnamkrieg eingesetzt. In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden 479 Veteranen mit Kontakt zu AO und 479 Veteranen ohne Kontakt zu AO auf MGUS untersucht (Landgren, Shim et al. 2015). Die über Serumproben analysierte Prävalenz von MGUS lag bei 7,1% (34/479) bei den Veteranen mit AO-Kontakt und bei 3,1% (15/479) bei Veteranen ohne AO-Kontakt. Daraus ergibt sich ein 2,4-mal höheres MM-Risiko für Veteranen mit AO-Kontakt. Adjustierung für Alter, Ethnie und BMI änderte den Zusammenhang nicht. Veteranen, die AO-Kontakt hatten, hatten ein höheres MM-Risiko als Veteranen, die AO nicht ausgesetzt waren (OR=2,37; 95%CI=1,27-4,44). Nachteil der Studie ist, dass die Dosis der AO-Exposition nicht bekannt war. Außerdem waren weitere potentielle Confounder, wie familiären Vorerkrankungen oder ausgeübter Beruf nicht bekannt.

In einer koreanischen Kohortenstudie mit 180.639 Kriegsveteranen, die AO ausgesetzt waren, wurde kein erhöhtes MM-Risiko festgestellt (Yi, Ryu et al. 2014). Die Hazard Ratio (HR) für chronische myeloische Leukämien war jedoch erhöht. Adjustiert wurde die Studie lediglich für Alter und den Militärrang.

Während ihres Kriegsdienstes in Vietnam wurden neuseeländische Soldaten Entlaubungsmittel-Exposition, einschließlich 2,4,5-Trichlorphenoxyessigsäure, 2,4-Dichlorphenoxyessigsäure, Picloram und Kakodylsäure ausgesetzt. Eine historische Kohortenstudie mit 2.783 neuseeländischen Vietnam-Veteranen (Response=84%) zeigte zwar eine erhöhte SIR für MM (McBride, Cox et al. 2013), diese war aber aufgrund der geringen Fallzahl mit 9 beobachteten Fällen von MM und 6 erwarteten nicht signifikant (SIR=1,51; 95%CI=0,69-2,86). Die SIR für chronische lymphatische Leukämie war jedoch erhöht (SIR=1,91; 95%CI=1,04-3,20). Potentielle Confounder wie Alkoholkonsum und Rauchen konnten nicht erhoben werden.

1.2.6. *Pestizidexposition in der Allgemeinbevölkerung*

Fall-Kontroll-Studien

Eine Fall-Kontroll-Studie aus dem iranischen Nemazee Hospital in Shiraz mit 200 lymphatischen Neoplasien (darunter 46 MM) und 200 für Geschlecht, Alter und Wohnsitzstaat bzw. für Center² Häufigkeits-gematchte Kontrollen untersuchte verschiedene Risikofaktoren für MM (Zakerinia, Namdari et al. 2012). Personen, die mit Pestiziden arbeiten (OR=2,48; 95%CI=1,16-5,2), oder länger als der Median gegenüber Pestiziden exponiert waren (OR=1,74; 95%CI=1,03-2,1) hatten ein höheres Risiko für MM.

Eine populationsbezogene Fall-Kontroll-Studie mit 34.205 Krebsfällen und 1.832.969 alters- und distriktadjustierten Kontrollen in Andalusien, Spanien findet kein signifikant erhöhtes MM Risiko für Personen, die in Gegenden mit hoher Pestizidexposition wohnen, im Vergleich zu Personen, die in Gegenden mit niedriger Pestizidexposition wohnen (OR=1,11; 95%CI=0,97–1,27) (Parron, Requena et al. 2014). Die Analysen konnten jedoch nur für Alter und Geschlecht adjustiert werden und nicht für weitere Risikofaktoren wie z. B. Rauchen. Auch konnte die Pestizidbelastung nur binär als „hoch“ und „niedrig“ dargestellt werden.

² Aus dem Text geht nicht klar hervor, was damit gemeint ist.

Kohortenstudien

Eine italienische Studie fand in der bereits beschriebenen Kohortenstudie im Saco-Flusstal eine erhöhte standardisierte Mortalitätsrate (SMR) für MM bei Männern (SMR=2,15; 95%CI=1,23-3,5), aber nicht bei Frauen (SMR=0,92; 95%CI=0,37-1,89) (Fantini, Porta et al. 2012). Da die Region durch verschiedene Industrieabfälle verunreinigt war, lässt sich nicht klar sagen, mit welcher Noxe MM in Zusammenhang steht. Allerdings wurden in den Blutproben einer Subpopulation der Kohorte hohe beta-HCH-Konzentrationen gefunden (Mittelwert=99,05 ng/g Fett, SD=121,3). Die Werte waren für Personen, die in der Nähe des Flusses wohnten noch höher (Mittelwert=150 ng/g Fett; SD=153,5).

Eine US-amerikanische Kohortenstudie mit 37.099 Frauen aus Iowa (Alter 55-69 Jahre) fand keinen Zusammenhang zwischen Wohnort (Bauernhof, ländlich oder städtisch) und MM (Jones, Yu et al. 2014). Die Analyse war für Alter, Rauchen, Familienstand, Bluttransfusionen und Alkoholkonsum adjustiert. Akute myeloische Leukämie (AML) war jedoch häufiger bei Personen, die auf einem Bauernhof oder in ländlichen Gebieten wohnten, im Vergleich zu Personen, die in der Stadt wohnten.

1.3. Feuerwehr

- ***In der Übersichtsarbeit des NLGA findet sich keine Literatur zur Arbeit bei der Feuerwehr als möglicher Risikofaktor für MM.***
- ***Im Review von Sergentanis et al. wird ein Zusammenhang zwischen der Arbeit als Feuerwehrmann/-frau und MM beschrieben (Sergentanis, Zagouri et al. 2015), verantwortliche Noxen sind unklar.***
- ***In der aktuellen Literatur untersuchen nur zwei Studien das Risiko für MM bei Feuerwehrleuten mit unterschiedlichen Resultaten. Während die eine Studie keinen Zusammenhang beschreibt, sind die Ergebnisse der anderen nicht robust. Die Evidenz bleibt daher unklar.***
- **→ Es bleibt unklar, ob die Arbeit als Feuerwehrmann oder -frau das MM-Risiko erhöht und welche Noxen dahinter stecken könnten.**

Eine US-amerikanische Kohortenstudie mit 29.993 Feuerwehrmännern und -frauen zeigt eine statistisch signifikant erniedrigte SIR für MM (SIR=0,72, 95%CI=0,50-0,99) (Pukkala, Martinsen et al. 2014). Das Risiko für solide Tumoren und Mesotheliome durch Asbestfreisetzung waren jedoch erhöht. In die Studie wurden Männer und Frauen eingeschlossen, wobei Frauen nur 3,3% der Studienpopulation ausmachten.

Eine weitere US-amerikanische Studie mit 3.996 Feuerwehrmännern, die ausschließlich Männer einschloss, fand jedoch ein erhöhtes MM-Risiko bei Feuerwehrmännern (OR=1,4; 95%CI=1,0-1,8) (Tsai, Luckhaupt et al. 2015). Als die Analyse auf Personen mit weißer Hautfarbe beschränkt wurde, war der Zusammenhang nicht mehr statistisch signifikant (OR= 1,17; 95%CI=0,84-1,64); wohingegen der Zusammenhang für Feuerwehrleute mit nicht weißer Hautfarbe bestehen bleibt (OR= 3,77; 95%CI=1,91-7,44).

1.4. Lösungsmittel

1.4.1. Organische Lösungsmittel

- **In der Übersichtsarbeit des NLGA** erscheint ein Zusammenhang von MM mit Benzol möglich. Bei den Studien, die keinen Zusammenhang zwischen MM und Benzol aufzeigten, werden die Fallzahlen und die Qualität der Expositionserfassung als unzureichend eingeschätzt. (Hoopmann, Ohlendorf et al. 2009)
- **Im Review von Sergentanis et al.** wird kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Benzol oder petrochemischen Substanzen mit MM gefunden. Nur Motorabgase waren mit MM assoziiert. (Sergentanis, Zagouri et al. 2015)
- **In der aktuellen Literatur** untersuchen nur drei weitere Studien das Risiko für MM bei Benzolexposition. Die Ergebnisse sind widersprüchlich, wobei die Studien eher geringe Fallzahlen mit insgesamt nur 17 bzw. 56 MM-Fälle aufweisen. Nur eine Studie untersucht den Zusammenhang zwischen beruflicher Dieselmotorenexposition und MM, wobei sich kein signifikanter Zusammenhang herausstellt. Allerdings konnte die Deselexposition in der Studie nicht gemessen werden, sondern wurde mittels Berufsangaben geschätzt. Somit ist die tatsächliche Exposition gegenüber Diesel unbekannt. Weitere Studien müssten die Deselexposition genauer bestimmen, um einen möglichen Zusammenhang mit MM zu untersuchen.
- **→ Es gibt wenig aktuelle Hinweise, dass Benzol- oder Deselexposition das MM-Risiko erhöhen könnten.**

Fall-Kontroll-Studien

Eine französische krankenhausbasierte Fall-Kontroll-Studie in sechs Zentren untersuchte den Zusammenhang zwischen lymphatischen Neoplasien und beruflicher Exposition gegenüber organischen Lösungsmitteln (Orsi, Monnereau et al. 2010). Insgesamt wurden 491 männliche Krebspatienten eingeschlossen, darunter 56 MM Fälle. MM war mit keinem organischen Lösungsmittel assoziiert. Dabei wurden organische Lösungsmittel insgesamt, und Benzol, Petroleum, und sauerstoffhaltige Lösemittel im Einzelnen getestet. Eine lebenslange Exposition gegenüber halogenierten Kohlenwasserstoffen, die über 35% der Exponierten lag, war mit MM assoziiert. Allerdings beruhen diese Berechnungen in dieser Kategorie nur auf 2 MM Fällen vs. 1 Kontrolle (OR=17,3; 95%CI=1,3-230,1). Außerdem hatten Personen mit einer noch höheren Exposition gegenüber halogenierten Kohlenwasserstoffen kein erhöhtes MM-Risiko mehr.

Über den Zusammenhang zwischen Motorenabgasen und MM-Risiko fand sich nur eine Fall-Kontroll-Studie, die 481 MM Patienten und deren 351 Partner einschloss. Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen MM und beruflicher Dieselmotorenexposition (OR= 1,49; 95%CI=0,92–2,42) (Andreotti, Katz et al. 2015). Personen mit beruflicher Dieselmotorenexposition waren Personen, die einen der folgenden Berufe angaben: Fahrzeug- oder Maschinenmechaniker, Bauarbeiter, Hafenarbeiter, Gleisarbeiter, Tankstellenangestellter. Insgesamt 89 MM-Fälle und 45 Kontrollen gaben einen solchen Beruf an. Adjustiert wurde die Analyse für Alter und Geschlecht.

Kohortenstudien

Eine Kohortenstudie mit 24.917 männlichen norwegischen Arbeitern auf Ölplattformen zeigte sich eine Dosis-Wirkungsbeziehung ($p_{\text{trend}}=0,024$) zwischen Benzolexposition und der HR für MM

(Stenehjem, Kjaerheim et al. 2015). Allerdings werden insgesamt nur 17 Fälle von MM berichtet. Dieser Trend wurde nur für die kumulative Benzolexposition in parts per million (p.p.m-years) gefunden und nicht für kumulative Spitzenexpositionen, die Anzahl der Expositionsjahre oder die durchschnittliche Expositionsdauer.

In einer koreanischen Kohortenstudie mit 8.866 männlichen Arbeitern aus einer Raffinerie und sechs petrochemischen Fabriken zeigen sich zwar ein erhöhte SMRs für Blut- und Lymphkrebsarten, aber kein Arbeiter erkrankte an MM (Koh, Kim et al. 2011). Vermutlich liegt dies am jungen Alter der Mitarbeiter; nur 0,1% der Mitarbeiter waren ≥ 60 Jahre.

1.4.2. Chlorierte Lösemittel

- **Laut der Übersichtsarbeit des NLGA finden sich keine belastbaren Hinweise für einen Zusammenhang von Trichlorethen (Tri) und MM (Hoopmann, Ohlendorf et al. 2009).**
- **Das Review von Sergeantanis bestätigt dies (Sergeantanis, Zagouri et al. 2015).**
- **In der aktuellen Literatur finden sich auch kaum statistisch signifikante Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen beruflicher Exposition gegenüber Trichlorethen (Tri) oder Perchlorethen (PER) und MM. Nur eine US-amerikanische Fall-Kontroll-Studie zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Tri, PER, sowie auch Dichlormethan (DCM) und 1-1-1-Trichlorethan und MM. Die drei weiteren Studien zu diesem Thema beschreiben keinen Zusammenhang. Insgesamt findet sich derzeit keine Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der der Exposition gegenüber chlorierten Lösemitteln und MM.**
- **Aktuell gibt es wenig Hinweise, dass Trichlorethen (Tri) oder Perchlorethen (PER) das MM-Risiko erhöhen könnten.**

Fall-Kontroll-Studien

In einer US-amerikanischen Studie wurde in einer Fall-Kontroll-Studie der Zusammenhang zwischen MM und 6 verschiedenen chlorierten Lösemitteln (Trichlorethen (Tri), Dichlormethan (DCM), 1,1,1-Trichlorethan, Perchlorethen (PER), Tetrachlorkohlenstoff und Chloroform) untersucht (Gold, Stewart et al. 2011). In persönlichen Interviews wurde nach genauen Berufstätigkeiten und der Exposition gegenüber Lösemitteln gefragt. Personen, die jemals Tri- oder DCM-exponiert waren, hatten ein erhöhtes MM Risiko, das jedoch statistisch nicht signifikant war. Die Analysen wurden noch einmal wiederholt wobei die Personen, bei denen die genaue Exposition unklar oder widersprüchlich war, als nicht-exponiert betrachtet wurden. Hierbei zeigte sich ein Zusammenhang zwischen MM und Tri (OR=1,7; 95%CI=1,0-2,7) bzw. DCM (OR=2,0; 95%CI=1,2-3,2). Außerdem war das Risiko für MM höher, bei Personen die jemals gegenüber 1,1,1-Trichlorethan exponiert waren (OR=1,8; 95%CI =1,1-2,9). Mit höher werdender kumulativer PER-Dosis wurde auch das MM Risiko höher. Chloroformexposition war mit einem höheren MM-Risiko assoziiert, jedoch nicht statistisch signifikant. Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass die Teilnahmebereitschaft bei Fällen (71%; N=181) deutlich über der der Kontrollen (52%; N=481)³ lag.

³ Die Teilnahmebereitschaft wurde zwar von den Autoren mit 52% angegeben. Wenn man jedoch die angegebene Anzahl der teilnehmenden Kontrollen (N=481) mit der angegebenen Anzahl der für die Studie eingeladenen Kontrollen (N=1.133) vergleicht, kommt man auf eine Teilnahmebereitschaft von nur 42%. Die genaue Teilnahmebereitschaft der Kontrollen bleibt somit unklar.

Eine länderübergreifende Fall-Kontroll-Studie verknüpfte Zensusdaten und Daten der nationalen Krebsregister aus Finnland, Island, Norwegen und Schweden (Vlaanderen, Straif et al. 2013). Es wurde der Zusammenhang zwischen beruflicher Tri- und PER-Exposition und Krebs untersucht (Non-Hodgkin Lymphome, MM, Leberkrebs, Nierenkrebs). Insgesamt wurden 35.534 MM-Fälle eingeschlossen. Für Tri-Exposition ergab sich kein Zusammenhang mit MM (auch nicht für NHL, Leber- oder Nierenkrebs).

Kohortenstudien

Eine US-amerikanische **Kohortenstudie** zur Krebsmortalität bei 77.943 Flugzeugbauern untersuchte, welchen Effekt Tri, PER, Lösemittelgemische und Chromate auf die Krebsmortalität hatten (Lipworth, Sonderman et al. 2011). Für MM fand sich kein erhöhter SMR für Tri, PER und Chromate, jedoch für mixed solvents (SMR=1,27; 95%CI=1,03-1,55). Die SMR für Non-Hodgkin Lymphome war jedoch bei Personen, die PER-exponiert waren, erhöht.

Eine retrospektive Kohortenstudie berichtet über 154.932 Marineangestellte, die kontaminiertem Trinkwasser ausgesetzt waren (Bove, Ruckart et al. 2014, Bove, Ruckart et al. 2014). Das Trinkwasser war vor allem durch Tri (maximaler Wert 1.400 µg/L) verunreinigt worden, aber auch durch Tetrachlorkohlenstoff (maximaler Wert 100 µg/L) und Benzol (geschätzter durchschnittlicher Wert: 3,5 – 7,6 µg/L). Die Autoren berichten einen nicht statistisch signifikant erhöhten Morality Hazard Ratio (MHR) für MM (MHR=1,68; 95%CI=0,73-3,72) verglichen mit 154.969 Marineangestellten eines nicht kontaminierten Camps (Bove, Ruckart et al. 2014). Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung wurde nicht gefunden. Ähnliche Ergebnisse fanden die Autoren für 4.647 Zivilisten des trinkwasserkontaminierten Camps, die sie mit 4.690 Personen eines nicht kontaminierten Camps verglichen (Bove, Ruckart et al. 2014). Der MHR für MM war nicht statistisch signifikant erhöht (MHR=1,84; 95%CI=0,45-7,58). Die Autoren räumen ein, dass die meisten Marineangestellten zum Zeitpunkt der Studie <55 Jahre alt waren und erst 6% verstorben waren. Daher wäre ein kontinuierliches Langzeit-Follow-up der Marineangestellten notwendig, um die Auswirkungen des kontaminierten Trinkwassers umfassend zu analysieren. Anzumerken ist, dass das Trinkwasser zwar vor allem durch Tri verunreinigt war (maximaler Wert: 1.400 µg/L), geringe Anteile an Tetrachlorethylen (maximaler Wert: 100 µg/L) und Benzol (geschätzter durchschnittlicher Wert: 3,3 – 7,7 µg/L) waren jedoch auch enthalten. Hierbei kann nicht ausfindig gemacht werden, welche Noxe womöglich die MM-Mortalität erhöht hat.

1.4.3. Dioxine und Polychlorierte Biphenyle (PCB)

- **In der Übersichtsarbeit des NLGA wird beschrieben, „dass Dioxin als Kanzerogen auch für Multiple Myelome als möglicher Kausalfaktor einzustufen ist“ (Hoopmann, Ohlendorf et al. 2009).**
- **Im Review von Sergeantanis et al. finden sich keine Ergebnisse zu Dioxinen oder Biphenylen (Sergeantanis, Zagouri et al. 2015).**
- **In der aktuellen Literatur findet sich ein Artikel zum Unfall von Seveso, wobei die Bevölkerung 2,3,7,8-Tetrachlordiobenzop-dioxin (TCDD) ausgesetzt war. Fünfzehn Jahre nach dem Unfall war die MM-Inzidenz statistisch signifikant erhöht. Ein Nachteil der Studie ist, dass nicht für mögliche Confounder adjustiert werden konnte. Eine weitere große Studie untersucht das MM-Risiko bei Arbeitern, die beim Herstellen von elektrischen Kondensatoren polychlorierten Biphenylen (PCB) ausgesetzt waren. Hierbei stellte sich nur für eine der drei untersuchten Fabriken eine erhöhte MM-Mortalität heraus. Es bleibt unklar, ob womöglich nicht gemessene Confounder das Ergebnis erklären könnten. Es wäre**

denkbar, dass die Mitarbeiter der Fabrik mit erhöhtem MM-Risiko bereits durch andere Faktoren ein höheres MM-Risiko hatten.

- → Es gibt Hinweise, dass Dioxine oder polychlorierte Biphenyle das MM-Risiko erhöhen, allerdings liegen bisher nur sehr wenige Studien vor, die kaum für Confounder adjustieren konnten.

Kohortenstudien

1976 ereignete sich in Italien der Seveso-Unfall, wobei eine große Bevölkerung 2,3,7,8-tetrachlordiobenzo-p-dioxin (TCDD) ausgesetzt war (Pesatori, Consonni et al. 2009). Das MM-Risiko war ≥ 15 Jahre nach dem Unfall erhöht (RR=8,35; 95%CI=1,14-61,31). In allen drei untersuchten Zonen (A: hohe Exposition, N=723; B: mittlere Exposition, N=4.821; R: geringe Exposition, N=31.643) um die Fabrik bei Sevso war das MM-Risiko erhöht, allerdings nur für die Zone B signifikant (RR=2,77; 95%CI=1,2-6,3). Als Vergleichspopulation dienten 181.574 Personen aus einer angrenzenden, aber nicht kontaminierten Zone. Die Analysen waren für Geschlecht und Alter adjustiert. Eine Limitation der Studie ist, dass die TCDD-Exposition nur grob geschätzt, nicht gemessen, werden konnte. Außerdem waren die Analysen nur für wenige Confounder adjustiert.

Eine US-amerikanische Kohortenstudie analysierte die Mortalität von Arbeitern, die elektrische Kondensatoren herstellten, und dabei gegenüber polychlorierten Biphenylen (PCB) exponiert waren (Ruder, Hein et al. 2014). Insgesamt wurden 24.865 Arbeiter aus drei verschiedenen Fabriken in die Studie eingeschlossen, die Mortalität durch MM war bei ihnen nicht erhöht. Analysen stratifiziert nach Geschlecht und nach Kurzzeit- (< 3 Monate) und Langzeitexponierten (≥ 3 Monate) ergaben ebenfalls keinen Zusammenhang. Stratifiziert nach Fabrik, stellte sich eine erhöhte MM-Mortalität nur für die 6.925 Mitarbeiter der New Yorker Fabrik heraus (SMR=1,74; 95%CI=1,08-2,66). Außerdem wurde die kumulierte PCB-Exposition der Arbeiter geschätzt. Es stellte sich ein linearer Trend zwischen erhöhter PCB-Exposition und MM-Mortalität heraus ($p < 0,001$). Eine Stärke der Studie sind die detaillierten Daten zur PCB-Exposition. Eine Limitation der Studie ist, dass nicht für Confounder wie familiäre Vorerkrankungen, Lebensstil (Rauchen, UV-Strahlung durch Sonnenexposition) adjustiert werden konnte.

1.4.4. Gummiindustrie: 1,3-Butadien, Styrol

- **Nach der Übersichtsarbeit des NLGA finden sich keine belastbaren Hinweise für ein erhöhtes MM-Risiko bei Beschäftigten in der Gummiindustrie (Hoopmann, Ohlendorf et al. 2009).**
- **Im Review von Sergeantanis et al. finden sich keine Ergebnisse zur Gummiindustrie (Sergeantanis, Zagouri et al. 2015) .**
- **In der aktuellen Literatur beschreiben drei Kohortenstudien ebenfalls kein erhöhtes MM-Risiko für Mitarbeiter aus der Gummiindustrie, so dass derzeit nicht von einem erhöhten Risiko für MM in der Gummiindustrie auszugehen ist.**
- **→ Es ist nicht davon auszugehen, dass Beschäftigte in der Gummiindustrie ein erhöhtes MM-Risiko haben.**

Kohortenstudien

Eine Kohortenstudie aus den Jahren 1944-2009 mit 16.411 Personen, die in der synthetischen Gummiindustrie tätig sind, fand keinen Zusammenhang zwischen 1,3-Butadien- oder Styrol-Exposition und MM, dafür aber mit Leukämie (Sathiakumar, Brill et al. 2015). Vorteile dieser Studie waren die relativ große Probandenanzahl und lange Beobachtungsdauer von durchschnittlich 37 Jahren. Nachteil dieser Studie ist, dass nicht für Confounder adjustiert werden konnte; außerdem können Missklassifikationen beim Beruf oder Todesursache nicht ausgeschlossen werden.

Eine weitere Kohortenstudie aus den USA mit gleichem Design wie die oben erwähnte Studie von Sathiakumar et al. untersuchte die SMR für verschiedene Krebsarten bei 4.863 Frauen, die in acht Fabriken arbeiteten, in denen Styrol-Butadien hergestellt wurde (Sathiakumar and Delzell 2009). Es wurden nicht mehr Todesfälle als erwartet beobachtet für MM, aber auch nicht für Leukämien, Hodgkin Lymphome, Non-Hodgkin Lymphome, Brust- und Eierstockkrebs. Vorteil dieser Studie ist auch hier die lange Beobachtungsdauer von durchschnittlich 37 Jahren. Nachteile dieser Studie sind, dass nicht für Confounder adjustiert werden konnte; außerdem können Missklassifikationen beim Beruf oder Todesursache nicht ausgeschlossen werden.

Eine weitere Kohortenstudie aus Großbritannien mit 7.970 Arbeitern aus acht verschiedenen Fabriken, die Styrol bei der Verarbeitung von glasfaserverstärkten Kunststoffen verwendeten, fand ebenfalls keinen Zusammenhang mit dem SMR für MM oder andere Krebserkrankungen (Coggon, Ntani et al. 2015). Die Art der Arbeit wurde nur einmalig erhoben. Es konnte also nicht berücksichtigt werden, wenn Personen ihren Arbeitsbereich wechselten.

Zu Latex und Organosulfiden wurde im Zusammenhang mit MM keine neuere Literatur gefunden.

1.5. Holzverarbeitung

- ***In der Übersichtsarbeit des NLGA ergaben sich keine belastbaren Hinweise für ein erhöhtes MM-Risiko bei Beschäftigten der Holzverarbeitenden Industrie (Hoopmann, Ohlendorf et al. 2009).***
- ***Im Review von Sergentanis et al. werden nicht über Ergebnisse aus dieser Industrie berichtet (Sergentanis, Zagouri et al. 2015).***
- ***In der aktuellen Literatur ergab sich in einer großen Kohortenstudie aus Dänemark, Finnland, Island, Norwegen und Schweden kein Zusammenhang zwischen MM-Risiko und Holzverarbeitung. Eine populationsbezogene kanadische Fall-Kontroll-Studie zeigte hingegen einen Zusammenhang zwischen dem Beruf Zimmermann und MM.***
- **→ Wegen der geringen Anzahl an Studien und den widersprüchlichen Ergebnissen werden weitere Studien benötigt, um zu eruieren, ob Beschäftigte in der Holzverarbeitenden Industrie ein erhöhtes MM-Risiko haben. Außerdem könnten Pestizide oder Lösemittel in der Holzverarbeitenden Industrie die zugrundeliegende Ursache für die teilweise gefundenen erhöhten Risiken sein.**

Fall-Kontroll-Studien

Eine populationsbezogene kanadische Fall-Kontrollstudie mit 342 männlichen MM Fällen und 1.506 Kontrollen untersuchte verschiedene Berufe auf ihr MM-Risiko (Ghosh, McLaughlin et al. 2011). Personen, die ≥ 10 Jahre als Zimmermann gearbeitet hatten, hatten ein erhöhtes MM-Risiko (OR=3,2;

95%CI=1,4-7,1). Die Studienteilnehmer gaben ihren Berufslaufbahn, berufsbedingte Expositionen und sozio-demografische Daten in einem Fragebogen an. Die unterschiedliche Antwortbereitschaft von 67% bei Fällen und 48% bei Kontrollen, könnte die Ergebnisse verzerrt haben. Außerdem beruhen die Daten zu Beruf und möglichen Expositionen auf Selbstangaben. Aufgrund von Erinnerungs-Bias könnten die Daten verzerrt sein. Multiples Testen könnte auch ein Problem darstellen, da insgesamt 17 Berufe untersucht wurden.

Kohortenstudien

Die bereits in den Kapiteln 1.1. und 1.2. erwähnte Kohortenstudie mit 15 Millionen Personen aus den Ländern Dänemark, Finnland, Island, Norwegen und Schweden ergab eine SIR von 1,01 (95%CI=0,9 - 1,07) für MM bei Personen, die mit Holz arbeiteten, im Vergleich zur restlichen Bevölkerung (Pukkala, Martinsen et al. 2009). Der jeweilige Beruf wurde über die im Zensus gemachten Angaben zu Ausbildung, Beruf, Industrie, sowie Name und Adresse des Arbeitgebers erhoben. Die Berufe der Studienteilnehmer aus den verschiedenen Ländern wurden schließlich zu 53 Kategorien zusammengefasst. Für Confounder konnte nicht adjustiert werden. Daten zu Alkoholkonsum und Rauchen waren zwar für die einzelnen Länder bekannt, aber nur auf einem aggregierten Level.

1.6. Asbest

- **Die Übersichtsarbeit des NLGA ergab keine belastbaren Hinweise für ein erhöhtes MM-Risiko bei Asbestexposition (Hoopmann, Ohlendorf et al. 2009).**
- **Im Review von Sergentanis et al. finden sich keine Ergebnisse zur Asbestexposition (Sergentanis, Zagouri et al. 2015).**
- **In der aktuellen Literatur findet sich nur eine Studie, die Asbestexposition und das MM-Risiko untersucht. Es findet sich ein Zusammenhang, der aber nur auf drei MM-Fällen beruht.**
- **→ Es gibt bisher wenig Hinweise, dass Asbestexposition mit MM assoziiert sein könnte.**

Eine Fall-Kontroll-Studie mit 1.034 Patienten mit malignen Lymphomen (darunter 101 MM) und 1.173 Kontrollen aus Deutschland und Italien untersuchte den Zusammenhang zwischen Asbestexposition und malignen Lymphomen (Seidler, Becker et al. 2010). Es wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen kumulativer Asbestexposition und Lymphomsubtypen gefunden. Es wurde allerdings bei Personen, die mehr als 2,6 Asbest-Faserjahre exponiert waren, ein erhöhtes MM-Risiko gefunden (OR=4,6; 95%CI=1,2-18,0). Ein Asbest-Faserjahr entspricht einem Jahr Vollzeitbeschäftigung mit 8-Stunden Arbeitstagen und einer mittleren Asbestfaserkonzentration von 1 Faser/ml. Insgesamt waren allerdings nur 3 Personen mit MM 2,6 Asbest-Faserjahren ausgesetzt.

1.7. Formaldehyd

- **Die Übersichtsarbeit des NLGA stellt zu Formaldehyd die Einstufung verschiedener internationaler Organisationen vor (IARC, U.S. EPA, DFG-MAK) die ein insgesamt kanzerogenes Potential belegen, allerdings fanden sich keine Studien, die den Zusammenhang zwischen Formaldehyd-Exposition und MM bis 2009 untersuchten (Hoopmann, Ohlendorf et al. 2009).**

- **Im Review von Sergentanis et al. finden sich ebenfalls keine Studie, die direkt den Zusammenhang zwischen Formaldehyd-Exposition und MM untersuchen (Sergentanis, Zagouri et al. 2015).**
- **In der aktuellen Literatur findet sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Formaldehyd-Exposition und MM in zwei Studien.**
- **→ Insgesamt ergeben sich somit derzeit keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Formaldehyd-Exposition und MM.**

Fall-Kontroll-Studien

Eine bevölkerungsbezogene Häufigkeits-gematchte Fall-Kontroll-Studie aus 6 kanadischen Provinzen untersuchte den Zusammenhang zwischen der Verwendung von Formaldehyd als Pestizid und dem Auftreten von MM mittels registerbasierter Daten (Kachuri, Demers et al. 2013). Es wurde ein nicht signifikanter Zusammenhang zwischen zunehmender Formaldehyd-Exposition (>2 Tage/Jahr) und MM gefunden (OR=1,13; 95%CI=0,31- 4,15). Dieser Zusammenhang wurde stärker, aber immer noch nicht statistisch signifikant, nachdem die Proxy-Antworten von der Analyse ausgeschlossen wurden (OR= 3,41; 95%CI=0,84-13,77). Proxy-Antworten kamen von Personen, die für verstorbene Studienteilnehmer antworteten. Insgesamt waren die Anwenderzahlen von Formaldehyd jedoch klein; nur 12 Fälle und 25 Kontrollen hatten Formaldehyd verwendet.

Kohortenstudien

Die Kohortenstudie „National Cancer Institute ‘s formaldehyde cohort“ aus den USA untersuchte die Mortalität von 25.619 Arbeitern, die vor 1996 in einer von 10 Fabriken angestellt waren, wo Formaldehyd verwendet oder produziert wurde (Beane Freeman, Blair et al. 2009). Es ergab sich ein nicht signifikanter Zusammenhang zwischen Formaldehyd-Exposition von ≥ 4 parts per million [ppm] vs >0 to <2.0 ppm und MM Mortalität (RR=2,04; 95%CI=1,01-4,12; $p_{\text{trend}}>0,50$). Es wurde ein erhöhtes Risiko für Blut- und Lymphkrebs (RR=1,37; 95%CI=1,03-1,81; $p_{\text{trend}}=0,02$) und Hodgkin Lymphome (RR =3,96; 95%CI=1,31-12,02; $p_{\text{trend}}=0,01$) gefunden. Eine Renalyse der Studie (Beane Freeman, Blair et al. 2009) analysierte die mögliche Assoziation zwischen Formaldehyd und AML sowie CML getrennt (Checkoway, Dell et al. 2015). Diese bestätigte die Ergebnisse der Primäranalyse zu MM.

1.8. Strahlung

1.8.1. UV-Strahlung

- **Die Übersichtsarbeit des NLGAs berichtet von einer Studie, die jedoch keinen Zusammenhang zwischen UV-Strahlung und MM findet (Hoopmann, Ohlendorf et al. 2009).**
- **Im Review von Sergentanis et al. finden sich keine Studien zu UV-Strahlung (Sergentanis, Zagouri et al. 2015) .**
- **In der aktuellen Literatur gibt es Hinweise aus mehreren Studien, dass UV-Strahlung das MM-Risiko verringert. Allerdings konnte die UV-Exposition in den Studien nur mittels Wohnort geschätzt werden, so dass die Evidenz für einen inversen Zusammenhang aufgrund der methodischen Mängel der Studien als gering einzuschätzen ist.**
- **→ UV-Strahlung scheint das MM-Risiko nicht zu erhöhen. Ob UV-Strahlung protektiv wirkt, kann derzeit nicht bewertet werden.**

Ökologische Studien

Eine ökologische Studie aus den USA fand einen inversen Zusammenhang zwischen UVB-Dosis und MM (Grant 2010) bei Männern und Frauen. Qua Design ist nicht bekannt, wie stark die Personen mit MM tatsächlich der Sonne ausgesetzt waren.

Eine australische ökologische Studie, die 34.676 lymphatische Neoplasien einschloss, ergab eine erhöhte IRR für Plasmozytome (IRR=1,52; 95% CI=1.09-2.11) und Plasmazell-Myelome (IRR=1,15; 95%CI=1.03-1.27) für Personen, die weiter entfernt vom Äquator leben (und damit mit niedriger UV-Strahlung) (van Leeuwen, Turner et al. 2013).

Fall-Kontroll-Studien

Eine eingebettete Fall-Kontroll-Studie mit finnischen männlichen Rauchern ergab hingegen keine Assoziation zwischen 25-OH-Vitamin D und MM (Lim, Freedman et al. 2009). Insgesamt 29.133 Raucher wurden zufällig der Interventionsgruppe (Nahrungsergänzungsmittel alpha-Tocopherol von 50 mg/Tag; beta-Carotin von 20 mg/Tag; oder beides) oder Placebo-Gruppe zugeordnet.

Kohortenstudien

Eine US-amerikanische Kohortenstudie mit 33.479 aktiven und pensionierten Mitarbeiterinnen öffentlicher Schulen fand einen protektiven Effekt von UV-Strahlung auf das MM-Risiko (Chang, Canchola et al. 2011). Personen, die in Gebieten mit erhöhter UV-Strahlung lebten, hatten ein niedrigeres relatives Risiko (RR) an MM zu erkranken, als Personen, die in Gebieten mit geringerer UV-Strahlung lebten (RR=0,57; 95%CI=0,36-0,90). Dieser Zusammenhang wurde auch für Non-Hodgkin Lymphome (RR=0,58; 95%CI=0,42-0,80) und große B-Zell Lymphome (RR=0,36; 95%CI=0,17-0,78) gefunden. Die Autoren erklären den Zusammenhang damit, dass Personen in Gegenden mit geringer UV-Belastung möglicherweise zwischendurch sehr starker UV-Belastung ausgesetzt sein könnten (z.B. durch Urlaube), was wiederum ihr Krebsrisiko im Vergleich zu Personen, die konstant hoher UV-Belastung ausgesetzt sind, erhöhen könnte. Chang et al. kontrollierten ihre Analysen für die Vitamin-D-Aufnahme und kommt zu dem Schluss, dass UV-Strahlung unabhängig von Vitamin-D einen protektiven Effekt auf das MM-Risiko haben könnte.

1.8.2. Ionisierende Strahlung

- **Die Übersichtsarbeit des NLGA berichtet, dass in jüngsten Studien, die aktuelle Strahlenbelastung durch moderne medizinische oder industrielle Geräte berücksichtigen, kein Hinweis auf ein erhöhtes MM-Risiko vorliegt. Allerdings soll „die Einstufung von ionisierender Strahlung insgesamt als möglicher Risikofaktor für MM bestehen bleiben. Schließlich mangelt es an Studien mit hohen Dosen [...]“ (Hoopmann, Ohlendorf et al. 2009).**
- **Im Review von Sergeantanis et al. finden sich keine Studien zu ionisierender Strahlung (Sergeantanis, Zagouri et al. 2015).**
- **In der aktuellen Literatur werden unterschiedliche Quellen für ionisierende Strahlung beschrieben. Es findet sich ein erhöhtes MGUS-Risiko für Personen, die zum Zeitpunkt des Atombombenabwurfs über Nagasaki ≤ 20 Jahre alt waren und sich in einem Umkreis von $< 1,5$ km vom Einschlagsort der Bombe aufhielten. Für Personen, die nach dem Reaktorunfall in Tschernobyl Aufräumarbeiten um den Reaktor durchführten, wurde kein erhöhtes MM-Risiko festgestellt.**

- **→ Personen, die außerhalb von Unfällen beruflich oder für medizinische Zwecke gegenüber ionisierender Strahlung exponiert waren, zeigten kein erhöhtes MM-Risiko. Womöglich kann eine Exposition gegenüber hohen Strahlendosen in der Kindheit zu MGUS und damit auch MM führen, spätere Exposition vor allem unter aktuellen niedrigen Expositionsbedingungen eher nicht.**

Kohortenstudien

In einer Studie wurden 52.525 Überlebende des Atombombenabwurfs über Nagasaki 43-59 Jahre später auf MGUS untersucht (Iwanaga and Tomonaga 2014). Die Prävalenz von MGUS war bei den Personen, die zum Zeitpunkt des Bombenabwurfs ≤ 20 Jahre alt waren und sich in einem Umkreis von $< 1,5$ km vom Einschlagsort der Bombe aufhielten, erhöht im Vergleich zu den ≤ 20 Jahre alten Personen, die sich in einem Umkreis von 3-10 km aufhielten (PR=1,4, 95%CI=1,1-1,9, p=0,02).

Eine Studie wertete die Krebserkrankungen 10-25 Jahre nach dem Reaktorunfall in Tschernobyl bei 403 ukrainischen Aufräumarbeitern aus, die hämato-onkologische Erkrankungen hatten (Gluzman, Sklyarenko et al. 2011). Insgesamt erkrankten 19 Personen (5% aller hämatologisch erkrankten Patienten) an einem MM. Die Daten wurden aber nicht mit Daten aus der Allgemeinbevölkerung verglichen. Aber für MM wird eine signifikant erhöhte Inzidenz angegeben im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung. Eine weitere Studie untersucht die Krebsinzidenz der Baltic Cohort mit 17.040 Männern, die ebenfalls an den Aufräumarbeiten in Tschernobyl beteiligt waren (Rahu, Hakulinen et al. 2013). Die Schilddrüsen- und Speiseröhrenkrebs-Inzidenzen waren erhöht, die MM-Inzidenz war im Vergleich zur Normalbevölkerung jedoch nicht erhöht.

Eine Kohortenstudie aus den USA schloss 5.573 Frauen mit Skoliose oder anderen Erkrankungen der Wirbelsäule aus 14 orthopädischen Medizinzentren ein (Ronckers, Land et al. 2010). Die Frauen hatten durch ihre Erkrankung bedingt häufige Röntgenaufnahmen erhalten. Die Mortalität für MM war bei ihnen nicht erhöht (SMR=0,84; 95%CI=0,23-2,16).

Eine Kohortenstudie mit 308.297 Personen aus Frankreich UK und USA, die beruflich gegenüber geringen Dosen ionisierender Strahlung exponiert waren und mittels Strahlendosimetrie überwacht wurden, untersuchte die Mortalität u.a. durch MM (Leuraud, Richardson et al. 2015). Es wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen ionisierender Strahlung und der MM-Mortalität gefunden, jedoch mit Mortalität durch Leukämien (außer CLL).

Eine US-amerikanische gepoolte Kohortenstudie mit 229.195 Arbeitern aus vier Einrichtungen zur Herstellung von Atomwaffen untersuchte deren Krebsmortalität (Schubauer-Berigan, Daniels et al. 2015). Von den zwischen 1944 und 1952 rekrutierten Arbeitern waren bis 2005 11.332 an Krebs verstorben, darunter 172 MM-Fälle. Das excess relative risk (ERR) pro 10mSv Exposition lag für MM nicht statistisch signifikant erhöht bei 3,9% (95%CI=0,6-9,5%). Auch für alle anderen Krebsarten zeigte sich ein positives ERR, außer für Leukämie.

2. Lebensstilbezogene Risikofaktoren

2.1. Übergewicht

- **Die Übersichtsarbeit des NLGA** berichtet über einen Zusammenhang zwischen Übergewicht und MM (Hoopmann, Ohlendorf et al. 2009).
- **Im Review von Sergentanis et al.** finden sich ebenfalls Hinweise, dass Übergewicht mit MM assoziiert ist (Sergentanis, Zagouri et al. 2015).
- **In der aktuellen Literatur** gibt es Hinweise, dass adipöse Personen ein erhöhtes MGUS-Risiko haben. Für MM scheint das Risiko adipöser Personen nicht gesichert. Zwei Studien aus USA und Schweden berichteten ein erhöhtes MM-Risiko für adipöse Personen, drei Studien aus den USA, Kanada und Niederlande berichteten über kein erhöhtes MM-Risiko für adipöse Personen. Sowohl in den Studien, die kein erhöhtes MM-Risiko fanden, als auch in den Studien mit erhöhtem MM-Risiko handelte es sich bei den Angaben zu Gewicht und Größe meist um Selbstangaben. Außerdem mussten die Probanden auch Gewicht und Größe retrospektiv für ein Alter von 18 Jahren berichten. Dies mag zu Verzerrungen der Ergebnisse geführt haben. Insgesamt 7 neue Studien untersuchten das Risiko adipöser Personen für MGUS (n=2) bzw. MM (n=5).
- **→ Adipositas könnte ein Risikofaktor für MGUS zu sein, wobei die Studien möglicherweise durch Erinnerungs-Bias und Detektions-Bias verzerrt sind. Für MM sind die Resultate widersprüchlich.**

Fall-Kontroll-Studien

Ebenso fand eine eingebettete Fall-Kontroll-Studie ebenfalls aus den USA einen schwachen Zusammenhang zwischen Adipositas ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) und MGUS ($\text{OR} = 1,15$; $95\% \text{CI} = 1,02-1,29$) (Boursi, Weiss et al. 2016). Die Studie war mit insgesamt 2.363 Fällen und 9.193 Kontrollen sehr groß. Dieser Zusammenhang blieb nach Adjustierung für die Anzahl der in der Vergangenheit durchgeführten Bluttests nicht bestehen ($\text{OR} = 1,08$; $95\% \text{CI} = 0,96-1,22$). Die Autoren gehen davon aus, dass der Zusammenhang zwischen Adipositas und MGUS durch einen Detektionsbias erklärt werden könnte. Das heißt, dass bei Personen mit Adipositas womöglich generell mehr Labortests und Blutuntersuchungen durchgeführt werden, somit die Fälle von MGUS früher erkannt werden als bei Personen mit einem Normalgewicht.

In einer Studie wurden die Personen mit MM der California Teacher's Study und der Los Angeles County MM Fall-Kontroll-Studie in einem eingebettetem Fall-Kontroll-Design zusammengeführt mit schließlich 430 MM-Fällen und 1.798 Kontrollen (Wang, Voutsinas et al. 2013). Die Kontrollen waren gematcht für Ethnie, Alter und Wohnregion. Hierbei wurde kein Zusammenhang zwischen aktuellem BMI oder BMI mit 18 Jahren und MM gefunden. Auch in dieser Studie wurde der BMI mit 18 Jahren retrospektiv erhoben.

Kohortenstudien

Eine US-amerikanische Kohortenstudie mit fast 2000 Studienteilnehmerinnen untersuchte den Zusammenhang zwischen BMI (errechnet aus Selbstangabe von Größe und Gewicht) und MGUS (Landgren, Rajkumar et al. 2010). Adipositas war mit einem höheren Risiko für MGUS assoziiert ($\text{OR} = 1,8$; $p = 0,04$)

Bezüglich MM fand eine prospektive Kohortenstudie aus den USA einen Zusammenhang zwischen BMI und MM (Hofmann, Moore et al. 2013). Die Studie schloss 305.618 Teilnehmer im Alter 50-71 Jahre über einen Beobachtungszeitraum von im Median 5,9 Jahren ein. MM war mit steigendem BMI assoziiert. Pro 5 kg/m² stieg der HR für MM (HR = 1,10; 95%CI=1,00-1,22). Die Studienteilnehmer wurden retrospektiv nach ihrem Gewicht als 18-, 35- und 50-Jährige gefragt. MM war mit steigendem BMI in den Altersgruppen 50 Jahre (HR=1,14; 95% CI=1,02-1,28) und 35 Jahre (HR = 1,20, 95%CI=1,05-1,36) assoziiert. Für die Altersgruppe 18 Jahre war der Zusammenhang nicht signifikant (HR=1,13; 95% CI=0,98-1,32).

Eine prospektive Kohortenstudie mit 70.067 Teilnehmern aus einer finnischen und einer schwedischen Zwillingsstudie untersuchte das Krebsrisiko für lymphatische Neoplasien (Soderberg, Kaprio et al. 2009). Mittels Registerdaten wurden die MM-Fälle ausgewertet und mit den Daten der beiden Zwillingsstudien verlinkt. Das MM-Risiko war für adipöse Personen (BMI≥30) knapp statistisch signifikant erhöht (RR=2,1; 95%CI=1,1-3,7).

Die Canadian National Breast Cancer Screening Study (1980–2000; n = 89,835), eine Kohortenstudie, fand ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen BMI und MM (Kabat, Heo et al. 2013). Gewicht und Größe wurden gemessen.

Eine niederländische Kohortenstudie mit 120.852 Studienteilnehmern – darunter 279 MM-Fälle – fand keinen signifikanten Zusammenhang zwischen BMI oder Körpergröße und MM (Pylypchuk, Schouten et al. 2009). BMI und Körpergröße waren jedoch mit anderen lymphatischen Krebsarten assoziiert. Gewicht und Größe wurden von den Probanden selbst angegeben

Eine Kohortenstudie aus den USA untersuchte, ob Frauen (N= 81.219), die willentlich Gewicht abgenommen hatten, ein erhöhtes Risiko für lymphopoetischen Krebs aufwiesen (De Roos, Ulrich et al. 2010). Es wurde kein Zusammenhang zwischen Gewichtsabnahmen und MM gefunden. Allerdings war das Risiko für Non-Hodgkin Lymphome für Frauen erhöht, die eine Gewichtsabnahme von 50 Pfund (lb) oder mehr hinter sich hatten, oder die 3-mal oder häufiger 20-50 Pfund abgenommen hatten.

2.2. Körperliche Aktivität

- **Die Übersichtsarbeit des NLGA schlussfolgerte, dass körperliche Betätigung nicht mit MM assoziiert ist (Hoopmann, Ohlendorf et al. 2009).**
- **Im Review von Sergeantanis et al. berichtet ebenfalls über keinen Zusammenhang (Sergeantanis, Zagouri et al. 2015) .**
- **In der aktuellen Literatur gibt es ebenfalls keinen Hinweis, dass körperliche Betätigung und MM assoziiert sein könnten. Lediglich eine US-amerikanische Kohortenstudie mit Folgestudie, stellte nur bei Frauen einen Zusammenhang zwischen der täglichen Sitzdauer in der Freizeit und MM fest.**
- **→ Insgesamt gibt es keine belastbaren Hinweise für einen Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und MM.**

Kohortenstudien

Die prospektive Kohortenstudie „American Cancer Society Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort“ untersuchte den Zusammenhang zwischen Krebserkrankungen und der Zeit, die Personen in

ihrer Freizeit täglich im Sitzen verbrachten (Patel, Hildebrand et al. 2015). Insgesamt wurden 69.260 Männer und 77.462 Frauen ohne Krebsdiagnose in die Studie eingeschlossen. Im Zeitraum 1992 – 2009 entwickelten davon 18.555 Männer und 12.236 Frauen eine Krebserkrankung. Die Anzahl der MM-Fälle wird von den Autoren nicht mitgeteilt. Bei Frauen, jedoch nicht bei Männern, stellte sich ein Zusammenhang zwischen Krebsmortalität und der freizeithlichen Sitzdauer (≥ 6 Stunden vs. < 3 Stunden pro Tag) heraus. Auch MM-Mortalität ($n_{\text{Männer}}=96$; $n_{\text{Frauen}}=171$) war positiv mit freizeithlicher Sitzdauer assoziiert ($RR=1,65$; $95\%CI=1,07-2,54$). Ebenfalls wurde ein Zusammenhang mit invasivem Brustkrebs und Eierstockkrebs gefunden. Die Analyse war adjustiert für körperliche Betätigung, BMI, Ethnie, Rauchen, Bildung, Alkoholkonsum, Ernährung, Krebs in der Familie, chronische Erkrankungen, Diabetes, Menopause und Hormoneinnahme. Die Autoren argumentieren, dass Sitzen metabolische Prozesse auslösen könnte, die womöglich mit Krebs assoziiert sind. Außerdem könne eine längere Sitzdauer möglicherweise mit gesundheitsschädlichem Verhalten assoziiert sein.

Auch in einer vorangegangenen Analyse der „American Cancer Society Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort“ mit insgesamt 146.850 Teilnehmern und damals erst 2.002 Krebsfällen war schon aufgefallen, dass Frauen (nicht aber Männer), die ≥ 6 Stunden/Tag in ihrer Freizeit saßen, ein deutliches höheres MM-Risiko hatten als Frauen, die < 3 Stunden/Tag in ihrer Freizeit saßen ($HR=2,40$; $95\%CI=1,45-3,97$; $p_{\text{trend}}=0,0012$) (Teras, Gapstur et al. 2012). Körperliche Aktivität ging mit einem deutlich geringeren MM-Risiko bei Frauen, nicht aber bei Männern, einher ($p_{\text{trend}}=0,08$). Die Analyse war adjustiert für Alter, hämopoetische Krebserkrankung in der Familie, Bildung, Rauchen, Alkoholkonsum, BMI und Körpergröße.

In der EPIC Kohortenstudie (European Investigation into Cancer and Nutrition) wurden hinsichtlich körperlicher Betätigung 343.756 Studienteilnehmer aus 8 europäischen Ländern mittels Fragebogen gefragt (Van Veldhoven, Khan et al. 2011). Unter den Studienteilnehmern gab es 1.468 mit lymphatischen Neoplasien, darunter 165 mit MM (ermittelt über nationale Krebsregister oder Follow-up). Körperliche Betätigung war mit keinerlei lymphatischen Neoplasien assoziiert, auch nicht für MM. Die Analyse wurde für Geschlecht stratifiziert, aber auch so ergab sich kein Zusammenhang. Körperliche Betätigung wurde durch metabolic equivalent (MET) values geschätzt. Es wurde nur Dauer und Häufigkeit der körperlichen Betätigung in der Freizeit und im Haushalt erfasst. Die Intensität und berufliche körperliche Betätigung wurde nicht erfasst.

Eine prospektive Kohortenstudie (NIH-AARP Diet and Health Study) aus den USA fand keinen Zusammenhang zwischen körperlicher Betätigung und MM (Hofmann, Moore et al. 2013). Die Analysen waren adjustiert für Alter, Geschlecht, Ethnie und BMI. Alle Daten wurden von den Studienteilnehmern selbst berichtet.

2.3. Ernährung

- **Die Übersichtsarbeit des NLGA** ergab, dass eine „Ernährung reich an Gemüse (insbesondere aus der Gruppe der Kreuzblütler) einen protektiven Effekt auf MM habe. Daneben scheint auch eine Ernährung reich an Fisch protektiv zu wirken [...]. Für den Konsum von Milchprodukten, Fleisch und Fett finden sich hingegen erhöhte Risiken.“ (Hoopmann, Ohlendorf et al. 2009)
- **Im Review von Sergeantanis et al.** finden sich keine Literatur zu Ernährung (Sergeantanis, Zagouri et al. 2015).

- **In der aktuellen Literatur führt sich die Evidenz für einen protektiven Effekt von Gemüsekonsum auf das MM Risiko fort, in Salz eingelegtes Gemüse scheint hingegen einen Risikofaktor darzustellen. Unter bestimmten Gemüsearten zeigte sich ein protektiver Effekt insbesondere für Schalotten, Knoblauch und Sojaprodukte. Auch Obst scheint protektiv zu wirken; diese Ergebnisse fußen allerdings nur auf einer Studie. Eine protektive Wirkung von Fisch wurde hingegen nicht bestätigt, es lag kein Risiko vor. Hingegen was das MM-Risiko für den Konsum von trans-Fettsäuren von partiell hydrogenierten Fischölen in einer Studie erhöht. Zu Milchprodukten, Fleisch und Fett finden sich widersprüchliche Ergebnisse.**
- **→ Gemüse scheint somit nach aktuellem Kenntnisstand mit einem verringerten MM-Risiko assoziiert zu sein. Inwiefern der Konsum von Fleisch mit MM assoziiert ist, bleibt unklar. Auch die Rolle einzelner Nahrungsmittelbestandteile bleibt unklar.**

2.3.1. Gemüse

Fall-Kontroll-Studien

In der chinesischen Fall-Kontroll-Studie zeigte sich eine erhöhte Odds Ratio für Personen mit höherem Konsum von in Salz eingelegtem Gemüse (OR 2,03; 95%CI 1,41-2,93) (Wang, Wang et al. 2012). Der Konsum von Schalotten oder Knoblauch (OR 0,60; 95%CI 0,43-0,85) und Sojaprodukten (OR 0,52; 95%CI 0,36-0,75) war hingegen mit einem reduzierten MM-Risiko assoziiert. Hierbei ist anzumerken, dass aus der Studie nicht klar hervorgeht für welchen Zeitraum die Ernährung erfragt wurde.

Eine weitere Fall-Kontroll-Studie aus Uruguay mit 697 Fällen mit lymphatischen Neoplasien und 3606 Kontrollen untersuchte den Zusammenhang mit verschiedenen Ernährungsgewohnheiten und Krebs (De Stefani, Ronco et al. 2013). Sowohl für Gemüsekonsum (Konsum im 3. Terzil verglichen mit 1. Terzil: OR=0,39; 95%CI=0,21-0,70), als auch für Obstkonsum (Konsum im 2. Terzil verglichen mit 1. Terzil: OR=0,55; 95%CI=0,36-0,85; Konsum im 3. Terzil verglichen mit 1. Terzil: OR=0,29; 95%CI=0,15-0,56) waren die Zusammenhänge invers. Die Analysen waren adjustiert für Alter, Geschlecht, Wohnort, urbane oder ländliche Wohngegend, Bildung, BMI, Rauchen, Energiezufuhr, Fleischkonsum, Alkohol- und Matékonsum. Die Studienteilnehmer wurden von Interviewern befragt. Hierbei ist anzumerken, dass aus der Studie nicht klar hervorgeht für welchen Zeitraum die Ernährung erfragt wurde.

Kohortenstudien

Eine britische Studie mit zwei gepoolten prospektiven Kohortenstudien schloss insgesamt 32.491 „Fleischesser“ (Personen, die Fleisch konsumierten, unabhängig vom Konsum anderer Nahrungsmittel), 8.612 „Fischesser“ (Personen, die Fisch aber kein Fleisch konsumieren) und 20.544 „Vegetarier“ (Personen, die kein Fisch und kein Fleisch konsumieren), darunter 2.246 „Veganer“ (Personen, die kein Fisch, kein Fleisch, keine Milchprodukte und keine Eier konsumieren) (Key, Appleby et al. 2014). Hierbei ergab sich, dass Vegetarier und Veganer im Vergleich zu Fleischessern ein niedrigeres MM-Risiko aufweisen (RR=0,23; 95%CI=0,09-0,60) (Key, Appleby et al. 2014). Die Analysen waren adjustiert für Geschlecht, Rauchen, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, BMI, und nur für Frauen noch für Geburten und orale Kontrazeptiva.

Eine Kohortenstudie aus Norwegen ergab, trans-Fettsäuren von partiell hydrogenierten vegetalen Ölen (Trans fatty acids (TFA) from partially hydrogenated vegetable oils (PHVO-TFA)) scheinen das Risiko für MM oder andere Krebsarten nicht zu erhöhen (Laake, Carlsen et al. 2013). Die Studie schloss 77.568 Personen ein, von denen 189 ein MM entwickelten. Die Essgewohnheiten wurden von den Probanden in einem Fragebogen (food frequency questionnaire) angegeben, Trans-Fettsäuren wurden im Blut gemessen.

2.3.2. *Fisch*

Fall-Kontroll-Studien

Eine chinesische Fall-Kontroll-Studie mit 220 MM-Fällen und 220 gematchten Kontrollen fand keinen Zusammenhang zwischen im Fragebogen angegebenen Fischkonsum (≥ 3 mal pro Woche, 1-2 mal pro Woche, 1-3 mal pro Monat, nie) und MM (Wang, Wang et al. 2012). Hierbei ist anzumerken, dass aus der Studie nicht klar hervorgeht für welchen Zeitraum die Ernährung erfragt wurde.

Kohortenstudien

Trans-Fettsäuren von partiell hydrogenierten Fischölen scheinen das Risiko für MM zu erhöhen (HR=2.02; 95%CI=1.24-3.28) (Laake, Carlsen et al. 2013). Hier handelt es sich allerdings um künstlich hergestellte Fette, die z.B. in Margarinen verwendet werden. Die Kohortenstudie schloss 77.568 Personen ein, von denen 189 ein MM entwickelten. Die Essgewohnheiten wurden von den Probanden in einem Fragebogen (food frequency questionnaire) angegeben, Trans-Fettsäuren wurden im Blut gemessen.

Hierbei ergab sich in der großen, britischen Kohortenstudie von Key et al., dass „Fischesser“ im Vergleich zu „Fleischessern“ kein statistisch signifikant niedrigeres Risiko hatten an MM zu erkranken (RR=0,80; 95%CI=0,35-1,81). (Key, Appleby et al. 2014). Die Analysen waren adjustiert für Geschlecht, Rauchen, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, BMI, und nur für Frauen noch für Geburten und orale Kontrazeptiva.

Eine finnische Kohortenstudie mit Daten aus dem „Professional Fishermen Register“ untersuchte die Krebsinzidenz bei Fischern (n=6.410) und ihren Frauen (n=4.260). Die Autoren nahmen an, dass die Fischer und ihre Frauen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung mehr Fisch konsumierten (Turunen, Suominen et al. 2014). Das MM-Risiko der Fischer und ihrer Frauen unterschied sich in dieser Studie nicht von dem der finnischen Allgemeinbevölkerung (Männer: SIR=1,32; 95%CI=0,78-2,07; Frauen: SIR=0,56; 95%CI=0,15-1,44). Allerdings basierten die Berechnungen nur auf 18 MM-Fällen unter den Fischern und 4 unter ihren Frauen.

2.3.3. *Milch, Fleisch, tierische Fett*

Fall-Kontroll-Studien

Die in Kapitel 2.3.2 erwähnte Fall-Kontroll-Studie aus Uruguay untersuchte auch den Zusammenhang von Fleisch- und Milchkonsum mit Krebserkrankungen (De Stefani, Ronco et al. 2013). Hierbei ergab sich der Konsum von rotem Fleisch (OR=1,83; 95%CI=1,15-2,91), gesalzenem Fleisch (1,94; 95%CI=1,09-3,46) und Vollmilch (OR=4,30; 95%CI=2,62-7,06)) jeweils im 3. Terzil verglichen mit dem 1. Terzil als MM Risikofaktor. Der Konsum von Grillfleisch im war hingegen invers mit MM assoziiert

(OR=0,45; 95%CI=0,25-0,83). Hierbei ist anzumerken, dass aus der Studie nicht klar hervorgeht für welchen Zeitraum die Ernährung erfragt wurde.

Kohortenstudien

Die bereits in Kapitel 2.3.1 und 2.3.2 beschriebene Studie von Laake et al. zeigte, dass Fette von Wiederkäuern (ruminant fat (rTFA)) das Risiko für MM verringern (HR=0.45, 0.24–0.84) (Laake, Carlsen et al. 2013).

Die EPIC Kohortenstudie schließt 411.097 Teilnehmer aus 10 verschiedenen europäischen Ländern ein. Unter anderem untersuchte die Studie den Zusammenhang von Fleisch- und Milchkonsum mit dem Lymphomrisiko (Rohrmann, Linseisen et al. 2011). MM war in dieser Studie nicht mit dem Konsum von verarbeitetem Fleisch, Geflügel, Eiern, Milch- und Milchprodukten assoziiert. Die Follow-up Zeit lag im Median bei 8,5 Jahren.

2.3.4. Alkoholkonsum

- **Die Übersichtsarbeit des NLGA schlussfolgerte, dass, obwohl kaum Literatur zum Thema Alkoholkonsum und MM vorhanden ist, mäßiger Alkoholkonsum vor MM schützen könnte (Hoopmann, Ohlendorf et al. 2009).**
- **Im Review von Sergentanis et al. finden sich ebenfalls Studien, die einen protektiven Effekt von Alkoholkonsum zeigen (Sergentanis, Zagouri et al. 2015).**
- **In der aktuellen Literatur zeigen wiederum mehrere Studien, dass Personen, die regelmäßig Alkohol konsumieren, ein niedrigeres MM-Risiko haben als Personen, die sehr selten oder nie Alkohol konsumieren.**
- **→ Alkoholkonsum erhöht das MM-Risiko nicht, wahrscheinlich wird das MM-Risiko sogar verringert. Die Wirkmechanismen hierzu sind bislang nicht bekannt.**

Eine ökologische Studie in den USA fand keinen Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und MM (Grant 2010). Da es sich um eine ökologische Studie handelt, liegen allerdings keine Individualdaten zum Alkoholkonsum vor.

Fall-Kontroll-Studien

Eine Fall-Kontroll-Studie, die 481 MM Patienten und deren 351 Partner einschloss, fand ebenfalls einen inversen Zusammenhang zwischen dem Alkoholkonsum und MM (OR 0,6; 95%CI 0,4–0,9) (Andreotti, Katz et al. 2015). Adjustiert war die Analyse nur für Alter und Geschlecht. MM-Patienten wurden retrospektiv nach ihrem Alkoholkonsum ein Jahr vor MM-Diagnose befragt. Die Partner, der MM-Patienten, wurden nach ihrem Alkoholkonsum retrospektiv ein Jahr vor dem Interviewzeitpunkt befragt.

In einer weiteren Studie wurden die Personen mit MM der California Teacher's Study und der Los Angeles County MM Fall-Kontroll-Studie in einem eingebetteten Fall-Kontroll-Design zusammengeführt mit insgesamt 430 MM-Fällen und 1.798 Kontrollen (Wang, Voutsinas et al. 2013); vgl. auch Kapitel 2.1. BMI). Unter weißen Studienteilnehmern war das Risiko für MM bei denjenigen, die jemals Alkohol getrunken hatten geringer als bei denen, die noch nie Alkohol getrunken hatten (OR=0,66, 95%CI=0,49-0,90). Für schwarze Studienteilnehmer zeigte sich dieser Zusammenhang nicht. Die Ergebnisse werden allerdings nicht dargestellt.

Die bereits in Kapitel 2.3. Ernährung beschriebene Fall-Kontroll-Studie aus Uruguay mit 697 Fällen mit lymphatischen Neoplasien und 3.606 Kontrollen untersuchte auch den Konsum unterschiedlicher Alkoholika als Risikofaktor für die untersuchten Erkrankungen (De Stefani, Ronco et al. 2013). Für MM (n=100), wie auch für andere lymphatische Neoplasien, stellte sich nach umfangreicher Adjustierung ein protektiver Zusammenhang zwischen dem Konsum von Rotwein und MM heraus (OR=0,31; 0,13-0,78). Die Analysen waren adjustiert für Alter, Geschlecht, Wohnort, urbane oder ländliche Wohngegend, Bildung, BMI, Rauchen, Energiezufuhr, Fleisch-, Gemüse- und Obstkonsum. Die Studienteilnehmer wurden von Interviewern befragt.

Eine große internationale Studie poolte die Daten von 6 Fall-Kontroll-Studien um den Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und MM zu untersuchen (Andreotti, Birmann et al. 2013). Insgesamt wurden 1.567 Fälle und 7.296 Kontrollen eingeschlossen. Fälle gaben weniger häufig als Kontrollen an, dass sie noch nie Alkohol getrunken hatten (Männer: OR=0,72; 95%CI=0,59-0,89; Frauen: OR=0,81; 95%CI=0,68-0,95). Personen, die angaben aktuell Alkohol zu trinken, hatten ein geringeres MM-Risiko als Personen, die nie Alkohol getrunken hatten (Männer: OR=0,57; 95%CI=0,45-0,72; Frauen: OR=0,55; 95%CI=0,45-0,68). Es wurde keine Dosis-Wirkungs-Beziehung mit steigendem Alkoholkonsum gefunden. Zusätzliches Adjustieren für BMI, Bildung und Rauchen änderte die Ergebnisse nicht.

Eine krankenhausbasierte Fall-Kontroll-Studie an 25 Krankenhäusern in Shanghai (649 Non-Hodgkin-lymphatische Neoplasien („Non-Hodgkin Lymphoid Neoplasms“), darunter 21 Plasmazellmyelomen („Plasma Cell Myeloma“) und 1.298 auf Alter und Geschlecht gematchte Kontrollen) fand einen nicht signifikanten Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum (OR=6,43; 95%CI=0,73-56,71) und Plasmazellmyelomen (Wong, Harris et al. 2010). Die Analyse beruhte allerdings auf nur 21 Fällen von Plasmazellmyelomen.

Kohortenstudien

Eine schwedische populationsbezogene registerbasierte Studie mit 420.489 alkoholabhängigen Personen fand, dass diese im Vergleich zu gesunden Personen eine erniedrigte SIR für MM haben (SIR 0,52; 95%CI 0,45-0,60) (Ji, Sundquist et al. 2014). Die Ergebnisse für Männer (SIR=0,53; 95%CI=0,45-0,61) und Frauen (SIR=0,49; 95%CI=0,33-0,70) unterschieden sich nicht. Die SIR war mit höherem Alter noch niedriger. Allerdings wurden die Analysen nicht für mögliche Störgrößen adjustiert. Die 420.489 alkoholabhängigen Personen wurden über verschiedene Register identifiziert: 1) Swedish Hospital Discharge Register und Outpatient Register (alkoholabhängige Personen waren Patienten, denen folgende Diagnosen aus der International Classification of Disease 9 (ICD-9) und ICD-10 zugeordnet wurden: ICD-9: 291A-291F, 291W, 291X,303, 305A; und ICD-10: F10), 2) Crime Register (alkoholabhängige Personen, waren Personen, die eine alkoholbedingte Straftat begangen hatten) und 3) Prescription Drug Register (alkoholabhängige, Personen waren Personen, denen Disulfiram, Naltrexone oder Acamprosate verschrieben wurde mit denen üblicherweise alkoholabhängige Personen behandelt wurden. Schließlich wurden die alkoholabhängigen Personen mit dem Schwedischen Krebsregister abgeglichen. Da die Alkoholabhängigkeit je nach Register unterschiedlich definiert war, ist nicht auszuschließen, dass es zu Missklassifizierungen kam. Die kumulierte Follow-up Dauer wurde mit mehr als 15 Millionen Personen-Jahren angegeben, der Median wurde nicht angegeben.

Eine japanische populationsbezogene prospektive Kohortenstudie mit 95.520 Teilnehmern fand keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum von ≥ 300 g/Woche und MM verglichen mit gelegentlichem Alkoholkonsum (1-3 alkoholische Getränke pro Monat) (HR=0,47; 95%CI=0,16-1,41) (Kanda, Matsuo et al. 2010). Allerdings wurde ein protektiver Effekt von Alkoholkonsum für die Übergruppe lymphatische Neoplasien (maligne Lymphome, Plasmazell-Myelom, Non-Hodgkin Lymphome) gefunden. Alkoholkonsum von ≥ 300 g/Woche war mit einem geringeren Risiko assoziiert (HR=0,60, 95%CI=0,37-0,98), als gelegentlicher Alkoholkonsum. Die Analysen waren adjustiert für Alter, Geschlecht, Wohngegend, Rauchen und BMI. Die durchschnittliche Follow-up Zeit betrug 13 Jahre.

Eine US-amerikanische Kohortenstudie untersuchte den Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und hämatologischen Erkrankungen (Klatsky, Li et al. 2009). 126.293 Personen wurden in die Studie eingeschlossen, wovon 214 ein MM entwickelten. Die durchschnittliche Follow-up Dauer lag bei 16,9 Jahren. Auch hier zeigte sich ein inverser Zusammenhang zwischen erhöhtem Alkoholkonsum (>3 alkoholische Getränke/Tag) im Vergleich zu gar keinem oder unregelmäßigem Alkoholkonsum und hämatologischen Erkrankungen (RR=0,7; 95%CI=0,6-0,9). Für MM war diese Assoziation nicht statistisch signifikant (RR=0,8; 95%CI=0,5-1,4).

Viele Studien zu Alkoholkonsum und MM-Risiko verwendeten ein retrospektives Design mit der Gefahr, dass der Alkoholkonsum von den MM Patienten unterschätzt worden sein könnte. Die meisten unterscheiden nicht zwischen ehemaligem Alkoholkonsum, unregelmäßigem Alkoholkonsum und konsequenter Alkoholabstinenz. Diese Arten des Alkoholkonsums wurden in der California Teacher's Study, einer prospektiven Kohortenstudie mit 102.721 Frauen (darunter 101 mit MM), in Bezug auf MM-Risiko untersucht (Chang, Clarke et al. 2010). MM war in dieser Studie nicht assoziiert mit dem selbstberichteten Alkoholkonsum der Lehrerinnen im Alter von 18-22 Jahren, 30-35 Jahren oder während des Jahres vor der Basisuntersuchung.

2.4. Rauchen

- **In der Übersichtsarbeit des NLGA zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Aktivrauchen und MM (Hoopmann, Ohlendorf et al. 2009).**
- **Im Review von Sergeantanis et al. zeigte sich Aktivrauchen ebenfalls nicht als Risikofaktor für MM (Sergeantanis, Zagouri et al. 2015).**
- **In der aktuellen Literatur wird in einer Studie ein schwacher Zusammenhang zwischen Aktivrauchen und MGUS beschrieben. Die drei Studien zu Aktivrauchen und MM ergeben widersprüchliche Ergebnisse und die Studiendesigns weisen Mängel auf.**
- **→ Es gibt weiter keine belastbare Evidenz, dass Aktivrauchen das Risiko für MM oder MGUS erhöht. Allerdings weisen die Studien methodische Mängel auf.**

Fall-Kontroll-Studien

Eine eingebettete Fall-Kontroll-Studie aus den USA mit 2.363 MGUS-Patienten und 9.193 gematchten Kontrollen ergab ein leicht erhöhtes MGUS-Risiko für Aktivraucher (OR=1,19; 95%CI=1,01-1,40), wobei die Stärke des Rauchens (z.B. in Pack-years) nicht quantifiziert wurde (Boursi, Weiss et al. 2016).

Eine Fall-Kontroll-Studie, die 481 MM Patienten und deren 351 Partner einschloss, fand hingegen, dass MM-Patienten häufiger als ihre Partner jemals geraucht hatten (OR=1,74; 95%CI=1,22-2,47) oder früher geraucht hatten (OR=1,95; 95%CI=1,34-2,84) (Andreotti, Katz et al. 2015). Adjustiert war die Analyse für Alter und Geschlecht.

In einer US-amerikanischen Studie wurden die Personen mit MM der California Teacher's Study und der Los Angeles County MM Fall-Kontroll-Studie wie oben beschrieben in einem eingebetteten Fall-Kontroll-Design zusammengeführt (Wang, Voutsinas et al. 2013). Rauchen war nicht mit MM assoziiert. Auch hier wurden „ever smokers“ mit Nierauchern verglichen, ohne dass die Pack-years berücksichtigt wurden.

Eine gepoolte Studie mit neun Fall-Kontroll-Studien untersuchte den Zusammenhang zwischen Rauchen und MM bei 2.670 Fällen und 11.913 Kontrollen (Andreotti, Birmann et al. 2015). Es wurde kein Zusammenhang gefunden zwischen jemals Rauchern und MM (OR=0,95; 95%CI=0,87-1,05), aktuellem Rauchern und MM (OR=0,82; 95%CI= 0,73-0,93), oder Ex-Rauchern und MM (OR=1,03; 95%CI=0,92-1,14). Auch bei Quantifizierung der Rauchmenge nach Pack-years und gerauchten Zigaretten pro Tag ergab sich kein Zusammenhang mit MM. Die Analysen waren für Geschlecht, Alter, Ethnie, Bildung, BMI, Alkoholkonsum und Studienzentrum adjustiert.

2.5. Sozio-ökonomischer Status

- **Die Übersichtsarbeit des NLGA berichtet, dass bisher kein Zusammenhang zwischen sozio-ökonomischem Status und MM gefunden wurde (Hoopmann, Ohlendorf et al. 2009).**
- **Im Review von Sergeantanis et al. finden sich auch keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen MM und sozio-ökonomischem Status (Sergeantanis, Zagouri et al. 2015).**
- **In der aktuellen Literatur gibt es wenig Artikel zu sozio-ökonomischen Risikofaktoren. Eine Studie mit in USA lebenden Asiaten, fand keinen Unterschied beim MM-Risiko für Asiaten, die in Asien oder in den USA geboren wurden. Eine britische Studie untersuchte das MM-Risiko in verschiedenen Regionen und fand auch keinen Unterschied.**
- **→ Es gibt derzeit keinen Hinweis, dass der sozio-ökonomische Status das MM-Risiko beeinflussen könnte. Allerdings gibt es nur wenige Studien, die sehr unterschiedliche Ausprägungen des sozio-ökonomischen Status messen.**

Register-basierte Studien

Eine registerbasierte Studie aus Großbritannien mit 15.010 MM-Patienten fand keinen Unterschied in der MM-Inzidenz zwischen verschiedenen geografischen Regionen (Renshaw, Ketley et al. 2010). Die Überlebensrate von MM-Patienten war für Personen, die in wohlhabenden Gegenden wohnten, etwas besser.

Eine kalifornische registerbasierte Fall-Kontroll-Studie untersuchte, ob soziodemografische Faktoren das Risiko für lymphatische Krebserkrankungen beeinflussen. 8.638 Asiaten mit einer lymphatischen Krebserkrankung aus Kalifornien wurden in die Studie eingeschlossen. Die meisten (75%) waren nicht in den USA geboren. Asiaten, die nicht in den USA geboren waren, hatten für einige lymphatische Krebserkrankungen ein geringeres Risiko, jedoch nicht für MM. Auch sozio-demografischer Status und die nachbarschaftlichen Ethnien hatten keinen Einfluss auf das MM-Risiko (Clarke, Glaser et al. 2011).

Kohortenstudien

Ansonsten fand sich keine Literatur, die den sozio-ökonomischen Status als potentiellen Risikofaktor für MM untersuchte. Es fand sich jedoch eine Studie mit 14.744 MM-Patienten aus zwei populationsbezogenen Kohortenstudien, die zu dem Schluss kam, dass die Mortalität bei MM-Patienten im Vergleich zu „white-collar worker“ erhöht war für: Selbständige (HR=1,18; 95%CI=1,02-1,37), „blue-collar workers“ (HR=1,18; 95%CI=1,04-1,32), und Rentner (HR=1,45; 95% CI=1,16-1,80) (Kristinsson, Derolf et al. 2009). Leider werden white- und blue-collar worker nicht definiert. In der Regel handelt es sich hier um Angestellte in Büros (white-collar worker) und Angestellte, die handwerklich tätig sind (blue-collar worker).

3. Genetische Risikofaktoren

Dank neuer Technologien, wie der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), spektraler Karyotypisierung, vergleichender genomischer Hybridisierung, Genotypisierung von Einzelnukleotidpolymorphismen (SNP-Genotypisierung), Genexpressions-Verfahren, High-throughput-Screening-Verfahren (Proteomik), microRNA-Profilung und dem vollständigen Sequenzieren von Genomen, kann die Genetik des MM immer genauer untersucht werden (Zhou, Barlogie et al. 2009).

Nachstehend werden Vererbung, verschiedenen Anomalien auf chromosomaler, genetischer und epigenetischer Ebene sowie verschiedene SNPs in Bezug auf ihr Risiko für die MM-Entwicklung erläutert.

3.1. Vererbung und Genetik des Multiplen Myeloms

Familiäre Häufungen von MM und MGUS deuten auf eine genetische Prädisposition für MM und MGUS hin. Churpek et al. beschreiben in einem narrativen Review zahlreiche bevölkerungsbezogene Fall-Kontroll-Studien, die die Vererbbarkeit von MM und MGUS untersuchen (Churpek and Onel 2010). Personen europäischer Herkunft haben ein erhöhtes MM-Risiko. Für Personen, die einen Verwandten 1. Grades mit MM hatten, war das Risiko selbst an MM zu erkranken erhöht (RR=1,7-5,6). Außerdem war das Risiko an MGUS zu erkranken für Personen mit einem Verwandten 1. Grades der an MM (RR=2-2,9) bzw. an MGUS (RR=2,8-3,3) erkrankt war, ebenfalls erhöht. Eine von Churpek et al. zitierte Studie untersuchte ethnische Unterschiede (Brown, Linet et al. 1999). Afroamerikanische Verwandte von an MM erkrankten Personen hatten ein höheres Risiko, selbst an MM zu erkranken (OR=17,4) im Vergleich zu Verwandten von kaukasischen Probanden (OR=1,5). Jedoch basieren diese Ergebnisse auf einer kleinen Stichprobe (142 Afroamerikaner und 182 Kaukasier) und müssen noch bestätigt werden. Churpek et al. beschreiben einige Studien, die darauf hindeuten, dass MM autosomal-dominant vererbt wird, während andere von einer autosomal-rezessiven Vererbung ausgehen. Bevölkerungsbezogene Studien in der USA und Schweden deuten darauf hin, dass weibliche Verwandte von MM-Patienten und Verwandte von weiblichen MM-Patienten ein höheres Risiko haben, selbst an MM zu erkranken.

Morgan et al. und Prideaux et al. untersuchen in ihren narrativen Reviews den Krankheitsverlauf von MM (Morgan, Walker et al. 2012, Prideaux, Conway O'Brien et al. 2014). Der Krankheitsverlauf von MGUS, über smoldering myeloma (SMM) zum MM ist gut dokumentiert. Obwohl sich MGUS, SMM und MM klinisch sehr unterschiedlich präsentieren, sind einige genetische Merkmale identisch. Dies unterstützt die Theorie, dass es sich um ein und dieselbe Krankheit handelt, die sich über drei unterschiedliche klinische Phasen zieht. Zusätzlich ist eine Entwicklung von MM zu Plasmazell-Leukämie (PCL) beobachtet worden. Es wird vermutet, dass es sich um die letzte Stufe beim Verlauf in diesem Krankheitsmodell handelt.

3.2. Chromosomenanomalien

MM ähnelt auf zytogenetischer Ebene eher epithelialen als hämatologischen malignen Erkrankungen. Karyotypen von Myelomzellen weisen im Schnitt sieben verschiedene Chromosomenanomalien auf. (Zhou, Barlogie et al. 2009) Chromosomenanomalien wurden als primäres Ereignis in der Pathogenese von MM beschrieben (Zhou, Barlogie et al. 2009, Mahindra,

Hideshima et al. 2010, Herve, Florence et al. 2011, Slovak 2011, Kuehl and Bergsagel 2012, Morgan, Walker et al. 2012, Chesi and Bergsagel 2013, Prideaux, Conway O'Brien et al. 2014) und wurden bei ca. 90% der MM-Fälle beobachtet (Vangsted, Klausen et al. 2012).

Chromosomenanomalien werden primär als zwei verschiedene Gruppen beschrieben: Die Hälfte umfasst hyperdiploide und die andere Hälfte nicht-hyperdiploide MM-Tumoren (Kuehl and Bergsagel 2012).

- **Hyperdiploide MM-Tumoren** haben 48-75 Chromosomen (die meisten von ihnen 49-56), in der Regel mit Kopien von drei oder mehr der Chromosomen 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, 21. Nur 10% der hyperdiploiden MM-Tumoren haben eine primäre Translokation auf den Immunglobulin-schweren Ketten-Locus (IGH).
- **Nicht-hyperdiploide MM-Tumoren** haben weniger als 48 oder mehr als 75 Chromosomen, die mit strukturellen Veränderungen gekennzeichnet sind; bei 75% der nicht-hyperdiploiden Tumoren von einer IGH-Translokation. Darunter bildet die Translokation t (11; 14) eine eigenständige Gruppe, weil diese Tumoren in der Regel diploid oder pseudodiploid sind.

Das initiierende Ereignis für die Immortalisierung der Myelomzelle geschieht entweder durch Anomalien, die zu einem nicht-funktionellen IGH-Allel (wie der IGH-Translokation) führen oder durch Hyperdiploidie. Translokationen und Hyperdiploidie werden in den folgenden Kapiteln beschrieben. Welcher Mechanismus zur diesen initiierenden Ereignissen führt ist noch unklar. (Morgan, Walker et al. 2012)

3.2.1. Translokationen

Translokation beinhaltet den IGH-Locus, der auf Chromosom 14 liegt, und während der Immunglobulin class switch recombination (CSR) zur Aktivierung vieler Onkogene führen kann. Die häufigsten Translokationen betreffen die Chromosomen 4, 6, 11, 16 und 20: t (4; 14), t (6; 14), t (11; 14), t (14; 16), t (14; 20). Die Translokation führt zu Onkogenen, die durch den IGH-Loci-Enhancer dereguliert werden. (Morgan, Walker et al. 2012, Prideaux, Conway O'Brien et al. 2014)

Eine universelle molekulare Anomalie bei MM ist die Deregulierung der G1/S-Transition durch eine konsistente Cyclin D (CCND) Deregulierung. All diese Translokationen tragen dazu bei, dass die Deregulierung direkt oder indirekt durch eine erhöhte Expression verschiedener Onkogene auftritt. In 15% der MM-Fälle tritt t (4; 14) auf. Dabei wird eine erhöhte Expression für MMSET in allen Fällen und für FGFR3 in etwa 70% der Fälle beobachtet. Grund dafür sind die kodierenden Gene, die auf 4p16.3 liegen und auf die IGH-Enhancer auf Chromosom 14 transloziert werden. Sie führen zu einer Hochregulierung von CCND2 durch einen nicht definierten Mechanismus. (Kuehl and Bergsagel 2012)

Eine seltene Translokation t(6;14) tritt in 2% aller Fälle auf und führt zur direkten Hochregulierung von CCND3. Eine weitaus häufigere Translokation ist t(11;14), die bei 17% aller MM-Tumoren auftritt und zu einer direkten Hochregulierung von CCND1 führt. Das Ergebnis beider Translokation t (14; 16) und t (14; 20) ist die Hochregulierung des Onkogens MAF, wobei t (14; 16) eine Überexpression von c-MAF bewirkt, während t (14; 20) MAFB überexprimiert. Beide MAF Gene regulieren CCND2 hoch und finden sich in 5-10% der MM-Tumoren.

3.2.2. Hyperdiploidie

Hyperdiploidie wird in fast der Hälfte der MGUS und MM-Tumoren beschrieben. Am häufigsten tritt sie durch Trisomien bei ungeraden Chromosomen 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 und 21 auf. Der Grund hierfür ist unbekannt (Kuehl and Bergsagel 2012). Eine Hypothese besagt, dass eine einzige katastrophale Mitose zu der Erhöhung der Anzahl von Chromosomen führen könnte (Morgan, Walker et al. 2012).

Hyperdiploidie, sowie die Translokationen bei nicht-hyperdiploiden Tumoren, führt zu einer Hochregulation von Cyclin D. Es wurde bestätigt, dass fast alle der hyperdiploiden Tumoren in beiden Allelen eine Cyclin-D1-Deregulierung haben. Schließlich führt dies, direkt oder indirekt, zur Deregulierung der G1/S-Transition des Zellzyklus. Diese frühe molekulare Anomalie ist von großer Bedeutung für den Prozess der Immortalisierung der Myelomzellen. (Chesi and Bergsagel 2013)

Neben den hyperdiploiden (hauptsächlich Trisomien) und nicht-hyperdiploiden (hauptsächlich Translokationen) MM-Tumoren, gibt es auch MM-Tumore, die Trisomien und Translokationen aufweisen (Prideaux, Conway O'Brien et al. 2014).

3.2.3. Andere Chromosomenanomalien

Neben Hyperdiploidie wurden auch andere Variationen in der Anzahl der Chromosomen bei MGUS und MM beobachtet. Üblicherweise sind die Verluste eines Chromosoms oder dessen Arms mit dem Verlust von Tumor-Suppressor-Gen(en) assoziiert, während Gewinne mit einer erhöhten Expression eines Onkogens auf dem gewonnenen Chromosom oder dessen Arm assoziiert sind (Prideaux, Conway O'Brien et al. 2014). Es wurden folgende Variationen in der Anzahl der Chromosomen bei MGUS und MM beobachtet:

- **Gewinn von 1q:** Ein Gewinn des Chromosom 1q Arm wird bei 35-40% der MM-Tumoren beobachtet. Häufig kommt ein Verlust von 1p dazu. Die Folgen dieser Anomalie sind nicht bekannt, aber Kandidatengene wurden in der 1q21-Region identifiziert: CKS1B, ANP32E, BCL-9 und PDZK1. Allerdings wurde ihre Rolle für MM bisher nicht untersucht.
- **Verlust von 1p:** Etwa 30% der Myelom-Patienten haben einen Verlust des 1p Chromosoms, entweder durch den Verlust eines ganzen Arms oder einer interstitieller Deletion. Das FAM46C-Gen, welches ein Tumor-Suppressor-Gen ist, ist auf der 1p12-Region kodiert. Häufig ist es bei MM unabhängig mutiert und wird als Kandidatengen für 1p Verlust betrachtet. Zusätzlich könnten zwei andere Onkogene, FAF1 und CDKN2C, involviert sein.
- **Verlust von 13/13q:** Deletion des Chromosoms 13 oder dessen 13q Arm wird in bei 30% der MM-Tumoren vorgefunden. Die Deletion tritt in der Regel in nicht-hyperdiploiden MM-Tumoren auf. MM-Tumoren, die diese Anomalie enthalten, haben eine geringere Expression des Tumor-Suppressor-Gens RB1. Allerdings muss der Zusammenhang zwischen der Deletion und der verminderten Expression von RB1 noch erforscht werden.
- **Verlust von 17p:** Ein Verlust von 17p kommt bei 10% der MM-Tumoren vor. Eine geringere Expression von TP53 wurde bei Tumorzellen beobachtet, die diese Deletion hatten, im Vergleich zu Tumorzellen, die diese Deletion nicht hatten. Diese Entdeckung zusammen mit der erwiesenen Bedeutung von TP53 in der Regulation des Zellzyklus, der DNA-Reparatur und ihrer experimentell etablierten Rolle in Bezug auf das Überleben von Tumorzellen, lässt Hypothesen zu, dass diese Deletion eine wichtige Rolle in der MM-Pathogenese spielen könnte.

- **Sonstige Chromosomenanomalien:** Andere weniger häufige Chromosomenanomalien, wie der Verlust von 11q, 14q, 16q, 12p, 6q, 8p, wurden ebenfalls berichtet. Ihre Rolle und die Rolle der Kandidaten-Tumor-Suppressor-Genen, die auf diesen Chromosomen Armen kodiert sind, ist noch nicht bekannt.

Chromosomenanomalien sind bei Patienten mit Trisomien und Translokationen beobachtet worden. Ihre Rolle und deren unmittelbare Folgen sind noch nicht ausreichend bekannt. Zukünftige Forschung muss erst noch herausfinden, ob Chromosomenanomalien in der frühen, primären MM-Tumorgenese, oder erst in der sekundären MM-Tumorgenese eine Rolle spielen.

3.3. Genanomalien

Es wird in mehreren Reviews über Genanomalien bei MM berichtet, wie z.B. verschiedene Mutationen, defekte Mechanismen der DNA-Reparatur, deregulierte Expression von Genen in verschiedenen Zellsignalwegen, die am Zellzyklus beteiligt sind, Apoptose, Proliferation, Differenzierung und das Zellüberleben wird berichtet (Zhou, Barlogie et al. 2009, Munshi and Avet-Loiseau 2011, Slovak 2011, Kuehl and Bergsagel 2012, Lionetti, Agnelli et al. 2012, Morgan, Walker et al. 2012, Vangsted, Klausen et al. 2012, Chesi and Bergsagel 2013, Prideaux, Conway O'Brien et al. 2014, Corre, Munshi et al. 2015).

Das Review von Prideaux et al. gewährt einen guten Überblick über Genanomalien bei MM (Prideaux, Conway O'Brien et al. 2014):

NF- κ B: Der NF- κ B -Protein-Komplex initiiert viele zelluläre Aktivitäten und Funktionen durch die Kontrolle der DNA-Transkription. Bei MM ist er bei Zellüberleben, Proliferation und Adhäsions-Signalwegen beteiligt. Hochregulierung der Adhäsions-Signalwege wird nicht nur in Plasmazellen beobachtet, sondern auch in den umliegenden Stromazellen des Knochenmarks. NF- κ B erhöht die Freisetzung der Zytokine IL-6, BAFF und APRIL durch die Stromazellen des Knochenmarks, die durch parakrine Stimulation eine wichtige Rolle bei der Translokationen bzw. bei Chromosomenabnormalien in den Tumorzellen spielen. Zusätzlich kann der Verlust von Signalweg-Suppressoren durch Gen-Deletionen oder Mutationen zu einer erhöhten Expression von NF- κ B führen. (Morgan, Walker et al. 2012, Prideaux, Conway O'Brien et al. 2014)

Zell-Proliferation: Die Proliferation von Myelomzellen ist vor allem durch Hochregulation der drei Signalwege MAPK, JAK-STAT und PI3K betroffen (Morgan, Walker et al. 2012, Chesi and Bergsagel 2013, Prideaux, Conway O'Brien et al. 2014):

- **MAPK Signalweg:** Viele Zytokine wie TNF- α , IL-6, IGF-1 stimulieren den MAPK Signalweg. Stimulation von diesen Zytokinen führt zur Aktivierung der Kinasekaskaden KRAS, RAF, MEK und MAPK, die die Genexpression beeinflusst. KRAS und NRAS Mutationen wurden bei vielen Krebsarten einschließlich MM beobachtet (bei 20-35% der MM-Tumoren). Sie wurden in den späteren Stadien der Erkrankung beobachtet, welches impliziert, dass sie eine Rolle beim Fortschreiten der Erkrankung spielen. Machnicki et al. berichten von drei Studien die eine niedrige Prävalenz von BRAF-Mutationen bei MM-Patienten nachgewiesen haben (Machnicki and Stoklosa 2014): Chapman et al. berichtete bei 8 von 199 MM-Fällen eine BRAF-Mutation (Chapman, Lawrence et al. 2011), Boyd et al. bei 1 von 39 MM-Fällen (Boyd, Bench et al. 2011) und Andrulis et al. bei 7 von 251 MM-Fällen (Andrulis, Lehnert et al. 2013).

- *JAK-STAT Signalweg*: Dieser Signalweg ist bei 50% der MM-Fälle aktiviert. Primäre Stimulation erfolgt durch autokrine und parakrine Reize (von den umliegenden Stromazellen des Knochenmarks) durch IL-6, das eine wichtige Rolle im Wachstum und Überleben von Myelomzellen spielt. Entscheidend ist die Aktivierung von STAT3, das schließlich zur erhöhten Expression von Bcl-XL führt. STAT3 ist ein Protein, das die Apoptose der Myelomzellen hemmt.
- *PI3K Signalweg*: Cytokin IL-6 spielt zusammen mit IGF-1 eine wichtige Rolle um diesen Signalweg zu aktivieren. IL-6 könnte eine entscheidende Rolle für das Überleben und die Proliferation von MM spielen. Aktivierung des PI3K-Signalweges führt zur Phosphorylierung des Serin-Threonin-Kinase (AKT). AKT aktiviert mTOR, GSK-3B und FKHR, die u.a. die Zellproliferation und die Verhinderung des Zelltods beeinflussen. Bei etwa 50% der MM-Fälle kommt ein phosphoryliertes AKT vor. DEPTOR, ein PI3K Positivregler wird ebenfalls bei MM hochreguliert. Da PI3K-Mutationen sehr selten sind, ist es wahrscheinlich, dass die Hochregulierung ein sekundäres Ereignis darstellt.

CCND-induzierte Deregulation des Zellzyklus: Wie zuvor diskutiert, wird die Deregulation des Zellzyklus entweder durch erhöhte Expression von Cyclin D-Gen oder durch Dysfunktion der negativen Regulation des Zellzyklus verursacht. Die Chromosomenanomalien und deren Folgen in Bezug auf Cyclin D1, D2 und D3 Deregulierung sind ebenfalls beschrieben worden. Zusätzlich sind die Rollen von anderen Genen in der Hemmung des Zellzyklus berücksichtigt worden: Herunterregulieren der CDKN2C (Verlust von Chromosom 1p Arm wird beobachtet), die Inaktivierung von CDKN2A (durch DNA-Methylierung) und die Inaktivierung des Tumorsuppressor RB1-Gen (häufig aufgrund Monosomie 13, und nur selten aufgrund der Deletion oder Mutation des Gens). Es gibt genügend Hinweise, dass die beschriebenen Prozesse zur Deregulierung der G1/S-Transition beitragen können. (Kubiczkova, Ducka et al. 2013, Prideaux, Conway O'Brien et al. 2014) Cyclin D1 ist in etwa zwei Drittel der MGUS und MM-Tumorzellen auf beiden Allelen exprimiert. Ein weiteres Drittel der Tumorzellen überexprimiert Cyclin D2. In den seltenen Fällen, in denen Cyclin D nicht eine Inaktivierung des RB-Gens hochreguliert, wurde beobachtet, dass dieses Gen die Regulation der G1/S-Transition des Zellzyklus bei MM unterstützt. (Kubiczkova, Ducka et al. 2013)

Unter anderem wird eine neue Rollen von CCND in der Pathogenese von MM in Bezug auf Cyclin D und MM von Kubiczková et al. diskutiert (Kubiczkova, Ducka et al. 2013). Die Anwesenheit von Cyclin D in den malignen Zellen verursacht eine Anhäufung von verschiedenen Chaperon-Proteinen. Chaperone sind für die Proteinfaltungsregulierung bekannt. Eines von ihnen ist Hsp70, das durch Cyclin D1 aktiviert wird, und an Bax und AIF bindet. Hierdurch wird verhindert, dass Bax und AIF die Apoptose induzieren. Auf diese Weise hat CCND durch die Hsp70-Chaperon eine anti-apoptotische Wirkung.

Andere Genanomalien: Der Verlust der Funktion des Tumorsuppressor-Gens TP53 durch die Deletion des Chromosoms 17p Arms wurde bei 10% der MM-Tumoren beobachtet. Allerdings wurden keine Mutationen in den Genen für die DNA-Reparatur gefunden. Ein weiteres Gen von Interesse ist PARP1, dessen Codes für die PARP1 Enzyme an der ssDNA-Bruch-Reparatur beteiligt sind. MM-Patienten mit einer erhöhten Expression von PARP1 haben eine verkürzte Überlebenszeit. Dies deutet auf eine Beteiligung an der Pathogenese hin.

Mutationen von Genen, die am RNA-Editing beteiligt sind, scheinen auch eine Rolle bei der Pathogenese von MM zu spielen. Bedeutend scheint das Gen DIS3 zu sein. Das DIS3 Gen liegt auf

Chromosom 13 und kodiert Exonukleasen, die für eine Regulierung der Fülle der RNA beteiligt sind. Mutationen des DIS3 und dessen Verlust, durch den Verlust von Chromosom 13, sind bei MM beobachtet worden. Zusätzliche Mutationen des FAM46C-Gens, das bei der Übersetzungsregulierung hilft, stützt die Theorie, dass RNA-Editing möglicherweise eine Rolle in der Pathogenese von MM spielen könnten. (Kuchta, Muszewska et al. 2016)

3.4. Epigenetische Veränderungen

Es gibt bisher wenige Daten zu epigenetischen Veränderungen bei MM. Die wichtigsten epigenetischen Veränderungen die berichtet werden sind DNA-Methylierung, Histon-Modifikation und microRNA Änderungen (Morgan, Walker et al. 2012, Prideaux, Conway O'Brien et al. 2014).

DNA-Methylierung: Bei der Veränderung von MGUS zu MM ist ein großer Verlust der Methylierung zu beobachten. Wang et al. beschreibt in einer Meta-Analyse (Wang et al., 2014) die abnorme Promotormethylierung von p15INK4b und p16INK4a Genen (Wang, Zhu et al. 2014). Wang et al. fanden ein erhöhtes MM-Risiko, das mit einer Promotormethylierung beider Gene assoziiert war, sowohl bei Asiaten als auch bei Kaukasiern (p15INK4b: OR=6,26; 95%CI=3,87-10,12; p16INK4a: OR=2,26; 95%CI=1,22-4,20). Diese Gene kodieren die Cyclin-abhängige Kinase-Inhibitoren 2B (p15INK4b) und 2A (p16INK4a). Beide spielen eine Rolle bei der Hemmung der G1-Phase. Sie unterdrücken auch die Aktivität der Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6. Die Methylierung von p15INK4b und p16INK4a führt zu Gen-silencing. Wie dies zur Pathogenese beiträgt ist ungeklärt, aber es wirkt sich wahrscheinlich auf die G1/S-Transition.

Histon-Modifikation: Die Gene KDM6A, MLL und HOXA9 sind an der **Histon-Modifikation** beteiligt und deregulieren auch MM. Bisher ist aber nicht sicher in wie weit dies die Tumorphathogenese antreibt. (Prideaux, Conway O'Brien et al. 2014)

microRNA Änderungen: microRNA Änderungen die die Translation der Ziel-Gene beeinflussen, werden ebenfalls bei MM beobachtet. Lionetti et al. berichten von verschiedenen Änderungen in der miRNA, die bei unterschiedliche Typen von MM-Tumoren, bei der Tumor-Suppression und bei onkogenetischen Signalwegen beteiligt sind (Lionetti, Agnelli et al. 2012). Einige von ihnen sind sowohl bei MGUS wie auch bei MM hochreguliert (miR-181a, der onkogenen cluster miR-106b-25 und miR-21), während andere nur bei MM hochreguliert sind (miR-32 und miR-17-92). miR-15a und miR-16-1 treten häufig bei Deletion bei MM auf. Wong et al. beschreiben, dass DNA-Methylierung und miRNA (miR-34a, miR-34b / c, miR-194-2-192, miR-203 beschreiben, miR -124-1) bei MM in Bezug auf Gen-silencing von Tumorsuppressor-Genen von Bedeutung ist (Wong, Huang et al. 2012).

3.5. SNPs

Genetische Studien haben die drei Chromosomen-Regionen 2p, 3p und 7p identifiziert. Die drei Genpaare DNMT3A und DTNB (auf 2p), ULK4 und TRAK1 (auf 3p), DNAH11 und CDCA7L (auf 7p), die in diesen Regionen gefunden wurden, tragen zu einem moderat erhöhten MM-Risiko bei. Die Funktionen dieser Gene sind nicht bekannt, einschließlich der Art und Weise wie sie das MM-Risiko erhöhen. (Prideaux, Conway O'Brien et al. 2014)

Vangsted et al. konzentrierten sich in ihrem Review auf Veränderungen (insbesondere SNPs) bei Genen (die Enzyme kodieren), die bei Entgiftungsprozessen, DNA-Reparatur, Zellzyklus und bei der

Immunfunktion beteiligt sind (Vangsted, Klausen et al. 2012). Vangsted et al. berichten über Assoziationen bei Veränderungen in CYP-Genen und dem MM-Risiko: Bei Kaukasieren waren DNA-Veränderungen von CYP1A1 und CYP2E1 nicht mit MM assoziiert, während bei Koreanern Veränderungen von CYP1A mit einem geringeren MM-Risiko assoziiert war. CYP1B1 (rs1056836) war durch erhöhte Enzymaktivität und Akkumulierung von toxischen Bindungen mit einem erhöhten MM-Risiko assoziiert. DNA-Veränderungen von GSTM1, GSTP1, NQO1 und MPO waren nicht mit MM assoziiert. Andere SNPs, die in Phase 1 oder 2 des Entgiftungsprozess beteiligt sind, waren nicht mit MM assoziiert. Außerdem waren folgende Gen-Polymorphismen, die an DNA-Reparaturen beteiligt sind mit einem höheren MM-Risiko assoziiert: XRCC4 (rs963248), XRCC5 (rs1051685) und CASP9 (rs7516435). Mit einem reduzierten MM-Risiko assoziiert waren: LIG4, BAX (rs1042265) und RIPK1 (rs9391981 (RIPK1)).

In Bezug auf beteiligte Gene in Folat- und Methioninstoffwechsel wurden MTHFR Gen-Variationen untersucht. Sergentanis et al. verglichen mehrere Meta-Analysen und kamen zu dem Schluss, dass SNP MTHFR 677C> T bei Kaukasieren mit einem erhöhten MM-Risiko assoziiert ist (Sergentanis, Zagouri et al. 2015). Dies entspricht auch den Ergebnissen der Meta-Analyse von Xie et al (Xie, Liu et al. 2015): Kaukasier haben ein erhöhtes MM-Risiko in drei genetischen Modellen des SNP MTHFR 677C (dominantes Modell: OR=1,54; 95%CI=1,14-2,08; homozygotes Modell: OR=1.64; 95%CI=1,02-2,62; heterozygotes Modell: OR=1,50; 95% CI=1,10-2,06). Nur für das rezessive Modell ergab sich kein signifikant erhöhtes MM-Risiko. Des Weiteren fanden die Autoren einen Zusammenhang zwischen MTHFR 677C und dem MM-Risiko für Asiaten. Zwei aktuelle Meta-Analysen untersuchten MTHFR A1298C SNP in Bezug auf die Anfälligkeit für MM und fand keinen Zusammenhang (Ma, Ruan et al. 2015, Zhu, Liu et al. 2016). Ma et al. fanden keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen MTHFR A1298C und MM unter allen vier genetischen Modelle (AC vs AA, CC vs AA, rezessiv, dominant). Es wurde auch die Assoziation zwischen MTHFR 677C und MM untersucht. Im Gegensatz zu den zuvor erwähnten Resultaten fanden sich keine signifikanten Assoziationen unter allen vier genetischen Modellen. Beide SNPs waren nicht signifikant mit MM assoziiert, sowohl bei Asiaten als auch bei Kaukasieren. Zhu et al. fand ebenfalls keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen MTHFR A1298C und MM bei Asiaten und Kaukasieren. Die Meta-Analysen beruhen jedoch auf Studien mit kleiner Stichprobenzahl. Daher sind weitere Untersuchungen erforderlich.

Eine Meta-Analyse von Weinhold et al. lieferte Erkenntnisse über die Rolle von SNPs in chromosomalen Translokationen (Weinhold, Johnson et al. 2013). Es zeigte sich eine Assoziation zwischen dem CCND1 c.870G> A-Polymorphismus und dem Risiko der MM-Translokation (11; 14) (OR=1,82; 95%CI=1,52-2,19). Hierbei wurden allerdings nur zwei Studien eingeschlossen.

Vangsted et al. führten in Ihrem Bericht eine Meta-Analyse der SNPs IL6-174C> G und TNFA-308A> G durch, die keine Assoziation zwischen den beiden SNPs MM ergaben (Vangsted, Klausen et al. 2012). Sie untersuchten auch andere SNPs (außer IL-6 und TNF α) in Genen, die ebenfalls bei der Regulation von entzündlichen Zytokinen beteiligt sind. Einige der Studien berichten eine Assoziation von SNPs in diesen Genen: NFKB1A, IL1B, IL4R, IL6R, CD4, HGF, SERPINE1, CCR7, RIPK1, LAG, CASP9 und BAX. Hier fehlen allerdings noch weitere Studien, um die Ergebnisse zu überprüfen. Liu et al. fanden in ihrer Meta-Analyse keine Assoziation zwischen SNP IL6-174C> G und MM (Liu, Song et al. 2012). Auch die Meta-Analyse von Ziakas et al. mit IL-6-Polymorphismen ergab kein Risiko für hämatologische Malignität (Ziakas, Karsaliakos et al. 2013). Ziakas et al. berichteten jedoch über drei SNPs: rs2229238 scheint protektiv für MM (OR=0,51; 95%CI=0,26-0,95), während die anderen beiden mit einem

höhten Risiko für MM verbunden sind - rs11744523 (OR=2,19; 95%CI=1,19-4,03) und rs6684439 (OR=1,68; 95%CI=1,04-2,70).

Die Meta-Analyse von Li et al. ergibt analog zu Vangsted et al. keine signifikanten Assoziationen zwischen den SNPs TNFA-308A> G bzw. TNFA-238A> G und MM (Vangsted, Klausen et al. 2012, Li, Wang et al. 2013).

Diese Ergebnisse unterstützen die Theorie, dass die entzündlichen Veränderungen, die in MM auftreten, eher sekundär auftreten und Grund anderer Veränderungen auf molekularer Ebene in den Tumorzellen sind.

4. Krankheiten als Risikofaktoren

Diverse Krankheiten wurden bzgl. ihres MM-Risikos untersucht. Ein Großteil der in diesem Kapitel beschriebenen Ergebnisse basiert auf den folgenden drei registerbasierten Studien.

Eine registerbasierte Fall-Kontroll-Studie aus den USA untersuchte den Zusammenhang zwischen Autoimmunerkrankungen und lymphatischen Erkrankungen bei 44.350 Patienten (darunter 9.474 MM-Patienten) und 122.531 Kontrollen (Anderson, Gadalla et al. 2009). MGUS wurde in dieser Studie nicht untersucht. Vorteile dieser Studie sind, dass sie eine große Anzahl Patienten einschließt und populationsbezogen ist. Die Studie hat allerdings auch einige Limitationen. Die Studie beschränkt sich auf Patienten ab 67 Jahren. Es ist möglich, dass es zu Missklassifikationen der Krankheiten gekommen ist, da diese aus Krankenkassendaten und nicht aus Krankenhausdaten extrahiert wurden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die untersuchten Autoimmunkrankheiten erst nach Diagnose von MM aufkamen. Aus diesem Grund machten die Autoren eine zweite Analyse, wobei nur Autoimmunkrankheiten eingeschlossen wurden, die mindestens 5 Jahr vor MM-Diagnose bestanden. Laut der Autoren veränderte dies die Ergebnisse nicht. Zahlen dazu werden allerdings nicht angegeben.

Eine schwedische, registerbasierte Studie verlinkte die Daten des Swedish Hospital Discharge Register mit den Daten des schwedischen Krebsregisters, um den Effekt von 33 verschiedenen Autoimmunerkrankungen auf MM-Inzidenz und –Mortalität zu untersuchen (Hemminki, Liu et al. 2012). MGUS wurde in dieser Studie nicht untersucht. Die mittlere Follow-up-Dauer wird nicht erwähnt. Follow-up fand statt zwischen 1964-1990, und zwischen 1991 und 2008. Die Autoren berichten, dass die generelle MM-Inzidenz und MM-Mortalität in der späteren Follow-up Periode (1991-2008) bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen vergleichbar mit der Allgemeinbevölkerung waren. Die Analysen wurden adjustiert für Übergewicht, Rauchen, chronische obstruktive Lungenerkrankung und Alkoholkonsum.

Eine schwedische registerbasierte Fall-Kontroll-Studie mit 19.112 MM-Patienten, 5.403 MGUS-Patienten, 96.617 gematchten Kontrollen, und 262.931 Verwandte ersten Grades (Eltern, Geschwister, eigene Kinder) untersuchte den Zusammenhang mit Erkrankungen des Immunsystems und MM bzw. MGUS (Lindqvist, Goldin et al. 2011). Für diese Studie wurden nur Erkrankungen des Immunsystems eingeschlossen, die mindestens 1 Jahr vor MM-Diagnose diagnostiziert wurden.

4.1. Autoimmunerkrankungen

- **Die Übersichtsarbeit des NLGA sieht wenig belastbare Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Autoimmunerkrankungen und MM. Bei den Studien, die einen Zusammenhang fanden, könnte der Zusammenhang auf multiples statistisches Testen zurückzuführen sein, da einige Studien eine Vielzahl von Autoimmunerkrankungen testeten. Außerdem wäre es möglich, dass MM bereits zum Zeitpunkt der Diagnose der Autoimmunerkrankung unbemerkt vorlag. Studien zum Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus Typ 2 und MM wurden nicht diskutiert. (Hoopmann, Ohlendorf et al. 2009)**
- **Im Review von Sergeantanis et al. findet sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang für primäres Sjögren-Syndrom, rheumatoide Arthritis, Psoriasis und Polymyositis / Dermatomyositis, Diabetes mellitus Typ 2 und MM. Für Lupus erythematodes findet sich**

ein möglicher Zusammenhang, für perniziöse Anämie und Spondylitis ankylosans ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit MM (Sergentanis, Zagouri et al. 2015).

- *In der aktuellen Literatur* wird das MM- und MGUS Risiko von diversen Autoimmunerkrankungen diskutiert. Kein Zusammenhang stellte sich in diesen heraus für Lupus erythematoses und Polymyositis / Dermatomyositis. Unklar war der Zusammenhang für Perniziöse Anämie, Spondylitis ankylosans, rheumatoide Arthritis, systemische Sklerose, Psoriasis, Sjögren-Syndrom und Diabetes mellitus Typ 2.
- → Vermutlich gibt es keinen Zusammenhang zwischen Polymyositis / Dermatomyositis, und MM. Ob es eine Assoziation zwischen perniziöser Anämie, Spondylitis ankylosans, rheumatoider Arthritis, systemischer Sklerose, Psoriasis, Sjögren-Syndrom, Diabetes mellitus Typ 2 und MM gibt, bleibt unklar.

4.1.1. Perniziöse Anämie

Registerbasierte Studien

Eine schwedische Studie verlinkte die Daten des Swedish Hospital Discharge Register mit den Daten des schwedischen Krebsregisters, um den Effekt von 33 verschiedenen Autoimmunerkrankungen auf MM-Inzidenz und –Mortalität zu untersuchen (Hemminki, Liu et al. 2012). MGUS wurde in dieser Studie nicht untersucht. Für perniziöse Anämie zeigte sich in dieser Studie keine erhöhte MM-Inzidenz oder –Mortalität.

Fall-Kontroll-Studien

Eine große registerbasierte Fall-Kontroll-Studie aus den USA untersuchte den Zusammenhang zwischen Autoimmunerkrankungen und lymphatischen Erkrankungen bei 44.350 Patienten (darunter 9.474 MM-Patienten) und 122.531 Kontrollen (Anderson, Gadalla et al. 2009). MGUS wurde in dieser Studie nicht untersucht. Von den MM-Fällen hatten 222 Personen eine perniziöse Anämie unter den Kontrollen waren es 1.935 Personen; dies resultierte nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Studienjahr, Ethnie (weiß oder schwarz), Anzahl der Arztkonsultationen (Proxy für Inanspruchnahme medizinischer Gesundheitsfürsorge) in eine OR von 1,5 (95%CI=1,3-1,7). Zur Berücksichtigung des multiplen statistischen Testens wurde eine Bonferroni-Korrektur verwendet.

Eine schwedische registerbasierte Fall-Kontroll-Studie mit 19.112 MM-Patienten, 5.403 MGUS-Patienten, 96.617 gematchten Kontrollen, und 262.931 Verwandte ersten Grades (Eltern, Geschwister, eigene Kinder) untersuchte den Zusammenhang mit Erkrankungen des Immunsystems (Lindqvist, Goldin et al. 2011). Perniziöse Anämie war hier nicht mit MM, dafür aber mit MGUS assoziiert (OR=1,8; 95%CI=1,1-3,1).

4.1.2. Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew)

Registerbasierte Studien

Die bereits bei perniziöser Anämie beschriebene schwedische registerbasierte Studie fand einen Zusammenhang zwischen Spondylitis ankylosans und MM-Inzidenz (SIR=2,02; 95%CI=1,15-3,28), aber nicht für MM-Mortalität (HR=0,60; 95%CI=0,22-1,59) (Hemminki, Liu et al. 2012).

Fall-Kontroll-Studien

Die ebenfalls in 4.1.1 zitierte registerbasierte Fall-Kontroll-Studie aus den USA untersuchte unter anderem auch, ob MM mit Spondylitis ankylosans assoziiert war (Anderson, Gadalla et al. 2009). Spondylitis ankylosans war unter den 122.531 Kontrollen und 9.474 MM-Fällen relativ selten mit 128 bzw. 10 Fällen und nicht mit MM assoziiert.

Auch die registerbasierte Fall-Kontroll-Studie aus Schweden fand keinen Zusammenhang zwischen Spondylitis ankylosans und MM (Lindqvist, Goldin et al. 2011). Allerdings war MGUS mit Spondylitis ankylosans assoziiert (OR=2,7; 95%CI=1,4-5,2).

4.1.3. Lupus erythematodes**Registerbasierte Studien**

Die in 4.1.1 beschriebene schwedische registerbasierte Studie fand keinen Zusammenhang zwischen Lupus erythematodes und MM (Hemminki, Liu et al. 2012).

Fall-Kontroll-Studien

In der in 4.1.1 zitierten registerbasierten Fall-Kontroll-Studie aus den USA (Anderson, Gadalla et al. 2009) trat Lupus erythematodes unter den 122.531 Kontrollen und 9.474 MM-Fällen 285- bzw. 18-mal auf und war nicht mit MM assoziiert.

Auch die zitierte registerbasierte Fall-Kontroll-Studie aus Schweden fand keinen Zusammenhang zwischen Lupus erythematodes und MM, und auch nicht mit MGUS (Lindqvist, Goldin et al. 2011).

Kohortenstudien

Eine internationale Kohortenstudie mit 16.409 Lupus erythematodes-Patienten (darunter 644 mit Krebserkrankungen) fand ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Lupus erythematodes und MM (Bernatsky, Ramsey-Goldman et al. 2013). Allerdings gab es insgesamt 10 MM-Fälle, wobei 5,3 erwartet worden wären (SIR=1,88; 95%CI=0,90-3,46).

4.1.4. Rheumatoide Arthritis**Registerbasierte Studien**

In der bereits beschriebenen registerbasierten Studie aus Schweden (4.1.1) fand sich kein Zusammenhang zwischen rheumatoider Arthritis und MM (Hemminki, Liu et al. 2012).

Fall-Kontroll-Studien

Die beiden Fall-Kontroll-Studien zu Autoimmunerkrankungen und MM/MGUS (4.1.1) ergaben widersprüchliche Ergebnisse: Keinen Zusammenhang ergab die Studie aus den USA (Anderson, Gadalla et al. 2009). Rheumatoide Arthritis trat unter den 122.531 Kontrollen und 9.474 MM-Fällen 3.289 bzw. 263 mal auf. In der Studie aus Schweden zeigte sich hingegen ein inverser Zusammenhang zwischen rheumatoider Arthritis und MM (OR=0,8; 95%CI=0,6-0,9), für MGUS stellte rheumatoide Arthritis einen Risikofaktor dar (OR=2,2; 95%CI=1,7-2,7) (Lindqvist, Goldin et al. 2011).

4.1.5. Polymyalgia rheumatica

Registerbasierte Studien

Die schwedische registerbasierte Studie (vgl. 4.1.1) fand keinen Zusammenhang zwischen Polymyalgia rheumatica und MM (Hemminki, Liu et al. 2012).

Fall-Kontroll-Studien

In dem beiden Fall-Kontroll-Studien zu Polymyalgia rheumatica und MM/MGUS (vgl. 4.1.1) zeigte sich in der US-amerikanischen Studie wiederum kein Zusammenhang bei 1.244 Personen mit Polymyalgia rheumatica in der Kontrollgruppe und 99 in der Fallgruppe (Anderson, Gadalla et al. 2009). Die zitierte registerbasierte Studie aus Schweden fand einen Zusammenhang zwischen Polymyalgia rheumatica und MM (OR=1,9; 95%CI=1,4-2,6) sowie MGUS (OR=2,9; 95%CI=2,1-4,1) (Lindqvist, Goldin et al. 2011).

4.1.6. Polymyositis / Dermatomyositis

Registerbasierte Studien

Auch für Polymyositis / Dermatomyositis fand die schwedische registerbasierte Studie (vgl. 4.1.1) keinen Zusammenhang mit MM (Hemminki, Liu et al. 2012).

Fall-Kontroll-Studien

In beiden Fall-Kontroll-Studien (vgl. 4.1.1) ergab sich kein Zusammenhang zwischen Polymyositis / Dermatomyositis und MM/MGUS (Lindqvist, Goldin et al. 2011). In der Studie aus den USA trat unter den 122.531 Kontrollen und 9.474 MM-Fällen 128- bzw. 7-mal auf (Anderson, Gadalla et al. 2009), was möglicher Weise die statistische Aussagekraft der Studie eingeschränkt hat.

4.1.7. Systemische Sklerose

Registerbasierte Studien

Für die systemische Sklerose fand sich in der einzigen registerbasierten Studie aus Schweden (vgl. 4.1.1) ein Zusammenhang mit der MM- Inzidenz (SIR=2,63; 95%CI=1,58-4,11), jedoch nicht mit der Mortalität (HR=0,92; 95%CI=0,53-1,60) (Hemminki, Liu et al. 2012).

Fall-Kontroll-Studien

Die in Kapitel 4.1.1 beschriebenen Fall-Kontroll-Studien fanden keinen Zusammenhang zwischen systemischer Sklerose und MM (Anderson, Gadalla et al. 2009, Lindqvist, Goldin et al. 2011). In der US-amerikanischen Studie von Anderson et al. trat systemische Sklerose bei den Kontrollen nur 79-mal und bei den Fällen nur 8-mal auf, so dass die geringe statistische Aussagekraft bei der Bewertung zu berücksichtigen ist. In der schwedischen Studie von Lindqvist et al. war MGUS mit systemischer Sklerose assoziiert (OR=6,9; 95%CI=2,0-23,6). Die Berechnungen basierten auf sehr kleinen Fallzahlen (7 MGUS Patienten und 4 Kontrollen).

4.1.8. Psoriasis

Fallserien

Fallserien wurden per se nicht in diese Arbeit aufgenommen. Da es sich hier jedoch um neue Ergebnisse speziell zu Risikofaktoren für MGUS handelt, wozu es sonst sehr wenig Studien gibt, soll eine aktuelle italienische Fallserie erwähnt werden. Sie untersuchte die MGUS-Prävalenz bei 300 Psoriasis-Patienten, die mit TNF-alpha-Inhibitoren behandelt wurden (Prignano, Pescitelli et al. 2012). Acht Patienten entwickeln MGUS, im Median nach einem Jahr, fünf waren jünger als 50 Jahre. Bei allen acht Patienten wurde die Behandlung mit TNF-alpha-Inhibitoren abgebrochen. Daraufhin verschlechterte sich die Psoriasis bei allen, die MGUS verringerte sich jedoch auch bei allen.

Registerbasierte Studien

Die schwedische registerbasierte Studie (vgl. 4.1.1) fand keinen Zusammenhang zwischen Psoriasis und MM (Hemminki, Liu et al. 2012).

Fall-Kontroll-Studien

Die beiden in Kapitel 4.1.1 zitierten Fall-Kontroll-Studien aus den USA und Schweden fanden keinen Zusammenhang zwischen Psoriasis und MM (Anderson, Gadalla et al. 2009, Lindqvist, Goldin et al. 2011) bei relativ großen Fallzahlen (1.513 Kontrollen mit Psoriasis und 113 Fälle mit Psoriasis) in der US-amerikanischen Studie.

Kohortenstudien

Eine italienische retrospektive Kohortenstudie untersuchte die MGUS-Prävalenz bei Psoriasis-Patienten, die mit TNF-alpha-Inhibitoren behandelt wurden. Von den 191 Psoriasis-Patienten entwickelten 3 MGUS (Conti, Esposito et al. 2014). Bei den Fällen handelte es sich um drei Männer über 50 Jahre, die durchschnittlich seit 78 Monaten mit TNF-alpha-Inhibitoren behandelt wurden. Die MGUS-Inzidenz wurde von den Autoren als nicht erhöht eingeschätzt. Die Behandlung wurde fortgeführt. Es kam bei keinem Patienten zu einem MM.

Eine französische retrospektive Kohortenstudie untersuchte das MGUS-Risiko von 443 Psoriasis-Patienten, die mit Biologika (im Schnitt 19,7 Monate) behandelt wurden (Liegeon, Mahe et al. 2016). Die MGUS-Inzidenz wurde auch hier als nicht erhöht eingeschätzt (3 der 443 Patienten entwickelten MGUS). Kontrolliert wurde die Analyse für Alter, Geschlecht, berufliche Exposition gegenüber Toxinen (nicht weiter spezifiziert), Rauchen, Alkoholkonsum, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes und Dauer der Psoriasis-Progression.

4.1.9. Sjögren-Syndrom

Fall-Kontroll-Studien

Beide bereits in Kapitel 4.1.1 beschriebenen Fall-Kontroll-Studien zeigten keinen Zusammenhang zwischen dem Sjögren-Syndrom und MM (Anderson, Gadalla et al. 2009, Lindqvist, Goldin et al. 2011). In Bezug auf MGUS war das Risiko in der schwedische Studie statistisch signifikant erhöht (OR=4,5; 95%CI=2,2-9,6) (Lindqvist, Goldin et al. 2011).

Kohortenstudien

Im Gegensatz zu den Fall-Kontroll-Studien fand sich in allen drei neuen Kohortenstudien zum Zusammenhang zwischen Sjögren Syndrom und der Inzidenz des MM ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko, bei allerdings sehr geringen inzidenten Fällen:

Eine Kohortenstudie aus Taiwan fand einen Zusammenhang zwischen primärem Sjögren-Syndrom und MM, allerdings nur bei Frauen (SIR=6,1; 95%CI=2,0-14,2; 5 beobachtete MM-Fälle bei 0,8 erwarteten MM-Fällen) (Weng, Huang et al. 2012). Die Studie erfasste die Krebsinzidenz von insgesamt 7.852 Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom.

Eine chinesische Kohortenstudie rekrutierte von 1990-2005 1.320 Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom des Peking Union Medical College Hospitals (Zhang, Feng et al. 2010). Es wurden 2 MM-Fälle beobachtet, wobei nur 0,5 erwartet wurden (SIR=37,9; 95%CI=4,58-136,7).

Eine prospektive Kohortenstudie mit 352 Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom aus Frankreich untersuchte die Inzidenz nicht von MGUS, aber ganz generell von monoklonaler Gammopathie (MG), Lymphomen und MM (Tomi, Belkhir et al. 2015). 7,4% (n=26) der Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom entwickelten eine MG, im Vergleich zu 3% in der generellen Bevölkerung. Die 26 Patienten mit MG gliederten sich in folgende MG-Isotypen: IgGk bei 8 Patienten (31%), IgGl bei 6 Patienten (23%), IgMk bei 4 Patienten (15%), IgMI bei 3 Patienten (12%), IgAk bei einem Patienten (4%), und biklonale Gammopathie bei 4 Patienten (15%). Unter den 26 Patienten mit MG waren 88% Frauen. Zum Zeitpunkt der MG-Diagnose waren die Patienten 62,7 Jahre (Median) alt (interquartile range [IQR] 50,3-69,1 Jahre) und bereits seit 7,8 Jahren (Median) am primären Sjögren-Syndrom erkrankt (IQR=3,6-12,8 Jahre). Eine höhere Krankheitsaktivität des primären Sjögren-Syndroms, so wie ein niedriges C4-Level waren mit MG assoziiert. Nach 6,3 Jahren (Median) Follow-up (IQR=3,1-9,5 Jahre) hatten 6 der 26 MG-Patienten ein MM entwickelt, während in der Gruppe der Patienten ohne MG kein Patient an MM erkrankte. Risikoschätzer wurden hierbei nicht angegeben.

4.1.10. Diabetes mellitus

Fall-Kontroll-Studien

Die in 4.1.1 bereits zitierte registerbasierte Fall-Kontroll-Studie aus Schweden konnte den Zusammenhang zwischen MM bzw. MGUS mit Diabetes mellitus Typ 1 (DM 1) nicht berechnen, da insgesamt nur ein MM-Patient und fünf MGUS-Kontrollen an Typ 1 Diabetes erkrankt waren (Lindqvist, Goldin et al. 2011).

Eine Fall-Kontroll-Studie untersuchte 1420 MM-Fälle und 1858 Kontrollen bzgl. Diabetes mellitus Typ 2 (DM 2). Bestimmte genetische Marker von DM 2 waren mit MM assoziiert, dabei unterschieden sich Männer und Frauen (Rios, Lupianez et al. 2015). Leider kann diese Studie nicht genauer beschrieben werden, da nur die Zusammenfassung vorliegt.

Eine eingebettete Fall-Kontroll-Studie aus den USA mit 2.363 MGUS-Patienten und 9.193 gematchten Kontrollen fand einen Zusammenhang zwischen DM 2 und MGUS (OR=1,30 (95%CI=1,13-1,50) (Boursi, Weiss et al. 2016). Als die Analyse jedoch für die Anzahl der Bluttests vor dem Zeitpunkt der MGUS-Diagnose adjustiert wurde, war der Zusammenhang geringer und nicht mehr statistisch

signifikant (OR=1,08; 95%CI=0,93–1,25,). Die Autoren gehen davon aus, dass der Zusammenhang zwischen DM 2 und MGUS durch einen Detektions-Bias erklärt werden könnte. Das heißt, dass bei Personen mit Adipositas womöglich generell mehr Labortests und Blutuntersuchungen durchgeführt werden, somit werden auch Fälle von MGUS früher erkannt als bei Personen, die nicht an DM 2 erkrankt sind.

Eine US-amerikanische Fall-Kontroll-Studie mit 4.501.578 Veteranen, die in einem Veterans Affairs Hospital behandelt wurden, untersuchte die Krebsinzidenz bei Diabetikern mit DM 2 (n=594.815) und Nicht-Diabetikern (n= 3.906.763) (Atchison, Gridley et al. 2011). Unter den Diabetikern erkrankten 734, bei den Nicht-Diabetikern 3.907 Personen an MM, dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant (RR=0,98; 95%CI=0,91-1,07).

Kohortenstudien

Das internationale Metabolic syndrome and Cancer project (Me-Can) beinhaltet Kohorten aus Norwegen, Österreich und Schweden (N=549.944) (Stocks, Rapp et al. 2009). Durchschnittliches Alter war 44,8 Jahre und durchschnittliche Follow-up Zeit 10,4 Jahre. Die Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen Blut-Glukoselevel und Krebsinzidenz. Bei einem hohen Blut-Glukoselevel kann es sich um eine Vorstufe von DM 2 handeln. Insgesamt wurden 400 MM-Fälle beobachtet. Das Risiko an MM zu erkranken, war für die Männer, aber nicht für Frauen, im obersten Glukose-Quintil erhöht (RR=1,59; 95%CI=1,13–2,23). In einer anderen Studie, untersuchte das internationale Me-Can-Projekt Metabolismus und Krebsrisiko von 578.000 Erwachsenen aus 7 Kohorten (Nagel, Stocks et al. 2012). Jeder Studienteilnehmer wurde mindestens einmal im Laufe der Studie körperlich untersucht zur Bestimmung von Gewicht, Größe und Glukosekonzentration im Blut. Die Studie fand ebenfalls ein erhöhtes MM-Risiko für Männer, aber nicht für Frauen, mit erhöhter Glukosekonzentration im Blut ($p_{\text{trend}}=0,019$). Die Autoren folgern, dass metabolische Faktoren das Krebsrisiko bei Männern und Frauen unterschiedlich beeinflussen.

Tabelle 3: Zusammenhang zwischen Autoimmunerkrankungen und MM bzw. MGUS

	(Atchison, Gridley et al. 2011)	(Boursi, Weiss et al. 2016)	Anderson, Gadalla et al. 2009	Lindqvist, Goldin et al. 2011	Goldin et al. 2011	Hemmi, Liu et al. 2012	Bernatsky, Ramsey-Goldman et al. 2013	Conti, Esposito et al. 2014	Prignano, Pecitelli et al. 2012	Wenig, Huang et al. 2012	Tomi, Belkhir et al. 2015	Zhang, Feng et al. 2010
Studienart	Fall-Kontroll-Studie	Fall-Kontroll-Studie	Fall-Kontroll-Studie	Fall-Kontroll-Studie	Fall-Kontroll-Studie	Regi-ster-basierte Studie	Kohorten-studie	Kohorten-studie	Fallserie	Kohor-ten-studie	Kohor-ten-studie	Kohor-ten-studie
Statistische Auswertung	RR für erhöhte MM-Inzidenz	OR für erhöhte MGUS-Inzidenz	OR für erhöhte MM-Inzidenz	OR für erhöhte MM-Inzidenz	OR für erhöhte MGUS-Inzidenz	SIR für erhöhte MM-Inzidenz	SIR für erhöhte MM-Inzidenz	Anzahl der MGUS-Fälle berichtet	Anzahl der MM-Fälle berichtet	SIR für erhöhte MM-Inzidenz	Beobachtete / erwartete MM-Fälle	Beobachtete / erwartete MM-Fälle
Diabetes mellitus Typ 2	nein	nein		<i>n.b.</i>	<i>n.b.</i>							
Lupus erythematoses			nein	nein	nein	nein	nein					
Pernizöse Anämie			ja	nein	ja							
Polymyalgia rheumatica			nein	ja	ja	nein						
Polymyositis / Dermatomyositis			nein	nein	nein	nein						
Psoriasis			nein	nein	nein	nein		nein ²	ja ³			
Rheumatoide Arthritis			nein	protekt.	ja	nein						
Sjögren-Syndrom			nein	nein	ja					ja ⁴	ja ⁵	
Spondylitis ankylosans			nein	nein	ja	ja						
Systemische Sklerose			nein	nein	ja	nein ¹						

n.b. nicht berechenbar, da zu wenig Fallzahlen; ¹MM-Inzidenz nicht erhöht, aber MM-Mortalität erhöht; ²nicht erhöht eingeschätzt, es wurden nur MM-Fallzahlen angegeben, Probanden waren Psoriasis-Patienten, die TNF-alpha-Inhibitoren einnahmen; ³erhöht eingeschätzt, es wurden nur MM-Fallzahlen angegeben, Probanden waren Psoriasis-Patienten, die TNF-alpha-Inhibitoren einnahmen; ⁴nur bei Frauen; ⁵deutlich mehr Fälle unter den Frauen

4.2. Viruserkrankungen

- **Die Übersichtsarbeit des NLGA** fand gut belegte Zusammenhänge für Hepatitis C sowie HIV und MM. Widersprüchlich waren die Ergebnisse zu Herpes zoster und MM. (Hoopmann, Ohlendorf et al. 2009)
- **Im Review von Sergeantanis et al.** ergab sich kein Zusammenhang zwischen Hepatitis C und MM. Andere Viruserkrankungen wurden nicht untersucht (Sergeantanis, Zagouri et al. 2015).
- **In der aktuellen Literatur** wird das MM- und MGUS-Risiko nach diversen Viruserkrankungen diskutiert. Hierbei zeigte sich im Gegensatz zur Übersichtsarbeit des NLGA ein deutlicher Zusammenhang für Herpes zoster und MM sowie MGUS, während sich in diesen Studien für Hepatitis C kein Zusammenhang mit MM oder MGUS zeigt. Für HIV gibt es wenig Hinweise für einen Zusammenhang mit MM oder MGUS.
- **→ Es ist unklar ob Viruserkrankungen mit MM assoziiert sind. Weitere Studien müssten darauf achten, dass die Viruserkrankung bereits einige Zeit vor der MM-Diagnose vorliegen muss, um für die MM-Entstehung relevant sein zu können.**

Tabelle 4 am Ende des Kapitels 4.2 gibt eine Übersicht über die in den Berichten des NLGA und Sergeantanis noch nicht aufgeführten Studien zum Zusammenhang zwischen Viruserkrankungen und MM sowie MGUS.

4.2.1. HIV

Registerbasierte Studien

Für den Zusammenhang zwischen Viruserkrankungen und MM liegt eine registerbasierte Studie aus Taiwan vor, die die Krebsinzidenz für 15.269 HIV-Patienten untersuchte. Es wurden 9 MM-Fälle beobachtet (7 Männer, 2 Frauen) (Chen, Jen et al. 2014). Daraus berechnete sich eine statistisch signifikant erhöhte SIR (SIR=8,19; 95%CI=3,75-15,56).

Fall-Kontroll-Studien

Die bereits in Kapitel 4.1.1 zitierte registerbasierte Fall-Kontroll-Studie aus Schweden konnte den Zusammenhang zwischen MM bzw. MGUS und HIV nicht berechnen, da insgesamt nur ein MM-Patient und eine MGUS-Kontrolle an HIV erkrankt waren (Lindqvist, Goldin et al. 2011).

4.2.2. Herpes zoster

Fall-Kontroll-Studien

Die in Kapitel 4.1.1 erwähnte Fall-Kontroll-Studie aus Schweden fand einen Zusammenhang zwischen Herpes zoster mit MM (OR=1,4; 95%CI=1,02-1,8) sowie mit MGUS (OR=1,6; 95%CI=1,03-2,5) (Lindqvist, Goldin et al. 2011).

Eine populationsbezogene Fall-Kontroll-Studie mit Daten des U.S. Surveillance Epidemiology and End Results-Medicare (SEER) kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Herpes zoster mit MM assoziiert ist (OR=1,39; 95%CI=1,29-1,49) (McShane, Murray et al. 2014). Die Analysen wurden für die Zeitspanne zwischen Herpes zoster-Diagnose und MM-Diagnose stratifiziert. Der Zusammenhang blieb auch für

die unterschiedlich langen Latenzzeiten bestehen. Somit konnte ausgeschlossen werden, dass MM bereits vorlag, als Herpes zoster diagnostiziert wurde. Die Autoren schließen, dass Herpes zoster entweder tatsächlich das Risiko für MM erhöht, oder dass Herpes zoster die Folge einer Immunstörung ist, die bereits viele Jahre vor der MM-Diagnose vorliegt.

Kohortenstudien

Eine taiwanesische retrospektive Kohortenstudie untersuchte die Krebsinzidenz bei 15.871 Herpes Zoster-Patienten, die bei Diagnose nicht an Krebs erkrankt waren (Wang, Liu et al. 2012). Elf Personen entwickelten ein MM, wobei 5,42 MM-Fälle erwartet wurden (SIR=2,03; 95%CI=1,01-3,63). Stratifiziert nach Geschlecht ergab sich nur für Frauen ein statistisch signifikanter Zusammenhang (SIR=2,97, 95% CI 1.19–6.12). Für die meisten anderen Krebserkrankungen ergab sich kein signifikanter Zusammenhang mit Herpes Zoster. Da die Autoren den Zusammenhang zwischen Herpes Zoster und über 20 verschiedenen Krebserkrankungen untersucht haben und nicht für multiples Testen adjustierten, weisen sie darauf hin, dass es sich bei den signifikanten Ergebnissen auch um statistische Zufallsbefunde handeln könnte.

4.2.3. Poliomyelitis

Zu Poliomyelitis als möglicher Risikofaktor für MM wurde keine neuere Literatur im Untersuchungszeitraum gefunden.

4.2.4. Hepatitis C

Fall-Kontroll-Studien

Die oben bereits zitierte registerbasierte Fall-Kontroll-Studie aus Schweden fand keinen Zusammenhang zwischen Hepatitis C und MM bzw. MGUS (Lindqvist, Goldin et al. 2011). Allerdings gab es unter den MM-Patienten nur 5, unter den MGUS-Patienten nur 2 Personen mit Hepatitis C.

Kohortenstudien

Keine der aktuell publizierten drei Kohortenstudien zum Thema Hepatitis C und MM/MGUS fand einen Zusammenhang. Hierunter eine japanische prospektive Kohortenstudie mit 20,360 Probanden (Abe, Inoue et al. 2015), eine italienische registerbasierte Studie fand keinen Zusammenhang zwischen Hepatitis C und MM-Mortalität (Montella, Malvezzi et al. 2013). Eine weitere ägyptische, krankenhausbasierte Studie untersuchte 200 Hepatitis-C-Patienten und 100 HCV-negative Kontrollen auf MGUS (Tawfik, El Deeb et al. 2013). Unter den Hepatitis-C-Patienten hatten 4 Personen MGUS, bei den Kontrollen keine. Es wurden keine weiteren statistischen Analysen durchgeführt.

Tabelle 4: Zusammenhang zwischen Viruserkrankungen und MM bzw. MGUS

	(Lindqvist, Goldin et al. 2011)		(Chen, Jen et al. 2014)	(Wang, Liu et al. 2012)	(McShane, Murray et al. 2014)	(Abe, Inoue et al. 2015)	(Montella, Malvezzi et al. 2013)	(Su, Yen et al. 2016)	(Sogaard, Farkas et al. 2015)
Studienart	Fall-Kontroll-Studie		Register-basierte Studie	Kohorten-studie	Fall-Kontroll-Studie	Kohorten-studie	Kohorten-studie	Fall-Kontroll-Studie	Kohorten-studie
Statistische Auswertung	OR für erhöhte MM-Inzidenz	OR für erhöhte MGUS-Inzidenz	SIR für erhöhte MM-Inzidenz	SIR für erhöhte MM-Inzidenz	OR für erhöhte MM-Inzidenz	HR für erhöhte MM-Inzidenz	SMR für MM-Mortalität	HR für erhöhte MM-Inzidenz	OR für erhöhte MM-Inzidenz
Hepatitis C	nein	nein							
Herpes zoster	ja	ja		ja ¹	ja	nein	nein		
HIV	n.b.	n.b.	ja						

n.b. nicht berechenbar, da zu wenig Fallzahlen; ¹nur bei Frauen

4.3. Sonstige Erkrankungen

- **Die Übersichtsarbeit des NLGA** berichtet, dass Meningitiden und Sepsis als Risikofaktoren diskutiert werden. Es sei jedoch unklar, ob „eine bereits lange Zeit vor einem manifesten Multiplen Myelom bestehende immunologische Störung zu den Infekten führt oder ob die Infekte selbst Trigger für das Multiple Myelom sind [...]. (Hoopmann, Ohlendorf et al. 2009)
- **Im Review von Sergentanis et al.** werden keine weiteren Erkrankungen als potentielle Risikofaktoren für MM diskutiert.
- **In der aktuellen Literatur** war Meningitis in mehreren Studien mit MM bzw. MGUS assoziiert. Die Autoren einer populationsbezogenen Studie aus Dänemark vermuten, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Meningitis-Diagnose bereits unbemerkt an MM erkrankt waren. Da rund 3% der Meningitis-Patienten in der Folge an MM erkranken, schlagen sie vor, Patienten mit Pneumokokken-Meningitis auf MM zu screenen. Eine Studie zu Sepsis fand eine Assoziation mit MM und MGUS. Ob ein Zusammenhang zwischen Tuberkulose und MM bzw. MGUS besteht ist unklar.
- **→ Ob Meningitis ein Risikofaktor für MM müssen weitere Studien klären. Allerdings müssten die zukünftigen Studien darauf achten, ob tatsächlich die Meningitis die MM begünstigt, oder ob MM selbst die Meningitis begünstigt.**

4.3.1. Sepsis

Zu Sepsis als möglicher Risikofaktor für MM wurde nur ein Artikel im Untersuchungszeitraum gefunden. Zwar wurden in der systematischen Literaturrecherche zunächst viele Treffer gefunden (n=220). Diese stellten sich dann aber als Publikationen heraus, die Sepsis als eine Begleiterscheinung von MM (nicht ein Risikofaktor) beschrieben. Eine schwedische registerbasierte Fall-Kontroll-Studie mit 19.112 MM-Patienten, 5.403 MGUS-Patienten, 96.617 gematchten Kontrollen, und 262.931 Verwandte ersten Grades (Eltern, Geschwister, eigene Kinder) stellte einen Zusammenhang zwischen Sepsis und MM (OR= 1,5; 95%CI=1,2-1,9) bzw. MGUS (OR=1,7; 95%CI=1,2-2,4) fest (Lindqvist, Goldin et al. 2011).

4.3.2. Pneumonie

Fall-Kontroll-Studien

Die beiden bereits beschriebenen Fall-Kontroll-Studien fanden einen Zusammenhang zwischen Pneumonien und MM sowie MGUS. In der schwedischen Studie betrug die OR für MM 1,5 (95%CI=1,4-1,7) für MGUS 1,6 (95%CI=1,4-1,8) (Lindqvist, Goldin et al. 2011). In der populationsbezogenen Fall-Kontroll-Studie mit Daten des U.S. Surveillance Epidemiology and End Results-Medicare (SEER) lag die OR bei 1,27 (95% CI=1,21-1,33) (McShane, Murray et al. 2014). Der Zusammenhang blieb bei Stratifizierung auch für unterschiedlich lange Latenzzeiten bestehen. Die Autoren schließen, dass Pneumonie entweder tatsächlich das Risiko für MM erhöht, oder dass Pneumonie die Folge einer Immunstörung ist, die bereits viele Jahre vor der klinischen Erstmanifestation des MM vorliegt.

Kohortenstudien

Die einzige Kohortenstudie zum Zusammenhang zwischen Pneumonien und MM kommt aus Dänemark und ergab ebenfalls einen Zusammenhang. Die populationsbezogene Kohortenstudie untersuchte die Krebsinzidenz bei 342.609 Personen, die aufgrund einer Pneumonie hospitalisiert wurden (Sogaard, Farkas et al. 2015). Es stellte sich ein erhöhtes Risiko für MM heraus (OR=1,86; 95%CI=1,68-2,06). Die Autoren stratifizierten ihre Analysen nach der Zeitspanne zwischen Pneumonie und MM-Diagnose. Der Zusammenhang zwischen Pneumonie und MM blieb für alle Strata bestehen. Jedoch schwächte sich der Effekt ab, umso länger die Zeitspanne zwischen Pneumonie und MM-Diagnose war.

4.3.3. Meningitis

Fall-Kontroll-Studien

Die in 4.1.1 beschriebene registerbasierte Fall-Kontroll-Studie aus Schweden fand einen Zusammenhang von Meningitis mit MM (OR=1,8; 95%CI=1,1-3,1) sowie mit MGUS (OR=2,1; 95%CI=1,1-3,8) (Lindqvist, Goldin et al. 2011).

Eine Fall-Kontroll-Studie aus den UK untersuchte das Krebsrisiko bei Personen mit invasiven Meningokokken-Erkrankungen (Goldacre, Wotton et al. 2009). Das Krebsrisiko für MM war erhöht (RR=7,1; 95%CI=2,6-15,4).

Kohortenstudien

Eine populationsbezogenen Kohortenstudie aus Dänemark mit 2.131 Patienten mit Pneumokokken-Meningitis und 8.524 Kontrollen untersuchte die Langzeitmortalität der Meningitis-Patienten (Roed, Engsig et al. 2010). Das 10-Jahres-Risiko an MM zu erkranken war wesentlich höher bei den Meningitis-Patienten (2,9%), als bei den Kontrollen (0,1%) (Mortality Rate Ratio (MRR)=20,71; 95%CI=7,81-54,90). Die Autoren vermuten, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Meningitis-Diagnose bereits unbemerkt an MM erkrankt waren. Da rund 3% der Meningitis-Patienten an MM erkranken, schlagen sie vor, Patienten mit Pneumokokken-Meningitis auf MM zu screenen.

4.3.4. Tuberkulose

Eine populationsbezogene Fall-Kontroll-Studie aus Taiwan untersuchte den Zusammenhang zwischen latenter TB-Infektion und Krebserkrankungen. 11.522 Patienten mit TB-Kontakt (Personen, die >8 Stunden Kontakt zu einem TB-Patienten) wurden eingeschlossen und mit 46.088 Kontrollen verglichen (Su, Yen et al. 2016). Die Krebsinzidenz unterschied sich nicht zwischen den Patienten mit TB-Kontakt und Personen ohne TB-Kontakt. Von den Patienten mit TB-Kontakt entwickelten 130 TB, davon 11 (8,46%) eine Krebserkrankung. Personen mit TB hatten ein stark erhöhtes Risiko an MM zu erkranken (HR=340,28; 95%CI=26,87-4.308,61). Allerdings räumen die Autoren ein, dass die mittlere Follow-up Zeit von 3,3 Jahren relativ kurz ist. Es ist also wahrscheinlich, dass einige der TB-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose bereits an MM erkrankt waren.

Eine schwedische registerbasierte Fall-Kontroll-Studie mit 19.112 MM-Patienten, 5.403 MGUS-Patienten, 96.617 gematchten Kontrollen, und 262.931 Verwandte ersten Grades (Eltern, Geschwister, eigene Kinder) fand keinen Zusammenhang zwischen Tuberkulose und MM (OR=0,9; 95%CI=0,7-1,2) bzw. MGUS (OR=0,8; 95%CI=0,5-1,3) (Lindqvist, Goldin et al. 2011)

5. Untersuchung neuer potentieller Risikofaktoren

- Bei den im folgenden Kapitel diskutierten Risikofaktoren handelt es sich um solche, die weder in der *Übersichtsarbeit des NLGA* (Hoopmann, Ohlendorf et al. 2009), noch im *Review von Sergeantanis et al.* (Sergeantanis, Zagouri et al. 2015) diskutiert wurden, da die Studien erst nach der Übersichtsarbeit des NLGA publiziert wurden, bzw. die Themengebiete nicht im Review von Sergeantanis et al. enthalten waren.
- Dementsprechend gibt es nur Hinweise auf mögliche Zusammenhänge mit MM oder MGUS, meist nur aus einer einzigen Studie.
- Die Befunde weiterer Studien sind abzuwarten, um für diese Risikofaktoren kausale Schlussfolgerungen ableiten zu können.

5.1. Ethnizität und familiäre Erkrankungshäufungen

- In den USA hatten chinesische Migranten ein niedrigeres MM-Risiko, während arabische Männer (nicht aber Frauen), die im Ausland geboren wurden, ein erhöhtes MM-Risiko hatten
- Personen, die einen Verwandten 1. Grades mit MGUS hatten, hatten selbst ein erhöhtes MM- und MGUS-Risiko. Wenn IgG/IgA MGUS vorlag, erhöhte sich das Risiko noch. Personen, die einen Verwandten 1. Grades mit myeloischer Leukämie oder mit einem myelodysplastischen Syndrom hatten, hatten selbst kein erhöhtes MM-Risiko. Wenn eine Autoimmunerkrankung in der Familie vorlag, war das MGUS-Risiko für Verwandte leicht erhöht.

Registerbasierte Studien

Neben dem bereits bekannten erhöhten MM-Risiko bei Personen mit schwarzer Hautfarbe, untersuchen zwei aktuelle registerbasierte Studien, die eine aus British-Columbia (Kanada) (Chan, Song et al. 2011), die andere aus den USA (Khan, Ruterbusch et al. 2013) auch das MM-Risiko von Personen verschiedener Ethnien. Chinesische Migranten in British Columbia hatten ein niedrigeres Risiko für MM im Vergleich zur übrigen Bevölkerung (SIR=0,46; 95%CI=0,38-0,56), im Ausland geborene männliche Araber hatten eine höhere altersadjustierte MM-Inzidenz als US-amerikanische weiße Non-Hispanics (proportional incidence ratio (PIR)=1,48; 05%CI=1,02-2,06). Für weibliche Araber ergab sich keine erhöhte MM-Inzidenz. Eine Limitation der Studie ist, dass die Einteilung in Araber und weiße non-Hispanier anhand der Namen vorgenommen wurde. Es ist also denkbar, dass es dabei auch zu Missklassifizierungen gekommen ist. Außerdem war eine Adjustierung für weitere Confounder (außer für Alter) nicht möglich.

Fall-Kontroll-Studien

Bezüglich der familiären Häufung von MM bzw. MGUS liegen drei Fall-Kontroll-Studien aus Schweden vor.

In der ersten dieser Fall-Kontroll-Studien wurde das Risiko u.a. für MM für Personen, deren Verwandte (1. Grades) an einer akuten myeloiden Leukämie oder einem myelodysplastischen Syndrom („myelodysplastic syndromes“) erkrankten populationsbezogen untersucht (Goldin, Kristinsson et al. 2012). Insgesamt wurden 24.573 Personen, bei denen ein Verwandter an einer

akuten myeloischen Leukämie oder an einem myelodysplastischen Syndrom erkrankt war, mit 106.224 Kontrollen verglichen. Es wurde kein Zusammenhang mit MM gefunden.

Eine schwedische Fall-Kontroll-Studie untersuchte 14.621 Verwandte 1. Grades von 4.458 MGUS-Patienten (Landgren, Kristinsson et al. 2009). Die Verwandten der MGUS-Patienten hatten selbst ein erhöhtes Risiko für MGUS (RR=2,8; 95%CI=1,4-5,6) und für MM (RR=2,9; 95%CI=1,9-4,3), außerdem auch für Makroglobulinämie Waldenström („lymphoplasmacytic lymphoma / Waldenström macroglobulinemia“) und chronische lymphatische Leukämie (CLL). Verwandte von Patienten mit einem IgG/IgA MGUS hatten ein vierfach erhöhtes Risiko für MGUS (95%CI=1,7-9,2) und ein dreifach erhöhtes Risiko für MM (95%CI=1,7-4,9), auch das Risiko für Makroglobulinämie Waldenström war erhöht. Verwandte von IgM MGUS Patienten hatten ein nicht signifikant erhöhtes Risiko an MM zu erkranken. Die Autoren gehen davon aus, dass Verwandte von MGUS-Patienten ähnliche Suszeptibilitätsgene besitzen und gemeinsamen Umwelteinflüssen ausgesetzt sind.

Eine schwedische register-basierte Fall-Kontroll-Studie mit 19.112 MM-Patienten, 5.403 MGUS-Patienten, 96.617 gematchten Kontrollen, und ihre 262.931 Verwandte ersten Grades (Eltern, Geschwister, eigene Kinder) untersuchte den Zusammenhang mit Erkrankungen des Immunsystems und MM bzw. MGUS (Lindqvist, Goldin et al. 2011). Hierbei waren Autoimmunerkrankungen in der Familie leicht mit MGUS assoziiert (OR=1,1; 95%CI=1,0-1,2), jedoch nicht mit MM.

5.2. Umwelt- und arbeitsplatzbezogene Risiken

- **Es liegen diverse Einzelstudien zu umwelt- und arbeitsplatzbezogene Noxen und deren Zusammenhang mit MM bzw. MGUS vor.**
- **Kein Zusammenhang fand sich für die Exposition gegenüber anorganischem Phosphat, Blei, Ethylenoxid oder für Arbeiter auf Ölplattformen.**
- **Drei Studien, die diverse Berufe untersuchten, ergaben erhöhte Risiken für einige wenige der getesteten Berufe; jeder Beruf wurde nur in jeweils maximal einer der drei Studien als mit MM oder MGUS assoziiert dargestellt. Die Ergebnisse könnten auch durch multiples Testen entstanden sein und auf statistischem Zufall beruhen.**
- **Arbeiter im Uranabbau haben womöglich ein höheres MM-Risiko, wobei nicht klar ist, ob das höhere Risiko der Exposition ionisierender Strahlen (vgl. Kapitel 1.8.2.) oder anderen Risikofaktoren zuzuschreiben ist.**
- **Widersprüchliche Ergebnisse gab es auch bezüglich eines möglichen Zusammenhangs zwischen Kriegseignissen und MM bzw. MGUS.**

5.2.1. Anorganisches Phosphat

Die Swedish Apolipoprotein Mortality Risk Study (AMORIS) untersuchte Blutproben von 397.292 Studienteilnehmern aus der Allgemeinbevölkerung (>20 Jahre) auf anorganisches Phosphat (Wulaningsih, Michaelsson et al. 2013). Es wurde kein Zusammenhang zwischen der Konzentration von anorganischem Phosphat im Blut und MM gefunden, auch nicht in einer nach Geschlecht stratifizierten Analyse.

5.2.2. Blei

Fall-Kontroll-Studien

Eine eingebettete Fall-Kontroll-Studie aus Studienteilnehmern der EPIC Studie aus Italien und der Northern Sweden Health and Disease Study aus Schweden untersuchte die Assoziation zwischen Kadmium- bzw. Bleikonzentration im Blut und dem Risiko an MM oder Non-Hodgkin-Lymphom zu erkranken (Kelly, Lundh et al. 2013). Die Probanden wurden unabhängig von ihrer beruflichen Kadmium- und Bleiexposition in die Studie eingeschlossen. Es stellte sich kein Zusammenhang zwischen MM und Kadmium- (OR =1,16 95%CI=0,40-3,40) oder Bleiexposition (OR=1,63; 95%CI=0,45-5,94) heraus. Dabei wurde das höchste Quartil mit dem niedrigsten verglichen.

Kohortenstudien

Eine retrospektive Kohortenstudie aus Australien untersuchte die Mortalität und Krebsinzidenz bei 4.114 männlichen bleiexponierten Arbeitern und verglich sie mit der Allgemeinbevölkerung (Gwini, MacFarlane et al. 2012). Insgesamt erkrankten 228 Arbeiter an Krebs, davon 5 an MM, was über den 3,4 erwarteten MM-Fällen lag, aber nicht statistisch signifikant (SIR=1,46; 95%CI=0,61-3,52).

5.2.3. Ethylenoxid

Eine schwedische Kohortenstudie untersuchte das Krebsrisiko bei 2.171 Arbeitern, die bei der Produktion von medizinischen Gerätschaften Ethylenoxid zur Sterilisierung verwendeten (Mikoczy, Tinnerberg et al. 2011). Es wurde kein Zusammenhang mit MM gefunden, auch nicht als die Analyse auf die MM-Fälle beschränkt wurde, die mindestens 15 Jahre nach der Ethylenoxid-Exposition auftraten. Allerdings erkrankten insgesamt nur 2 Mitarbeiter an MM.

5.2.4. Ö raffinerien

Kohortenstudien

Zum Zusammenhang zwischen Expositionen aus Ö raffinerien (durch z.B. Benzol, vgl. Kapitel 1.4.1) und MM/MGUS fanden sich zwei Kohortenstudien. Eine italienische Kohortenstudie untersuchte die Krebsinzidenz bei Einwohnern des Ortes Cerrano (n=6.980), der in der Nähe einer Öl-Raffinerie-Anlage liegt (Salerno, Berchialla et al. 2013). Verglichen mit der Referenzbevölkerung von Turin erkrankten Frauen signifikant häufiger an MM (SIR=2,57; 95%CI=1,28–3,85), nicht jedoch Männer.

Eine Kohortenstudie mit mehr als 25.000 Arbeitern von norwegischen Ölplattformen fand kein erhöhtes MM-Risiko, jedoch ein erhöhtes Leukämierisiko sowie Risiko für Krebserkrankungen der Pleura (Aas, Aagnes et al. 2009). Die Autoren räumten allerdings ein, dass ihre Kohorte noch sehr jung sei (das Alter wurde nicht angegeben) und Krebserkrankungen womöglich erst in späteren Jahren auftreten würden.

5.2.5. Sonstige berufliche Expositionen

Registerbasierte Studien

Eine brasilianische registerbasierte Studie untersucht die Mortalität von Zahnärzten (Koifman, Malhao et al. 2014). Insgesamt wurden 3.583 Todesfälle bei Zahnärzten im Alter von 20-79 Jahren untersucht, darunter waren 988 Krebstote, darunter 17 durch MM. Verglichen mit der

Allgemeinbevölkerung war das Risiko, an MM zu sterben, nur bei männlichen Zahnärzten in der Altersgruppe 50–79 Jahre statistisch erhöht (mortality odds ratios (MOR)=3,55 ; 95%CI=2,07-5,68).

Fall-Kontroll-Studien

Hierbei fand eine kanadische populationsbezogene **Fall-Kontroll-Studie** mit 342 Männern mit MM (Fälle) und 1.506 Kontrollen eine erhöhte Odds für Personen, die beruflich Kohlestaub ausgesetzt waren (OR=1,7; 95%CI=1,2-2,4), sowie Personen, die ≥ 10 Jahre als Zimmermann (OR 3.2, 95% CI 1.4-7.1) oder Maschinist gearbeitet hatten (OR=2,4, 95%CI=1,0-5,8) (Ghosh, McLaughlin et al. 2011).

Eine US-amerikanische Studie von Ghosh et al. mit 180 MM-Fällen und 481 Kontrollen fand ein erhöhtes Risiko für Maschinisten (OR=1,8; 95%CI=1,0–3,3) (Gold, Milliken et al. 2010). Außerdem stellte die Studie ein erhöhtes MM-Risiko für Beschäftigte in der Textilindustrie (OR=6,0; 95%CI=1,7-21), sowie für Beschäftigte in der Speisen- und Getränkezubereitung (OR=2,0; CI=1,1-3,8). Es wurden insgesamt über 100 verschiedene Berufs- und Industriebereiche analysiert und die Ergebnisse nicht für multiples Testen adjustiert. Sie könnten also auch statistische Zufallsbefunde sein.

Eine europäische Fall-Kontroll-Studie mit 277 MM-Fällen und 1.108 gematchten Kontrollen fand eine erhöhte MM-Inzidenz bei Reinigungskräfte, Angestellten im Bereich Telekommunikation und Funk („telephone and radio operators“) sowie Personen, die in Druckerei arbeiteten (Perrotta, Staines et al. 2011). Von dieser Studie stand leider nur die Zusammenfassung zur Verfügung, weshalb keine genaueren Angaben gemacht werden können.

Kohortenstudien

Eine retrospektive Kohortenstudie untersuchte die Krebsinzidenz bei 29.504 Valley Forge Aerospace Mitarbeitern (McLaughlin, Sonderman et al. 2012). Valley Forge produziert und testet Satelliten. Grundsätzlich konnte kein Zusammenhang mit Krebserkrankungen gefunden werden. Für MM war das Risiko sogar leicht reduziert (beobachtete/erwartete MM-Fälle 42/57,4; SIR=0,73; 95%CI=0,53–0,99). Anlass für die Studie waren Resultate einer vorangehenden Studie. Dort wurden bei den Mitarbeitern ein reduziertes Nierenkrebsrisiko und ein erhöhtes Gehirntumorrisiko gefunden. Über mögliche Zusammenhänge mit der beruflichen Tätigkeit berichten die Autoren nicht.

5.2.6. Mobilfunkexposition

Eine prospektive Kohortenstudie mit 791.710 Frauen aus der UK fand keinen Zusammenhang zwischen Nutzung von Mobiltelefonen und MM-Risiko (Benson, Pirie et al. 2013). Hierbei wurden die Frauen, die jemals, täglich oder schon seit mehr als 10 Jahren ein Mobiltelefon nutzten (n=497.226; mittleres Alter=59,0 Jahre mit SD=4,8 Jahre) mit den Frauen verglichen, die noch nie ein Mobiltelefon genutzt hatten (n=294.484; mittleres Alter=60,3 mit SD=5,1).

5.2.7. Uranabbau

Fall-Kontroll-Studien

Eine eingebettete Fall-Kontroll-Studie untersuchte, ob Arbeiter mit geringer, aber langfristiger Uranexposition ein höheres Risiko hatten an MM zu sterben, als Personen, die nicht beruflich gegenüber Uran exponiert waren (Yiin, Anderson et al. 2009). Eine Konzentration von 10 μ Gy war mit einem leicht erhöhten Risiko für MM assoziiert (OR=1,04; 95%CI=1,00-1,09). Die Analyse war

kontrolliert für Geburtsjahr, medizinisch indizierte Röntgenuntersuchungen, Exposition gegenüber Quecksilber, Nickel und Trichlorethan. Die Urandosierung der Arbeiter wurde über Urinalysen geschätzt.

Kohortenstudien

Die US-amerikanische Colorado Plateau Cohort untersuchte Radonexposition und Mortalität bei 4.137 Arbeitern aus **Uranminen** (Schubauer-Berigan, Daniels et al. 2009). Die SMR für MM war im Zeitraum 1960-2005 erhöht (SMR=1,97; 95%CI=1,05-3,37; 13 Fälle), wobei die meisten Fälle in den aktuelleren Zeitraum 1991-2005 fielen (SMR= 2,52; 95%CI=1,09-5,13; 8 Fälle). Allerdings lässt sich nicht erschließen, ob die erhöhte SMR auf die ionisierende Strahlung zurückzuführen ist. Einen Zusammenhang zwischen der Stärke der Radonexposition und der MM-Mortalität gab es nicht. Allerdings war eine erhöhte Radonkonzentration generell mit einer höheren SMR, und speziell mit einer höheren SMR für Silikose und Lungenfibrose assoziiert. Diese Erkrankungen könnten aber auch auf Staubbelastung zurückzuführen sein.

Eine kanadische Studie untersuchte das Krebsrisiko von 19.855 Arbeitern, die im Uranabbau beschäftigt waren (Zablotska, Lane et al. 2014). SIR und SMR für MM waren nicht erhöht. Die Analysen waren für Alter und Arbeitsdauer adjustiert.

5.2.8. Kriegereignisse

Registerbasierte Studien

Eine registerbasierte US-Studie verglich das Krebsrisiko von 621.902 Veteranen aus dem Golfkrieg (1990/1991) mit dem Krebsrisiko von 746.248 Veteranen, die nicht im Golfkrieg eingesetzt wurden (Young, Maillard et al. 2010). Die Veteranen aus dem Golfkrieg waren potentiellen kanzerogenen Substanzen ausgesetzt, wie chemischen Kampfstoffen, Aflatoxin, Petroleumrauch. Bis auf Lungenkrebs war das Krebsrisiko jedoch für Veteranen aus dem Golfkrieg nicht erhöht, auch nicht für MM.

Kohortenstudien

Eine Kohortenstudie mit 55.778 Einwohnern New Yorks untersuchte über das World Trade Center Health Registry das Krebsrisiko bis Ende 2008 von 21.850 Studienteilnehmern, die an Rettungs- und Wiederaufbauarbeiten nach den Terroranschlägen auf das World Trade Center (11.09.2001) beteiligt waren (Li, Cone et al. 2012). Verglichen wurden die Daten mit 33.928 Studienteilnehmern, die nicht an Rettungs- und Wiederaufbauarbeiten beteiligt waren. Personen, die an Rettungs- und Wiederaufbauarbeiten beteiligt waren, hatten ein erhöhtes Risiko an MM zu erkranken (SIR=2,85; 95%CI=1,15-5,88). Die Autoren räumen jedoch ein, dass multiples Testen womöglich zu Zufallsresultaten geführt hat, und dass die Resultate auf geringen Fallzahlen (MM: n=7) basieren.

Eine retrospektive Kohortenstudie untersuchte das Krebsrisiko bei 27.361 Soldaten, die in Friedensoperationen in Bosnien (1995-2007) oder Kosovo (1999-2007) eingesetzt wurden (Peragallo, Lista et al. 2010). Anlass für die Studie war ein vermehrtes Auftreten von Hodgkin-Lymphomen in einer Kohorte italienischer Soldaten. Die Ursachen dafür waren unklar, ionisierende Strahlung durch Uran aus Überresten von Waffen konnte ausgeschlossen werden. In der Studie wurde zwar wieder

ein erhöhter SIR für Hodgkin-Lymphom für in Bosnien eingesetzte Soldaten gefunden, jedoch nicht für MM.

5.3. Lebensstilbezogene Risikofaktoren

- Der Konsum von Bio-Lebensmitteln („organic food“) war in der einzigen hierzu vorliegenden Studie nicht mit MM assoziiert.
- Der Konsum von grünem Tee war protektiv, der Konsum von Matete war nicht mit MM assoziiert, der Zusammenhang mit Kaffee unklar.
- Ob der Konsum von mit Süßungsmitteln versetzten Getränken mit MM assoziiert ist, ist widersprüchlich.
- Für Männer zeigte sich auch ein Zusammenhang zwischen Acrylamid und MM, der für Frauen nicht bestätigt werden konnte.
- Personen mit erhöhten Vitamin-B12-Level (≥ 601 pmol/L) hatten ein erhöhtes MM-Risiko.
- Aspirin-Einnahme war mit einem reduzierten MM-Risiko assoziiert.
- Insgesamt fünf Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen Körpergröße und MM. Die Ergebnisse dieser Studien sind widersprüchlich und lassen nicht auf eine Assoziation schließen.
- Als mögliche Ursache für einen Zusammenhang zwischen erhöhtem BMI und MM (Kapitel 2.1) wird in der neueren Literatur Adiponektin diskutiert. So zeigte sich ein erhöhtes MM-Risiko für Personen mit reduziertem Adiponektinspiegel, wie es bei übergewichtigen Personen vorkommt.
- Ein möglicher Zusammenhang zwischen der Anzahl von Schwangerschaften bzw. Geburten und MM ergab sich in einer Studie, wobei allerdings nur für wenige mögliche Confounder adjustiert werden konnte.

5.3.1. Konsum von Bio-Lebensmitteln

Eine große Kohortenstudie aus den UK befragte 623.080 Frauen mittleren Alters im Rahmen eines Brustkrebsscreenings, ob sie Bio-Lebensmittel („organic food“) konsumieren (Bradbury, Spencer et al. 2014). Die Autoren definierten biologische Lebensmittel nicht weiter. In der Einleitung ist zu lesen, dass die Produktion von Bio-Lebensmitteln künstliche Dünger und Pestizide vermeidet und die Felder im Rotationsverfahren für den Anbau verschiedener Pflanzen genutzt werden. Die Frauen gaben an, ob sie nie (30%), manchmal (63%) oder normalerweise/immer (7%) Bio-Lebensmittel konsumierten. Nach 9,3 Jahren Follow-up wurden Krebserkrankungen der Probanden aus dem National Health Service Central Registers ermittelt. Wie für die meisten anderen Krebserkrankungen auch, zeigte sich kein Zusammenhang zwischen MM und dem Konsum von biologischen Lebensmitteln. Die Analysen wurden kontrolliert für Alter, Region, Einkommen, Rauchen, BMI, körperliche Betätigung, Alkoholkonsum, Größe, Anzahl der lebend geborenen Kinder, Alter bei der Geburt des ersten Kindes, Kohlenhydrat- und Fleischkonsum.

5.3.2. Konsum von Tee und Kaffee

Fall-Kontroll-Studien

Eine chinesische Fall-Kontroll-Studie mit 220 MM-Fällen und 220 gematchten Kontrollen fand einen inversen Zusammenhang zwischen dem Konsum von grünem Tee und MM (OR=0,38; 95%CI=0,27-

0,53) (Wang, Wang et al. 2012). Schwarzer Tee war jedoch nicht mit dem MM-Risiko assoziiert. Die Analysen waren für Alter, Geschlecht, Bildung, Krebserkrankungen in der Familie und weitere Ernährungsgewohnheiten adjustiert.

Eine bereits in Kapitel 2.3. beschriebene Fall-Kontroll-Studie aus Uruguay mit 697 Fällen mit lymphatischen Neoplasien und 3606 Kontrollen untersuchte den Zusammenhang zwischen verschiedenen Ernährungsgewohnheiten mit Krebserkrankungen, darunter auch der Konsum von Mate-Tee (De Stefani, Ronco et al. 2013). Für MM (n=100), wie auch für andere lymphatische Neoplasien, stellte sich kein Zusammenhang zwischen dem Konsum von Mate-Tee und MM heraus. Die Analysen waren adjustiert für Alter, Geschlecht, Wohnort, urban oder rurale Wohngegend, Bildung, BMI, Rauchen, Energiezufuhr, Fleisch-, Gemüse- und Obstkonsum. Die Studienteilnehmer wurden von Interviewern befragt.

Kohortenstudien

Eine populationsbezogene prospektive Kohortenstudie aus Schweden untersuchte, ob Kaffeekonsum und die Art der Kaffeezubereitung mit Krebserkrankungen assoziiert sind (Nilsson, Johansson et al. 2010). Hintergrund ist, dass in Schweden vor allem in ländlichen Gegenden häufig grob gemahlener Kaffee mit Wasser aufgekocht wird. Im Vergleich zur Filterkaffeezubereitung entsteht hierbei wesentlich mehr Diterpen, welches einen protektiven Effekt auf Krebserkrankungen haben könnte. 64.603 Personen wurden in die Studie eingeschlossen, davon entwickelten 3.033 eine Krebserkrankung (66 ein MM). Personen, die ≥ 4 mal täglich Kaffee tranken, hatten ein niedrigeres Risiko an MM zu erkranken, als Personen die < 1 mal täglich Kaffee tranken (HR=0,42; 95%CI=0,19-0,94). Dieser protektive Effekt verschwand nach Stratifizierung für Art der Kaffeezubereitung. Adjustiert waren die Analysen für Alter, Geschlecht, Rauchen, Bildung, körperlicher Betätigung in der Freizeit.

5.3.3. Konsum von Süßungsmitteln

Kohortenstudien

Im Rahmen zweier Kohortenstudien wurde eine mögliche Assoziation zwischen dem Konsum von mit Süßungsmitteln versetzten Getränken und Leukämie, Non-Hodgkin Lymphom und MM untersucht (Schernhammer, Bertrand et al. 2012). Es wurden 47.810 Männer und 77.218 Frauen in die Studie eingeschlossen. Männer, die täglich ≥ 1 Glas eines mit Süßungsmitteln versetzten Getränks konsumierten, hatten ein höheres Risiko, an MM zu erkranken (RR=2,02; 95%CI=1,20-3,40) als Männer, die generell keine mit Süßungsmitteln versetzten Getränke tranken. Bei Frauen waren der Getränkekonsum und MM nicht assoziiert. Die Analysen waren für diverse Essgewohnheiten adjustiert, jedoch beruhen alle Daten zu Essgewohnheiten auf Selbstangaben. Eine Limitation der Studie ist, dass die Follow-up-Dauer zwischen Angaben zum Konsum von Süßungsmitteln und MM-Inzidenz bei nur 5 Jahren lag.

Eine US-amerikanische Kohortenstudie mit 100.442 Erwachsenen untersuchte, ob ein Zusammenhang zwischen dem Konsum von mit Süßstoff und Kohlensäure versetzten Getränken und lymphatische Neoplasien besteht (McCullough, Teras et al. 2014). Die Studienteilnehmer waren im Mittel 69,2 Jahre alt (SD=6,1). Es wurde kein Zusammenhang zwischen dem Konsum von mit Süßstoff und Kohlensäure versetzten Getränken und MM oder anderen lymphatische Neoplasien gefunden. Die Analysen waren adjustiert für Alter, Geschlecht, Diabetes, BMI, Rauchen und Kalorienaufnahme.

5.3.4. Konsum von frittierten und acrylamidhaltigen Lebensmitteln

Fall-Kontroll-Studien

Die in Kapitel 2.3. bereits erwähnte chinesische Fall-Kontroll-Studie fand keinen Zusammenhang zwischen MM-Risiko und dem Konsum von frittierten oder geräucherten Lebensmitteln (Wang, Wang et al. 2012).

Kohortenstudien

Eine niederländische Kohortenstudie (n=120.852) untersuchte den Zusammenhang zwischen Acrylamidaufnahme über Nahrungsmittel und dem Auftreten von lymphatischen Krebserkrankungen (Bongers, Hogervorst et al. 2012). Acrylamid wurde 1994 von der International Agency for Research on Cancer (IARC) als möglicherweise kanzerogen für Menschen eingestuft. Lebensmittel wie Pommes Frites, Kekse und Kaffee enthalten relativ viel Acrylamid. Acrylamid entsteht durch die Maillard-Reaktion, wobei Aminosäuren, vor allem Asparagin, während des Backens oder Erhitzens bei Temperaturen über 120 Grad Celsius mit reduzierenden Zuckern reagieren. Männer hatten pro 10 mg Acrylamidaufnahme pro Tag ein erhöhtes Risiko an MM zu erkranken (HR=1,14; 95%CI=1,01-1,27). Bei Frauen zeigte sich kein erhöhtes Risiko für MM. Die Analysen waren adjustiert für Alter, Geschlecht, Körpergröße, Bildung, täglicher Kohlenhydrate-Konsum, täglicher Konsum von Fettsäuren, ungesättigten Fettsäuren, einfach ungesättigtes Fett, mehrfach ungesättigtes Fett, und Niacin. Die tägliche Acrylamidaufnahme wurde anhand von Probandenangaben aus einem Ernährungsfragebogen kombiniert mit Acrylamid-Daten für niederländische Nahrungsmittel abgeschätzt.

5.3.5. Vitamin B12

Eine bevölkerungsbezogene Kohortenstudie mit den Daten von 333.667 Personen aus Dänemark untersuchte das Krebsrisiko bei Personen mit neu diagnostiziertem erhöhtem Vitamin-B12- (Cobalamin [Cbl]) Level (Arendt, Pedersen et al. 2013). Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses hatten die Personen keine Krebserkrankung und erhielten kein zusätzliches Vitamin B12. Bei Personen mit einem erhöhten Vitamin-B12-Level (≥ 601 pmol/L) lag die MM-Inzidenz höher (SIR=16,08; 95%CI=7,70-29,58; $P < .001$). Vor allem für hämatologische Krebsarten und während des ersten Jahres nach der Vitamin-B12-Messung war das Krebsrisiko erhöht. Die zugrundeliegende Pathogenese, die zu einem erhöhten Vitamin-B12-Level führt, ist bisher unbekannt.

5.3.6. Konsum von Aspirin

Eine prospektive US-amerikanische Kohortenstudie untersuchte, ob sich regelmäßige Aspirin-Einnahme auf das MM-Risiko auswirkte (Birmann, Giovannucci et al. 2014). Die Studie umfasste 2.395.458 Personenjahre, mit insgesamt 328 inzidenten MM-Fällen. Personen, die durchschnittlich ≥ 5 Tabletten (325 mg) pro Woche eingenommen hatten, hatten ein um 39% geringeres Risiko, an MM zu erkranken als Personen, die kein Aspirin einnahmen (HR=0,61; 95%CI=0,39-0,94). Personen, die seit ≥ 11 Jahren regelmäßig Aspirin eingenommen hatten, hatten auch ein geringeres MM-Risiko (HR=0,63; 95%CI= 0,41-0,95). Die Autoren beschreiben die Ergebnisse als biologisch plausibel, da Aspirin-Einnahme zu einer Suppression von NF-kB und diversen COX-2, IL-6, und cyclin D1 führen könnte, was das MM Risiko senkt. Stratifiziert nach Geschlecht blieb dieser Zusammenhang nur für Männer (nicht für Frauen) bestehen. Die Autoren argumentieren, dass das Nutzungs- und

Anwendungsverhalten sich bei Frauen und Männern unterscheiden könnte, was wiederum zu verschiedenen physiologischen Effekten führen könnte, die auf COX-2, NF- κ B oder andere relevante Stoffwechselfade wirken. Weitere Studien bleiben abzuwarten.

5.3.7. Körpergröße

Ökologische Studien

Eine ökologische Studie verglich die Durchschnittsgröße von Frauen aus 112 Ländern und Männern aus 65 Ländern mit den Krebsraten der jeweiligen Länder (Jiang, Marshall et al. 2015). Sowohl bei Frauen als auch bei Männern war die Körpergröße positiv mit MM assoziiert. Da es sich um eine ökologische Studie handelt, ist es nicht möglich zu eruieren, ob die Körpergröße tatsächlich zu einem erhöhten MM-Risiko führt, oder ob dies durch andere, mit der Körpergröße und dem Auftreten von MM assoziierten Faktoren (Confounder) geschieht.

Kohortenstudien

Auch in der bereits beschriebenen prospektiven Kohortenstudie California Teacher Study (vgl. Kapitel 2.) wurde der Zusammenhang zwischen anthropometrischen Faktoren und MM untersucht (Lu, Sullivan-Halley et al. 2010). Für diese Analyse wurden 121.216 Frauen im Alter 22-84 Jahre Frauen eingeschlossen, die zu Studienbeginn (1995/1996) Gewicht und Größe (aktuell und im Alter von 18 Jahren) angegeben hatten. Personen mit einer Körpergröße von 64-65⁴ inches bei Studienbeginn hatten ein signifikant höheres Risiko für MM als kleinere Personen (<64 inches) (RR=1,66; 95%CI=1,03–2,67). Für Personen, die noch größer waren, war der Zusammenhang nicht mehr statistisch signifikant (RR=1,53; 95%CI=0,92–2,55). Es fanden sich keine weiteren signifikanten Zusammenhänge zwischen anthropometrischen Daten im Alter von 18 Jahren, zu Studienbeginn oder zum aktuellen Zeitpunkt und MM.

Eine japanische populationsbezogene prospektive Kohortenstudie mit 45.007 Männern und 49.540 Frauen im Alter zwischen 40-69 Jahren (zu Studienbeginn) untersuchte das Risiko verschiedener anthropometrischer Faktoren für das Auftreten von malignen Lymphome und MM mittels Fragebogen (Kanda, Matsuo et al. 2010). Eine größere Körpergröße war nicht statistisch signifikant mit MM assoziiert: Verglichen mit dem ersten Quartil (Körpergröße: 115-160 cm bei Männern, 110-148cm bei Frauen), ergab sich für Studienteilnehmer aus dem vierten Quartil (Körpergröße 169-199 cm bei Männern, 156-198 cm bei Frauen) kein Zusammenhang mit MM (HR=1,44; 95%=0,74-2,80).

In der prospektiven Kohortenstudie „American Cancer Society Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort“ wurde der Zusammenhang zwischen Körpergröße und dem Risiko für lymphatische Neoplasien untersucht (Patel, Diver et al. 2013). Die Körpergröße wurde mittels Fragebogen erhoben. Von 152.423 Studienteilnehmern entwickelten 2.074 ein Non-Hodgkin Lymphom. Es geht nicht aus der Studie hervor, wie viele MM-Fälle auftraten. Es wird jedoch berichtet, dass MM nicht mit der Körpergröße assoziiert war.

Eine weitere US-amerikanische Kohortenstudie (NIH-AARP Diet and Health Study) fand ein generell erhöhtes Krebsrisiko für eine größere Körpergröße, die Ergebnisse waren jedoch für MM nicht statistisch signifikant (Kabat, Kim et al. 2014). Die Studie schloss 288.683 Männer und 192.514 Frauen ein, deren Krebsneuerkrankungsrate im Median über 10,5 Jahre erfasst wurde.

⁴ Eine Größe von 64-65 inches entsprechen 163-165 cm

5.3.8. Stoffwechsel

Fall-Kontroll-Studien

Eine Fall-Kontroll-Studie mit 174 MM Patienten 348 Kontrollen ergab, dass ein höherer Adiponektin mit hohem Molekulargewicht (OR=0,44; 95%CI=0,23-0,85, Ptrend=0,01) mit reduziertem MM-Risiko assoziiert war (Hofmann, Liao et al. 2012).

Eine griechische Fall-Kontroll-Studie untersucht die Hormone Adiponektin, Resistin and Leptin bei 73 MM Patienten und 73 für Alter und Geschlecht gematchten Kontrollen (Dalamaga, Karmaniolas et al. 2009). Je niedriger die Adiponektin- und Resistin-Werte waren, desto höher war das MM-Risiko (beide $p < 0,001$), auch wenn die Analysen für Alter, Geschlecht und BMI adjustiert wurden (beide $p < 0,001$). Leptin war nicht mit MM assoziiert.

Auch eine Multi-Center-Studie aus 7 Kohorten des Multiple Myeloma Cohort Consortiums untersuchte in einem Fall-kontroll-Ansatz bei 624 MM Fällen und 1.246 individuell gematchten Kontrollen den Adiponektinspiegel (Hofmann, Birmann et al. 2016). Ein höherer Adiponektinspiegel war mit reduziertem MM-Risiko assoziiert (höchstes vs. niedrigstes Quartil: OR=0,64; 95%CI= 0,47-0,85; $P_{\text{trend}}=0,001$). Stratifiziert nach Gewicht stellte sich jedoch heraus, dass die Assoziation für übergewichtige (OR=0,41; 95%CI=0,26-0,65) oder adipöse Personen (OR=0,41; 95%CI=0,17-0,98) stark war, jedoch nicht für Normalgewichtige (OR=1,20; 95% CI=0,73-2,00).

5.3.9. Schwangerschaften

In einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie mit Personen aus der California Teacher's Study und der Los Angeles County Fall-Kontroll-Studie mit insgesamt 430 MM-Fällen und 1.798 Kontrollen (vgl. Kapitel 2.1. BMI, 2.3.4 Alkohol, 2.4. Rauchen) wurde auch die Assoziation zwischen Anzahl der Schwangerschaften und MM untersucht (Wang, Voutsinas et al. 2013). Verglichen mit Frauen, die 1-2 mal schwanger waren, hatten Frauen mit ≥ 3 Schwangerschaften ein höheres Risiko, an MM zu erkranken (OR=1,38; 95%CI=1,01–1,90). Dieser Zusammenhang bestätigte sich auch, wenn man die Anzahl der Lebendgeburten statt die Anzahl der Schwangerschaften als Risikofaktor verwendete. Allerdings waren die Analysen nur für Alter und Ethnie adjustiert.

5.4. Erkrankungen

5.4.1. Autoimmunerkrankungen und allergische Erkrankungen

- Der Zusammenhang zwischen weiteren Autoimmunerkrankungen (die nicht bereits bei Sergentanis oder Hoopmann diskutiert wurden) und MM oder MGUS wurde primär in drei Studien untersucht. Diese werden in Tabelle 5 zusammengefasst.
- Es wurden Assoziationen zwischen aplastischer Anämie, Autoimmunhämolyse, Morbus Behçet, Zöliakie, Riesenzellarteriitis sowie rheumatischem Fieber und MM bzw. MGUS in jeweils einer der Studien gefunden. Somit ist nicht auszuschließen, dass es sich hierbei um statistische Zufallsbefunde durch multiples Testen handelt.
- Zum Zusammenhang zwischen Allergien und MM / MGUS gab es ebenfalls inkonsistente Ergebnisse.

Autoimmunerkrankungen

Der Zusammenhang zwischen diversen Autoimmunerkrankungen und MM / MGUS wurde hauptsächlich in drei großen registerbasierten Studien untersucht (Anderson, Gadalla et al. 2009, Lindqvist, Goldin et al. 2011, Hemminki, Liu et al. 2012). Die Studien wurden bereits in Kapitel 4 ausführlich beschrieben. Ein Vorteil des registerbasierten Ansatzes ist, dass die Patienten ihre Erkrankungen nicht selbst berichten müssen, was zu einem Erinnerungs-Bias hätten führen können. Ein Nachteil der Studien ist, dass es durch das Testen vieler einzelner Krankheiten zur statistischen Zufallsbefunden durch multiples Testen kommen kann.

Tabelle 5: Zusammenhang zwischen Autoimmunerkrankungen mit MM und MGUS

	(Anderson, Gadalla et al. 2009)	(Lindqvist, Goldin et al. 2011)	(Hemminki, Liu et al. 2012)		
Studienart	Fall-Kontroll-Studie	Fall-Kontroll-Studie	Registerbasierte Studie		
Statistische Auswertung	Erhöhte MM-Inzidenz (OR)	Erhöhte MM-Inzidenz (OR)	Erhöhte MGUS-Inzidenz (OR)	Erhöhte MM-Inzidenz (SIR)	Erhöhte MM-Mortalität (HR)
Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)		nein	nein		
Aplastische Anämie	nein	nein	ja		
Autoimmunhämolyse	nein	ja	<i>n.b.</i>		
Basedow-Krankheit	nein	nein	nein	nein	nein
Chronisch-rheumatische Herzerkrankung	nein	nein	ja	nein	nein
Colitis ulcerosa	nein	nein	nein	nein	nein
Dressler-Syndrome		nein	nein		
Guillain-Barré Syndrom		nein	ja		
Hashimoto Thyroiditis	nein	nein	nein	nein	nein
Immune Thrombozytopenie		nein	ja	nein	nein
Multiple Sklerose	nein	nein	nein	nein	nein
Morbus Addison	nein	nein	nein		
Morbus Behçet				ja	ja
Morbus Crohn	nein	nein	nein	nein	nein
Myasthenia gravis	nein	nein	nein	nein	nein
Polyarteriitis nodosa	nein	nein	<i>n.b.</i>		
Primäre biliäre Zirrhose		nein	nein		
Reiter-Krankheit		nein	nein		
Rheumatisches Fieber		nein	nein	nein	ja
Riesenzellarteriitis	nein	ja	ja		
Sarkoidose	nein	nein	nein	nein	nein
Systemische Vasculitis	nein				
Wegener Granulomatose				nein	nein
Zöliakie	nein	nein	ja		

n.b. nicht berechenbar, da entweder keine Fälle und/oder keine Kontrollen mit der jeweiligen Erkrankung vorhanden sind

5.4.2. Infektionskrankheiten

- Der Zusammenhang zwischen weiteren (nicht in Kapitel 4. beschriebenen) Infektionskrankheiten und MM oder MGUS wurde in verschiedenen Studien untersucht (Tabelle 6). Hierbei fanden sich in den Studien überwiegend widersprüchliche Ergebnisse, so dass sich nach aktuellem Wissensstand nicht auf einen Kausalzusammenhang schließen lässt.

Die im Folgenden beschriebenen Studien untersuchten Infektionskrankheiten auf ihr mögliches MM-Risiko.

Fall-Kontroll-Studien

Die bereits in Kapitel 4 beschriebene Fall-Kontroll-Studie von Lindqvist et al. untersuchte diverse Infektionskrankheiten bzgl. ihres MM-Risikos (Lindqvist, Goldin et al. 2011).

Eine populationsbezogene Fall-Kontroll-Studie aus Nordirland untersuchte Infektionskrankheiten bei 15.318 MM-Patienten (≥ 66 Jahre alt) und 200.000 Kontrollen (McShane, Murray et al. 2014). Um reverse Kausalität auszuschließen, wurden die Analysen noch einmal nur für Personen durchgeführt, die eine Infektionskrankheit mindestens 6 Jahre vor MM-Diagnose bereits hatten. Die Zusammenhänge blieben für die meisten Erkrankungen bestehen.

Drei Fall-Kontroll-Studien aus Italien untersuchten das MM- (Franceschi, Lise et al. 2011, Pinato, Rossi et al. 2012) bzw. MGUS-Risiko (Caviglia, Sciacca et al. 2015) für Personen mit Lebererkrankungen (Hepatitis B, Hepatitis C und Leberzirrhose). Auch die EpiLymph-Studie, eine europäische Fall-Kontroll-Studie mit 1.581 an lymphatischen Neoplasien erkrankten Personen und 1.496 Kontrollen, untersuchte, ob Hepatitis B ein Risiko für MM darstellen könnte (Becker, Schnitzler et al. 2012).

Kohortenstudien

Eine Kohortenstudie aus Südkorea (Korean Cancer Prevention Study) schloss 603.585 Personen ein und untersuchte einen möglichen Zusammenhang zwischen Hepatitis B (Blutwerte HBsAg lagen vor) und lymphatischen Neoplasien (Engels, Cho et al. 2010). Die Follow-up Dauer betrug 14 Jahre. Der Schweregrad der Hepatitis-B-Infektionen war nicht bekannt. Eine prospektive japanische Kohortenstudie schloss 20.360 Personen ein und untersuchte ebenfalls einen möglichen Zusammenhang zwischen Hepatitis B und lymphatischen Neoplasien (Abe, Inoue et al. 2015). Diese Studie schloss allerdings vor allem Personen aus ländlichen Gegenden ein. Außerdem könnte es zu Verzerrungen gekommen sein, da Informationen über mögliche Confounder fehlten.

Eine schwedische populationsbezogene Kohortenstudie untersuchte, welches Risiko MGUS-Patienten haben generell an Infektionen zu erkranken (Kristinsson, Tang et al. 2012). In die Studie wurden 5.326 MGUS-Patienten und 20.161 Kontrollen eingeschlossen. Das Risiko an einer Infektion zu erkranken war für MGUS-Patienten doppelt so hoch, wie für Kontrollen. MGUS-Patienten mit Infektionen hatten jedoch im Vergleich zu MGUS-Patienten ohne Infektionen kein erhöhtes Risiko an MM zu erkranken.

Tabelle 6: Zusammenhang zwischen Infektionskrankheiten mit MM und MGUS

	(Lindqvist, Goldin et al. 2011)	(McShane, Murray et al. 2014)	(Engels, Cho et al. 2010)	(Abe, Inoue et al. 2015)	(Caviglia, Sciacca et al. 2015)	(Franceschi, Lise et al. 2011)	(Pinato, Rossi et al. 2012)	(Becker, Schnitzler et al. 2012)
Studienart	Fall-Kontroll-Studie	Fall-Kontroll-Studie	Kohortenstudie	Kohortenstudie	Fall-Kontroll-Studie	Fall-Kontroll-Studie	Fall-Kontroll-Studie	Fall-Kontroll-Studie
Statistische Auswertung	Erhöhte MM-Inzidenz (OR)	Erhöhte MGUS-Inzidenz (OR)	Erhöhte MM-Inzidenz (OR)	Erhöhte MM-Inzidenz (HR)	Erhöhte MM-Inzidenz (HR)	Erhöhte MM-Inzidenz (OR)	Erhöhte MM-Inzidenz (OR)	Erhöhte MM-Inzidenz (OR)
Blasenentzündung	nein	ja	ja					
Cellulitis	nein	ja	ja					
Chlamydien	<i>n.b.</i>	<i>n.b.</i>						
Cytomegalovirus	nein	nein						
Darmentzündung	nein	ja						
Empyem	nein	ja						
Endokarditis	nein	ja						
Enzephalitis	nein	nein						
Epstein-Barr Virus	<i>n.b.</i>	<i>n.b.</i>						
Fasziitis	nein	nein						
Gastroenteritis			nein					
Gonorrhoe	nein	nein						
Helicobacter pylori	<i>n.b.</i>	<i>n.b.</i>						
Hepatitis A	<i>n.b.</i>	<i>n.b.</i>						
Hepatitis B	nein	<i>n.b.</i>		nein	nein	ja ²	nein	ja ³
Herpes simplex	nein	nein						
Influenza	nein	ja	ja					
Leberzirrhose					ja ¹			

Tabelle 6: Zusammenhang zwischen Infektionskrankheiten mit MM und MGUS (Fortsetzung)

	(Lindqvist, Goldin et al. 2011)	(McShane, Murray et al. 2014)	(Engels, Cho et al. 2010)	(Abe, Inoue et al. 2015)	(Caviglia, Sciacca et al. 2015)	(Franceschi, Lise et al. 2011)	(Pinato, Rossi et al. 2012)	(Becker, Schnitzler et al. 2012)
Studienart	Fall-Kontroll-Studie	Fall-Kontroll-Studie	Kohortenstudie	Kohortenstudie	Fall-Kontroll-Studie	Fall-Kontroll-Studie	Fall-Kontroll-Studie	Fall-Kontroll-Studie
Statistische Auswertung	Erhöhte MM-Inzidenz (OR)	Erhöhte MGUS-Inzidenz (OR)	Erhöhte MM-Inzidenz (OR)	Erhöhte MM-Inzidenz (HR)	Erhöhte MM-Inzidenz (HR)	Erhöhte MM-Inzidenz (OR)	Erhöhte MM-Inzidenz (OR)	Erhöhte MM-Inzidenz (OR)
Lyme-Borreliose	nein	ja						
Malaria	<i>n.b.</i>	nein						
Mononukleose	ja	nein						
Myokarditis	ja	ja						
Nasopharyngitis/Laryngitis	nein	nein	nein					
Osteomyelitis	nein	nein						
Otitis media	nein	nein						
Perikarditis	nein	ja						
Pyelonephritis	nein	ja	nein					
Rhinitis	nein	ja						
Rickettsieninfektion	nein	nein						
Sinusitis	ja	ja	nein					
Syphilis	nein	<i>n.b.</i>						
Tonsillitis	nein	nein						
Zahnfleischentzündung / Parodontitis	nein	nein	nein					

n.b. nicht berechenbar, da entweder keine Fälle und/oder keine Kontrollen mit der jeweiligen Erkrankung vorhanden sind; ¹Grundpopulation waren alles Hepatitis-C-Patienten; ²nur für HBsAG (OR=4.0; 95%CI: 1.0–16.0), aber nicht für Anti HCV und Anti-HBc; ³positive Assoziation mit vorangegangener HPV-Infektion und MM

5.4.3. Inflammatorische Erkrankungen

- Der Zusammenhang zwischen weiteren inflammatorischen Erkrankungen und MM oder MGUS wurde in drei Fall-Kontroll-Studien untersucht mit inkonsistenten Ergebnissen, so dass derzeit nicht von einem kausalen Zusammenhang auszugehen ist (Tabelle 7).

Eine bereits in Kapitel 4. beschriebene Fall-Kontroll-Studie aus Schweden untersuchte diverse inflammatorische Krankheiten (Lindqvist, Goldin et al. 2011). Die MGUS-Inzidenz war erhöht für Personen, die an akuter Nephritis, chronischer Arthrose, chronischer Glomerulonephritis, Divertikulitis oder dem nephrotischen Syndrom (hierfür war auch die MM-Inzidenz erhöht) erkrankt waren.

Hingegen fand sich ein inverser Zusammenhang zwischen chronischer Bronchitis und MM. Konträr dazu findet, die in Kapitel 5.4.2. beschriebene Fall-Kontroll-Studie aus Nordirland, dass chronische Bronchitis das Risiko für MM erhöht (McShane, Murray et al. 2014). Außerdem finden McShane et al. eine Assoziation zwischen chronischer Prostatitis und MM, die von Lindqvist et al. nicht bestätigt wird.

Tabelle 7: Zusammenhang zwischen Infektionskrankheiten mit MM und MGUS

	(Lindqvist, Goldin et al. 2011)		(McShane, Murray et al. 2014)	(Anderson, Gadalla et al. 2009)
Studienart	Fall-Kontroll-Studie		Fall-Kontroll-Studie	Fall-Kontroll-Studie
Statistische Auswertung	Erhöhte MM-Inzidenz (OR)	Erhöhte MGUS-Inzidenz (OR)	Erhöhte MM-Inzidenz (OR)	Erhöhte MM-Inzidenz (OR)
Akute Nephritis	nein	ja		
Alopecia areata				nein
Chronische Arthrose	nein	ja		
Chronisch atrophische Gastritis	nein	nein		
Chronische Bronchitis	protektiv	nein	ja	
Chronische Glomerulonephritis	nein	ja		
Chronische Prostatitis	nein	nein	ja	
Dermatitis herpetiformis	nein	nein		
Divertikulitis	nein	ja		
Nephrotisches Syndrom	ja	ja		
Pankreatitis	nein	nein		
Pemphigus	nein	nein		nein

5.4.4. Sonstige Erkrankungen

Fall-Kontroll-Studie

Eine populationsbezogene Fall-Kontroll-Studie aus den USA mit 1.029.695 Krebsfällen (darunter 13.949 MM-Fälle) und 99.610 Kontrollen fand einen Zusammenhang zwischen Nierenerkrankungen im Endstadium und MM. (OR=1,77; 95%CI=1,40-2,24) (Shebl, Warren et al. 2012). Die Studie schloss Personen ab 66 Jahren ein. Die Analysen waren für Alter, Ethnie, Geschlecht und Einschlussjahr adjustiert.

Kohortenstudien

Eine US-amerikanische registerbasierte Kohortenstudie untersuchte retrospektiv das Krebsrisiko von 307 Patienten mit Muskeldystrophie (Win, Perattur et al. 2012). Das Risiko für MM war nicht erhöht. Eine Limitation der Studie ist, dass nicht für Confounder adjustiert werden konnte.

Eine dänische Kohortenstudie untersuchte die Krebsinzidenz von 20.343 Parkinson-Patienten aus dem National Danish Hospital Register (Rugbjerg, Friis et al. 2012). Die MM-Inzidenz war nicht erhöht. Auch bei dieser Studie konnte nicht für Confounder adjustiert werden.

Eine US-amerikanische Kohortenstudie untersuchte das Risiko für eine zweite primäre Krebserkrankung bei 8.606 Frauen, die bereits an einem Gebärmutter-Sarkom erkrankt waren (Koivisto-Korander, Scelo et al. 2012). Frauen mit einem Gebärmutter-Sarkom hatten kein erhöhtes MM-Risiko. Allerdings kam es im Beobachtungszeitraum 1943 – 2000 nur zu insgesamt 5 MM-Fällen. Auch hier konnte nicht für Confounder adjustiert werden.

Zusammenfassung

Ziel dieses systematischen Reviews war die Evidenzbeurteilung insbesondere der umwelt- sowie arbeitsplatzbezogenen Risikofaktoren für das Multiple Myelom (MM) bzw. der Vorstufe Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz (MGUS). Hierbei sollte der 2009 erschienene narrative Review des Niedersächsischen Landesgesundheitsamtes (NLGA) zu Risikofaktoren des MM fortgeschrieben werden (Hoopmann, Ohlendorf et al. 2009).

Die aktuelle Evidenz wird in Tabelle 8 zusammengefasst. Neben Hoopmann et al. und dem systematischen Review von Sergenatis et al. (Sergentanis, Zagouri et al. 2015) wurden 179 weitere Arbeiten zu Risikofaktoren für MM und MGUS ausgewertet. Nicht aufgeführt werden die genetischen Risikofaktoren (Kapitel 3), da sie nicht Schwerpunkt dieser Arbeit waren sowie die in den Reviews von Hoopmann et al. und Sergenatis et al. noch nicht erwähnten Risikofaktoren (Kapitel 5), da für diese die aktuelle Evidenz alleine aufgrund der Anzahl der Studien zu jedem Risikofaktor nicht ausreichend ist, um eine abschließende Bewertung vorzunehmen.

Insgesamt zeigt sich in allen drei Übersichtsarbeiten (Hoopmann, Sergentanis, Wengenroth) bezüglich der arbeitsplatz- und umweltbezogenen Expositionen ein möglicher kausaler Zusammenhang zwischen Tätigkeiten in der Landwirtschaft und Pestizidexposition und dem Auftreten von MM bzw. MGUS. Alkoholkonsum und Verzehr von Gemüse scheint hingegen protektiv zu wirken. Für Autoimmunerkrankungen gibt es widersprüchliche Ergebnisse. Bezüglich Viruserkrankungen als Risikofaktor für MM /MGUS kann derzeit eine „reverse causality“ nicht ausgeschlossen werden, sprich, es ist denkbar, dass MM / MGUS bestimmte Viruserkrankungen begünstigt und nicht umgekehrt. Viele weitere Erkrankungen werden derzeit auf einen möglichen Zusammenhang mit MM / MGUS untersucht. Um die Evidenz hier abschließend beurteilen zu können, sind weitere Studien inklusive Meta-Analysen notwendig.

Tabelle 8: Evidenzbeurteilung möglicher Risikofaktoren für MM bzw. MGUS

Möglicher Risikofaktor	Hoopmann et al.	Sergentanis et al.	Wengenroth et al.	Wengenroth et al. Kommentar
Berufe				
Friseur, Haarfärbemittel	aktuell kein Risiko mehr	Wahrscheinlicher Risikofaktor	kein Risiko	Heutzutage scheint es eher kein Risiko. Studien aus dem Review von Sergentanis sind älteren Datums (1966 – 2009).
Landwirte	Hinweise auf Risikofaktor	Wahrscheinlicher Risikofaktor	Wahrscheinlicher Risikofaktor	Verursachende Noxen sind teils unklar.
Pestizide	Hinweise auf Risikofaktor	Hinweise auf Risikofaktor	Wahrscheinlicher Risikofaktor	Variable Studienqualität, Expositionserfassung schwierig.
Feuerwehr	<i>nicht diskutiert</i>	Wahrscheinlicher Risikofaktor	Bewertung nicht möglich	verursachende Noxen unklar, inkonsistente Daten, nur zwei Studien.
Organische Lösungsmittel	Hinweise auf Risikofaktor, insbesondere Benzol	Bewertung nicht möglich ¹	Bewertung nicht möglich	Inkonsistente Daten, nur wenig MM-Fälle.
Chlorierte Lösemittel	kein Risiko	Bewertung nicht möglich ²	Bewertung nicht möglich	Inkonsistente Daten, wenig Studien.
Dioxine und Polychlorierte Biphenyle	Hinweise auf Risikofaktor	<i>nicht diskutiert</i>	Bewertung nicht möglich	Inkonsistente Daten, nur zwei Studien, die auch beide MM als Risikofaktor identifizieren, aber keine Adjustierung für Confounder.
Gummiindustrie	kein Risiko	<i>nicht diskutiert</i>	kein Risiko	Konsistente Daten .
Holzverarbeitung	Bewertung nicht möglich	<i>nicht diskutiert</i>	Bewertung nicht möglich	Noxen unklar, Daten inkonsistent, nur zwei Studien. Studie, die Risikofaktor findet hat ein Problem mit multiplem Testen.

Tabelle 8: Evidenzbeurteilung möglicher Risikofaktoren für MM bzw. MGUS (Fortsetzung)

Möglicher Risikofaktor	Hoopmann et al.	Sergentanis et al.	Wengenroth et al.	Wengenroth et al. Kommentar
Berufe (Fortsetzung)				
Asbest	kein Risiko	<i>nicht diskutiert</i>	Bewertung nicht möglich	Noxen unklar, nur eine Studie (findet Zusammenhang).
Formaldehyd	Kein Risiko	<i>nicht diskutiert</i>	kein Risiko	Daten konsistent, aber nur zwei Studien.
Umwelt				
UV-Strahlung	kein Risiko	<i>nicht diskutiert</i>	Bewertung nicht möglich	in aktueller Literatur eher protektiver Effekt, aber Expositionsbestimmung gestaltet sich schwierig.
Ionisierende Strahlung	Hinweise auf Risikofaktor	<i>nicht diskutiert</i>	kein Risiko	Hohe Bestrahlung im Kindesalter ist womöglich ein Risikofaktor. Exposition mit heute üblichen Dosen eher kein Risiko
Lebensstilbezogenen Risikofaktoren				
Übergewicht	Hinweise auf Risikofaktor	Wahrscheinlicher Risikofaktor	Bewertung nicht möglich	Daten inkonsistent, mögliche Verzerrungen durch Erinnerungs-Bias für Gewicht und Größe und Detektions-Bias (bei MGUS).
Körperliche Aktivität	kein Risiko	Bewertung nicht möglich ³	kein Risiko	Allerdings eine Studie, die darauf hinweist, dass Personen, die viel sitzen ein höheres MM-Risiko haben könnten.
Ernährung: Gemüse	Hinweise auf protektiven Effekt	<i>nicht diskutiert</i>	Hinweise auf protektiven Effekt	Ergebnisse konsistent, es wurden aber sehr unterschiedliche Gemüse getestet
Ernährung: Fisch	Hinweise auf protektiven Effekt	<i>nicht diskutiert</i>	kein Risiko	3 Studien finden keinen Risikofaktor
Ernährung: Milch, Fett, Fleisch	Hinweise auf Risikofaktor	<i>nicht diskutiert</i>	Bewertung nicht möglich	Daten inkonsistent. Risikofaktoren: rotes Fleisch, gesalzenes Fleisch, Vollmilch; kein Risiko: verarbeitetes Fleisch, Geflügel, Eier, Milchprodukte; protektiver Effekt für Fette von Wiederkäuern

Tabelle 8: Evidenzbeurteilung möglicher Risikofaktoren für MM bzw. MGUS (Fortsetzung)

Möglicher Risikofaktor	Hoopmann et al.	Sergentanis et al.	Wengenroth et al.	Wengenroth et al. Kommentar
Lebensstilbezogene Risikofaktoren (Fortsetzung)				
Alkoholkonsum	Hinweise auf protektiven Effekt	Hinweise auf protektiven Effekt	Wahrscheinlich protektiv	Studien, die keinen Effekt finden weisen methodische Mängel auf.
Rauchen	kein Risiko	kein Risiko	Bewertung nicht möglich	Studien, die Risikofaktor finden, weisen methodische Mängel auf
Sozio-ökonomischer Status	kein Risiko	nicht diskutiert	Bewertung nicht möglich	Eine Studie weist auf ein höheres Risiko für Arbeiter hin. Dies könnte jedoch an der Art beruflichen Tätigkeit liegen.

Krankheiten

Autoimmunerkrankungen	Bewertung nicht möglich	Hinweise auf Risikofaktor ⁴	Bewertung nicht möglich	Inkonsistente Daten; Problem des multiplen Testens
Viruserkrankungen	Bewertung nicht möglich	Bewertung nicht möglich ⁵	Bewertung nicht möglich	Hinweise für Herpes Zoster. Latenzzeit zwischen Viruserkrankung und MM oft nicht berücksichtigt; unklar, ob die Viruserkrankung MM begünstigt oder andersherum; Problem des multiplen Testens

¹Nur Maschinenabgase waren mit MM assoziiert, nicht aber Benzol, Petroleum oder Petroleumprodukte;

²TCE war nicht mit MM assoziiert, für Methylenchlorid gab es widersprüchliche Ergebnisse;

³Es wurde ein protektiver, aber nicht signifikanter, Effekt für körperliche Aktivität gefunden (gepoolter RR aus 12 Studien=0,86; 95%CI=0,68-1,09);

⁴Risikofaktor: Pernizöse Anämie, Spondylitis ankylosans; kein Risikofaktor: Rheumatoide Arthritis, Psoriasis, Polymyositis / Dermatomyositis; unklar: Lupus erythematodes, Diabetes mellitus Typ 2;

⁵Hier wurde nur Hepatitis C untersucht, Ergebnisse waren inkonsistent.

Danksagung

Wir möchten uns ganz herzlich bei folgenden Personen bedanken:

- **Herrn Michael Hoopmann** für all seine Vorarbeit, Beratung und die Vorlage des umfangreichen und lehrreichen vorangegangenen Berichts „Bekannte oder vermutete Risikofaktoren für das Multiple Myelom“.
- **Frau Friedericke Ostertag** für ihre unermüdliche Hilfe bei der Literaturbeschaffung.
- **Frau Kseniya Popovich** für die Übersetzung tschechischer Literatur.
- **Frau Anna Julia Witzleb** für die Übersetzung des genetischen Kapitels ins Deutsche.
- **Herrn Dr. Rudolf Schierl** für seine Beratung bzgl. der Übersetzung von Noxen vom Englischen ins Deutsche.
- **Frau Dr. Jessica Gerlich und Herrn Dr. Tobias Weinmann** für ihre Beratung bzgl. epidemiologischer Methoden.

Anhang

Anhang 1: Codes der Suchanfragen in Medline und Embase

Field	Topic	Search Terms Medline	Search Terms Embase
0 MM	Multiple myeloma	((Multiple Myeloma [Mesh] OR Multiple Myeloma [All Fields] OR Plasma-Cell Myeloma [All Fields] OR Plasma Cell Myeloma [All Fields] OR Myelomatosis [All Fields] OR Myelomatoses [All Fields] OR Kahler Disease [All Fields] OR Kahler-Disease [All Fields] OR Myeloma-Multiple [All Fields] OR Myeloma Multiple [All Fields] OR Plasmocytoma OR Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance OR Schnitzler Syndrome OR Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance [Mesh] OR Schnitzler Syndrome [Mesh] OR Smoldering myeloma OR Smoldering myeloma)) AND ("2009/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	Multiple Myeloma or Plasma-Cell Myeloma or Plasma Cell Myeloma or Myelomatosis or Myelomatoses or Kahler Disease or Kahler-Disease or Myeloma-Multiple or Myeloma Multiple or Plasmocytoma or Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance or Schnitzler Syndrome or Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance or Schnitzler Syndrome or Smoldering myeloma or Smoldering myeloma
1 Occupation	Hairdresser, Hair dye	hairdresser* OR hair dresser* OR barber* OR haircutter* OR hair cutter* OR hairstylist* OR hair stylist* OR coiffeur* OR beautician* OR cosmetician* OR cosmetologist* OR esthetician* OR aesthetician* OR beauty therapist* OR beauty specialist* OR Hair Dyes [Mesh]	hairdresser* or hair dresser* or barber* or haircutter* or hair cutter* or hairstylist* or hair stylist* or coiffeur* or beautician* or cosmetician* or cosmetologist* or esthetician* or aesthetician* or beauty therapist* or beauty specialist* or Hair Dyes
1 Occupation	Agriculture: Farming, pesticides	agricultur* OR farming OR farms OR farm OR farmers OR farmer OR pesticide* OR insecticide* OR herbicide* OR glyphosate* OR dichloro-diphenyl-trichloroethane* OR meat worker* OR Agriculture [Mesh] OR Pesticides [Mesh] OR Dimethyldithiocarbamate [Mesh] OR Phenoxyacetates [Mesh] OR 2,4-Dichlorophenoxyacetic	agricultur* or farming or farms or farm or farmers or farmer or pesticide* or insecticide* or herbicide* or glyphosate* or dichloro-diphenyl-trichloroethane* or meat worker* or Agriculture or Pesticides or Dimethyldithiocarbamate or Phenoxyacetates or 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid or 2 4-D amine or

		Acid [Mesh] OR 2.4-D amine OR Chlorophenols [Mesh] OR 50-29-3 OR 128-04-1 OR 94-75-7 OR 1071-83-6 OR 40465-66-5 OR 38641-94-0 OR 95-57-8 OR 108-43-0 OR 106-48-9 OR 25167-80-0	Chlorophenols or 50-29-3 or 128-04-1 or 94-75-7 or 1071-83-6 or 40465-66-5 or 38641-94-0 or 95-57-8 or 108-43-0 or 106-48-9 or 25167-80-0
<u>1 Occupation</u>	Fireman	fireman OR firemen OR fire man OR fire men OR firefighter* OR fire-fighter* OR fire officer* OR smoke jumper* OR Firefighters [Mesh]	fireman OR firemen OR fire man OR fire men OR firefighter* OR fire-fighter* OR fire officer* OR smoke jumper* OR Firefighters
<u>1 Occupation</u>	Solvent: Methylene chloride	Methylene Chloride* OR Methylene Bichloride* OR Methylene Dichloride* OR Dichloromethane* OR Solaesthin* OR Methylene Chloride [Mesh] OR 75-09-2	Methylene Chloride* OR Methylene Bichloride* OR Methylene Dichloride* OR Dichloromethane* OR Solaesthin* OR Methylene Chloride OR 75-09-2
<u>1 Occupation</u>	Dioxin	Dioxins [Mesh] OR Dioxin* OR 2,7-dichlorodibenzo-4-dioxin [Mesh] OR 33857-26-0	Dioxins OR Dioxin* OR 2,7-dichlorodibenzo-4-dioxin OR 33857-26-0
<u>1 Occupation</u>	Solvent: Benzene	benzene* OR benzole* OR cyclohexatriene* OR benzol* OR Vehicle Emissions [Mesh] OR 71-43-2	benzene* OR benzole* OR cyclohexatriene* OR benzol* OR Vehicle Emissions OR 71-43-2
<u>1 Occupation</u>	Wood: wood dust	wood dust OR saw dust OR wood shavings	wood dust OR saw dust OR wood shavings
<u>1 Occupation</u>	Solvent: Trichloroethylene	trichloroethylene* OR organochlorine* OR chlorinated solvent* OR solvent* OR Ethinyl Trichloride* OR Trielina* OR Trilene* OR Hydrocarbons, Chlorinated [Mesh] OR Solvents [Mesh] OR Chlorinated hydrocarbons [Mesh] OR 79-01-6	trichloroethylene* OR organochlorine* OR chlorinated solvent* OR solvent* OR Ethinyl Trichloride* OR Trielina* OR Trilene* OR Solvents OR Chlorinated hydrocarbons OR 79-01-6
<u>1 Occupation</u>	Asbestos	asbestos [Mesh] OR asbest* OR 1332-21-4	asbestos OR asbest* OR 1332-21-4
<u>1 Occupation</u>	Butchery	butcher* OR meat market*	butcher* or meat market*
<u>1 Occupation</u>	Formaldehyde	Formaldehyde [Mesh] OR formaldehyde [All Fields] OR 50-00-0	Formaldehyde OR 50-00-0

<u>1 Occupation</u>	Gum industry: solvents, latex, 1,3 Butadien, Organosulfid	Rubber [Mesh] Latex [Mesh] OR Butadienes [Mesh] OR Styrene OR Sulfide* OR Organosulfide* OR Rubber OR Latex OR Butadienes OR 106-99-0 OR 100-42-5	Rubber OR Latex OR Butadienes OR Styrene OR Sulfide* OR Organosulfide* OR 106-99-0 OR 100-42-5
<u>1 Occupation</u>	Radiation: electro magnetic fields UV Radiation	Ultraviolet Rays [Mesh] OR Ultraviolet ray* OR Ultra-violet ray* OR Electromagnetic Radiation [Mesh] OR Electromagnetic radiation*	Ultraviolet Radiation OR Electromagnetic Radiation
<u>1 Occupation</u>	Radiation: Ionizing	Radiation, Ionizing [Mesh] OR X-rays [MeSH] OR X-ray* OR Ionizing radiation	Ionizing Radiation OR X-rays OR X-ray* OR Ionizing radiation
<u>1 Occupation</u>	Fuel	Gasoline [Mesh] OR Diesel OR Gasoline OR 3-nitrofluoranthene [Mesh] OR exhaust fumes	Gasoline OR Diesel OR Gasoline OR 3-nitrofluoranthene OR exhaust fumes
Experimental animal	Animal model 7-N-Hexyloctadecane	7-N-Hexyloctadecane OR 7-n-hexyloctadecan* OR 19842929	7-N-Hexyloctadecane OR 7-n-hexyloctadecan* OR 19842929
Experimental animal	Animal model Pristane	2,6,10,14-Tetramethylpentadecane OR Pristane [Supplementary Concept] OR Norphytan OR 1921-70-6 OR 13920-09-7 OR 70268-02-9 OR 70268-01-8	2,6,10,14-Tetramethylpentadecane OR Pristane OR Norphytan OR 1921-70-6 OR 13920-09-7 OR 70268-02-9 OR 70268-01-8
Experimental animal	Animal model Phytane	Phytane [Supplementary Concept] OR Phytane OR 638-36-8	Phytane OR 638-36-8
<u>2 Life style</u>	BMI: overweight	BMI OR body mass index OR overweight OR obesity OR obese OR Body Mass Index [Mesh] OR Overweight [Mesh]	BMI OR obesity OR obese OR Body Mass Index OR Overweight
<u>2 Life style</u>	Physical activity	physical activit* OR exercise* OR cardiorespiratory fitness OR cardiovascular fitness OR resistance training* OR endurance training* OR aerobic* OR sports* [Mesh] OR athlete* OR player* OR Sports [Mesh]	physical activit* OR exercise* OR cardiorespiratory fitness OR cardiovascular fitness OR resistance training* OR endurance training* OR aerobic* OR sports* OR athlete* OR player* OR Sports
<u>2 Life style</u>	Alcohol	alcohol* OR binge drinking OR ethanol [Mesh] OR Binge Drinking [Mesh] OR Alcoholic Beverages [Mesh]	alcohol* OR ethanol OR Binge Drinking OR Alcoholic Beverages
<u>2 Life style</u>	Nutrition: fish	fish consum* OR fish nutrit* OR fish eat* OR fish diet* OR fish intake	fish consum* OR fish nutrit* OR fish eat* OR fish diet* OR fish intake

<u>2 Life style</u>	Nutrition: vegetable consumption	Vegetables [Mesh] OR vegetable*	Vegetables OR vegetable*
<u>2 Life style</u>	Smoking	tobacco OR smoke OR smoking OR Tobacco Use [Mesh]	Smoke or "Tobacco Use" or Smoking or Tobacco
<u>2 Life style</u>	Nutrition: milk, meat, fat consumption	milk [Mesh] OR meat [Mesh] OR dietary fat [Mesh] OR milk OR meat OR dietary fat	milk OR meat OR dietary fat
<u>2 Life style</u>	SES	Socioeconomic Factors [Mesh] OR socioeconomic* OR socio-economic*	Socioeconomic Factors OR socioeconomic* OR socio-economic*
<u>3 Diseases</u>	Autoimmune: Pernicious anemia	Anemia, Pernicious [Mesh] OR Pernicious Anemia [All Fields]	Pernicious Anemia
<u>3 Diseases</u>	Autoimmune: Ankylosing Spondylitis	Spondylitis, Ankylosing [Mesh] OR Ankylosing Spondylitis	Ankylosing Spondylitis
<u>3 Diseases</u>	Virus: HIV	HIV [Mesh] OR HIV	HIV
<u>3 Diseases</u>	Autoimmune: Systemic Lupus Erythematosus	Systemic Lupus Erythematosus OR Lupus Erythematosus, Systemic [Mesh]	Systemic Lupus Erythematosus
<u>3 Diseases</u>	Inflammation: Pneumonia	Pneumonia [Mesh] OR Pneumonia	Pneumonia
<u>3 Diseases</u>	Inflammation: Sepsis	Sepsis [Mesh] OR Sepsis	Sepsis
<u>3 Diseases</u>	Metabolic: Diabetes Mellitus, Type 2	Diabetes Mellitus, Type 2 OR diabetes mellitus, type 2 [Mesh]	Non-insulin dependent diabetes mellitus
<u>3 Diseases</u>	Nervous system D: Meningitis	Meningitis [Mesh] OR Meningitis	Meningitis

<u>3 Diseases</u>	Virus: Herpes zoster	Herpes Zoster [Mesh] OR Herpes Zoster	Herpes Zoster
<u>3 Diseases</u>	Virus: Polio	Poliomyelitis [Mesh] OR Poliomyelitis	Poliomyelitis
<u>3 Diseases</u>	Virus: Hepatitis C	hepatitis C [MeSH] OR hepatitis C virus	hepatitis C OR hepatitis C virus
<u>3 Diseases</u>	Autoimmune: Arthritis, Rheumatoid	Arthritis, Rheumatoid OR Caplan Syndrome OR Felty Syndrome OR Rheumatoid Nodule OR Rheumatoid Vasculitis OR Still's Disease, Adult-Onset OR Arthritis, Rheumatoid [Mesh]	Rheumatoid Arthritis OR Caplan Syndrome OR Felty Syndrome OR Rheumatoid Nodule OR Rheumatoid Vasculitis OR Still's Disease OR Still's Disease Adult-Onset
<u>3 Diseases</u>	Autoimmune: Polymyalgia rheumatica	Polymyalgia Rheumatica [Mesh] OR Polymyalgia Rheumatica	Polymyalgia Rheumatica
<u>3 Diseases</u>	Autoimmune: polymyositis/dermatomyositis	Polymyositis[Mesh] OR Polymyositis OR Dermatomyositis [Mesh] OR Dermatomyositis	Polymyositis OR Dermatomyositis
<u>3 Diseases</u>	Autoimmune: Systemic Sclerosis (Scleroderma systemic ?)	Scleroderma, Systemic [Mesh] OR Systemic Scleroderma	Systemic Sclerosis
<u>3 Diseases</u>	Autoimmune: Psoriasis	Psoriasis [Mesh] OR Psoriasis [All Fields]	Psoriasis
<u>3 Diseases</u>	Autoimmune: Sjogren's Syndrome	Sjogren's Syndrome OR Sjogren's Syndrome [Mesh]	Sjogren's Syndrome
<u>4 Genetics</u>	Inflammation: Interleukin-6	(interleukin-6 OR IL-6 OR IL6 OR Interleukin-6 [Mesh]) AND (polymorphism* OR SNP OR (single AND nucleotide AND polymorphism*)) OR Polymorphism, Single Nucleotide [Mesh]	(interleukin-6 OR IL-6 OR IL6 OR Interleukin-6) AND (polymorphism* OR SNP OR (single AND nucleotide AND polymorphism*)) OR Polymorphism, Single Nucleotide)

<u>4 Genetics</u>	DNA: Promoter Methylation	(methylation OR hypermethylation OR DNA methylation OR demethylation OR promoter methylation OR Methylation [Mesh]) AND (cyclin-dependent kinase inhibitor p15 OR p15 OR p15INK4B OR CDKN2B OR INK4B OR p15 CDK4 inhibitor OR cyclin dependent kinase inhibitor p16 OR p16INK4A OR INK4A OR CDKN2A OR MTS1 OR multiple tumor suppressor-1)	(methylation OR hypermethylation OR DNA methylation OR demethylation OR promoter methylation OR Methylation) AND (cyclin-dependent kinase inhibitor p15 OR p15 OR p15INK4B OR CDKN2B OR INK4B OR p15 CDK4 inhibitor OR cyclin dependent kinase inhibitor p16 OR p16INK4A OR INK4A OR CDKN2A OR MTS1 OR multiple tumor suppressor-1)
<u>4 Genetics</u>	Metabolism: MTHFR gene	Methylenetetrahydrofolate Reductase OR NADPH2 OR Methylenetetrahydrofolate Reductase (NADPH2) [Mesh] OR MTHFR	Methylenetetrahydrofolate Reductase OR NADPH2 OR Methylenetetrahydrofolate Reductase OR MTHFR
<u>4 Genetics</u>	Inflammation: Tumor necrosis factor-alpha	Tumor Necrosis Factor-alpha OR Tumor Necrosis Factor-alpha [Mesh]	Tumor Necrosis Factor-alpha
<u>4 Genetics</u>	Genetic subtype	Hyperdiploid myeloma OR multiple trisomies OR multiple trisom* OR trisomy [Mesh]	Hyperdiploid myeloma OR multiple trisomies OR multiple trisom* OR trisomy
<u>4 Genetics</u>	Genetic subtype	Non-hyperdiploid myeloma OR Genetic Translocation [Mesh] OR chromosome translocation*	Non-hyperdiploid myeloma OR Genetic Translocation OR chromosome translocation*
<u>4 Genetics</u>	Key event	Cyclin D [Mesh] OR Cyclin D OR Cyclin D gene	Cyclin D OR Cyclin D gene
<u>4 Genetics</u>	Secondary genetic events	MYC genes [Mesh] OR NRAS protein, human [Supplementary Concept] OR Proto-Oncogene Proteins p21(ras) [Mesh] OR KRAS protein, human [Supplementary Concept] OR BRAF protein, human [Supplementary Concept]	MYC genes OR NRAS OR Proto-Oncogene Proteins p21 OR KRAS OR BRAF
<u>5 New Risk Factors</u>	Occupational and environmental risk factors	(Occupations[Mesh]) OR Workplace[Mesh] OR Environment[Mesh] OR Employment[Mesh] OR occupation* OR workplace* OR environment* OR employ*)	Occupations or Workplace or Environment or Employment or occupation* or workplace* or environment* or employ*

Literatur

Aas, G. B., B. Aagnes, L. A. Strand and T. K. Grimsrud (2009). "Suggested excess of occupational cancers in Norwegian offshore workers: Preliminary results from the Cancer Registry Offshore Cohort." *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* **35**(5): 397-399.

Abe, S. K., M. Inoue, N. Sawada, M. Iwasaki, T. Shimazu, T. Yamaji, S. Sasazuki, Y. Tanaka, M. Mizokami and S. Tsugane (2015). "Hepatitis B and C virus infection and risk of lymphoid malignancies: A population-based cohort study (JPHC Study)." *Cancer Epidemiol* **39**(4): 562-566.

Alavanja, M. C., J. N. Hofmann, C. F. Lynch, C. J. Hines, K. H. Barry, J. Barker, D. W. Buckman, K. Thomas, D. P. Sandler, J. A. Hoppin, S. Koutros, G. Andreotti, J. H. Lubin, A. Blair and L. E. Beane Freeman (2014). "Non-hodgkin lymphoma risk and insecticide, fungicide and fumigant use in the agricultural health study." *PLoS One* **9**(10): e109332.

Albright, F., C. Teerlink, T. L. Werner and L. A. Cannon-Albright (2012). "Significant evidence for a heritable contribution to cancer predisposition: A review of cancer familiarity by site." *BMC Cancer* **12** (no pagination)(138).

Alexander, D. D., P. J. Mink, H. O. Adami, P. Cole, J. S. Mandel, M. M. Oken and D. Trichopoulos (2007). "Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature." *Int J Cancer* **120 Suppl 12**: 40-61.

Anderson, L. A., S. Gadalla, L. M. Morton, O. Landgren, R. Pfeiffer, J. L. Warren, S. I. Berndt, W. Ricker, R. Parsons and E. A. Engels (2009). "Population-based study of autoimmune conditions and the risk of specific lymphoid malignancies." *International Journal of Cancer* **125**(2): 398-405.

Andreotti, G., B. Birmann, A. J. De Roos, J. Spinelli, W. Cozen, N. J. Camp, K. Moysich, B. Chiu, E. Steplowski, J. Krzystan, P. Boffetta, V. Benhaim-Luzon, P. Brennan, S. De Sanjose, L. Costas, A. S. Costantini, L. Miligi, P. Cocco, N. Becker, L. Foretova, M. Maynadie, A. Nieters, A. Staines, G. Tricot, K. Milliken, D. Weisenburger, T. Zheng, D. Baris and P. Mark (2013). "A pooled analysis of alcohol consumption and risk of multiple myeloma in the international multiple myeloma consortium." *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* **22**(9): 1620-1627.

Andreotti, G., B. M. Birmann, W. Cozen, A. J. De Roos, B. C. Chiu, L. Costas, S. de Sanjose, K. Moysich, N. J. Camp, J. J. Spinelli, P. Pahwa, J. A. Dosman, J. R. McLaughlin, P. Boffetta, A. Staines, D. Weisenburger, V. Benhaim-Luzon, P. Brennan, A. S. Costantini, L. Miligi, M. Campagna, A. Nieters, N. Becker, M. Maynadie, L. Foretova, T. Zheng, G. Tricot, K. Milliken, J. Krzystan, E. Steplowski, D. Baris and M. P. Purdue (2015). "A pooled analysis of cigarette smoking and risk of multiple myeloma from the international multiple myeloma consortium." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **24**(3): 631-634.

Andreotti, G., M. Katz, A. Hoering, B. Van Ness, J. Crowley, G. Morgan, R. N. Hoover, D. Baris and B. Durie (2015). "Risk of multiple myeloma in a case-spouse study." *Leuk Lymphoma*: 1-10.

Andrulis, M., N. Lehnert, D. Capper, R. Penzel, C. Heining, J. Huellein, T. Zenz, A. von Deimling, P. Schirmacher, A. D. Ho, H. Goldschmidt, K. Neben and M. S. Raab (2013). "Targeting the BRAF V600E mutation in multiple myeloma." *Cancer Discov* **3**(8): 862-869.

Arendt, J. F. B., L. Pedersen, E. Nexø and H. T. Sørensen (2013). "Elevated plasma vitamin B12 levels as a marker for cancer: A population-based cohort study." *Journal of the National Cancer Institute* **105**(23): 1799-1805.

Atchison, E. A., G. Gridley, J. D. Carreon, M. F. Leitzmann and K. A. McGlynn (2011). "Risk of cancer in a large cohort of U.S. veterans with diabetes." *International Journal of Cancer* **128**(3): 635-643.

Beane Freeman, L. E., A. Blair, J. H. Lubin, P. A. Stewart, R. B. Hayes, R. N. Hoover and M. Hauptmann (2009). "Mortality from lymphohematopoietic malignancies among workers in formaldehyde industries: the National Cancer Institute Cohort." *J Natl Cancer Inst* **101**(10): 751-761.

- Beane Freeman, L. E., A. J. Deroos, S. Koutros, A. Blair, M. H. Ward, M. Alavanja and J. A. Hoppin (2012). "Poultry and livestock exposure and cancer risk among farmers in the agricultural health study." Cancer Causes Control **23**(5): 663-670.
- Becker, N., P. Schnitzler, P. Boffetta, P. Brennan, L. Foretova, M. Maynadie, A. Nieters, A. Staines, Y. Benavente, P. Cocco and S. De Sanjose (2012). "Hepatitis B virus infection and risk of lymphoma: Results of a serological analysis within the European case-control study EpiLymph." Journal of Cancer Research and Clinical Oncology **138**(12): 1993-2001.
- Benson, V. S., K. Pirie, K. Reeves Gillian, V. Beral, J. Green and J. Schuz (2013). "Mobile phone use and risk of brain neoplasms and other cancers: Prospective study." International Journal of Epidemiology **42**(3): 792-802.
- Bernatsky, S., R. Ramsey-Goldman, J. Labrecque, L. Joseph, J. F. Boivin, M. Petri, A. Zoma, S. Manzi, M. B. Urowitz, D. Gladman, P. R. Fortin, E. Ginzler, E. Yelin, S. C. Bae, D. J. Wallace, S. Edworthy, S. Jacobsen, C. Gordon, M. A. Dooley, C. A. Peschken, J. G. Hanly, G. S. Alarcon, O. Nived, G. Ruiz-Irastorza, D. Isenberg, A. Rahman, T. Witte, C. Aranow, D. L. Kamen, K. Steinsson, A. Askanase, S. Barr, L. A. Criswell, G. Sturfelt, N. M. Patel, J. L. Senecal, M. Zummer, J. E. Pope, S. Ensworth, H. El-Gabalawy, T. McCarthy, L. Dreyer, J. Sibley, Y. St. Pierre and A. E. Clarke (2013). "Cancer risk in systemic lupus: An updated international multi-centre cohort study." Journal of Autoimmunity **42**: 130-135.
- Birmann, B. M., E. L. Giovannucci, B. A. Rosner and G. A. Colditz (2014). "Regular aspirin use and risk of multiple myeloma: a prospective analysis in the health professionals follow-up study and nurses' health study." Cancer Prev Res (Phila) **7**(1): 33-41.
- Bongers, M. L., J. G. Hogervorst, L. J. Schouten, R. A. Goldbohm, H. C. Schouten and P. A. van den Brandt (2012). "Dietary acrylamide intake and the risk of lymphatic malignancies: the Netherlands Cohort Study on diet and cancer." PLoS One **7**(6): e38016.
- Boursi, B., B. M. Weiss, K. Haynes, R. Mamtani and Y. X. Yang (2016). "Reappraisal of risk factors for Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance." Am J Hematol.
- Bove, F. J., P. Z. Ruckart, M. Maslia and T. C. Larson (2014). "Evaluation of mortality among marines and navy personnel exposed to contaminated drinking water at USMC base Camp Lejeune: a retrospective cohort study." Environ Health **13**(1): 10.
- Bove, F. J., P. Z. Ruckart, M. Maslia and T. C. Larson (2014). "Mortality study of civilian employees exposed to contaminated drinking water at USMC Base Camp Lejeune: A retrospective cohort study." Environmental Health: A Global Access Science Source **13** (1) (no pagination)(68).
- Boyd, E. M., A. J. Bench, M. B. van 't Veer, P. Wright, D. M. Bloxham, G. A. Follows and M. A. Scott (2011). "High resolution melting analysis for detection of BRAF exon 15 mutations in hairy cell leukaemia and other lymphoid malignancies." Br J Haematol **155**(5): 609-612.
- Bradbury, K. E., E. A. Spencer, A. W. Roddam, G. K. Reeves, T. J. Key, E. Banks, V. Beral, R. English, J. Green, J. Patnick, R. Peto, G. Reeves, M. Vessey, M. Wallis, H. Abbiss, S. Abbott, M. Armstrong, A. Balkwill, V. Benson, J. Black, K. Bradbury, A. Brown, B. Cairns, K. Canfell, D. Canoy, B. Crossley, F. Crowe, D. Ewart, S. Ewart, L. Fletcher, S. Floud, T. Gathani, L. Gerrard, A. Goodill, L. Guiver, I. Lingard, S. W. Kan, O. Kirichek, M. Kroll, N. Langston, B. Liu, M. J. Luque, K. Moser, L. Pank, K. Pirie, K. Shaw, E. Sherman, E. Sherry-Starmer, H. Strange, S. Sweetland, A. Timadjer, S. Tipper, R. Travis, L. Wright, O. Yang and H. Young (2014). "Organic food consumption and the incidence of cancer in a large prospective study of women in the United Kingdom." British Journal of Cancer **110**(9): 2321-2326.
- Brown, L. M., M. S. Linet, R. S. Greenberg, D. T. Silverman, R. B. Hayes, G. M. Swanson, A. G. Schwartz, J. B. Schoenberg, L. M. Pottern and J. F. Fraumeni, Jr. (1999). "Multiple myeloma and family history of cancer among blacks and whites in the U.S." Cancer **85**(11): 2385-2390.

- Burns, C., K. Bodner, G. Swaen, J. Collins, K. Beard and M. Lee (2011). "Cancer incidence of 2,4-D production workers." International Journal of Environmental Research and Public Health **8**(9): 3579-3590.
- Caviglia, G. P., C. Sciacca, M. L. Abate, A. Olivero, C. Rosso, G. A. Touscoz, A. Ciancio, M. Rizzetto and A. Smedile (2015). "Chronic hepatitis C virus infection and lymphoproliferative disorders: Mixed cryoglobulinemia syndrome, monoclonal gammopathy of undetermined significance, and B-cell non-Hodgkin lymphoma." Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia) **30**(4): 742-747.
- Chan, V., K. Song, O. Mang, D. K. Ip and W. Y. Au (2011). "Lower incidence of plasma cell neoplasm is maintained in migrant Chinese to British Columbia: findings from a 30-year survey." Leuk Lymphoma **52**(12): 2316-2320.
- Chang, E. T., A. J. Canchola, M. Cockburn, Y. Lu, S. S. Wang, L. Bernstein, C. A. Clarke and P. L. Horn-Ross (2011). "Adulthood residential ultraviolet radiation, sun sensitivity, dietary vitamin D, and risk of lymphoid malignancies in the California Teachers Study." Blood **118**(6): 1591-1599.
- Chang, E. T., C. A. Clarke, A. J. Canchola, Y. Lu, S. S. Wang, G. Ursin, D. W. West, L. Bernstein and P. L. Horn-Ross (2010). "Alcohol consumption over time and risk of lymphoid malignancies in the California Teachers Study cohort." American journal of epidemiology **172**(12): 1373-1383.
- Chapman, M. A., M. S. Lawrence, J. J. Keats, K. Cibulskis, C. Sougnez, A. C. Schinzel, C. L. Harview, J. P. Brunet, G. J. Ahmann, M. Adli, K. C. Anderson, K. G. Ardlie, D. Auclair, A. Baker, P. L. Bergsagel, B. E. Bernstein, Y. Drier, R. Fonseca, S. B. Gabriel, C. C. Hofmeister, S. Jagannath, A. J. Jakubowiak, A. Krishnan, J. Levy, T. Liefeld, S. Lonial, S. Mahan, B. Mfuko, S. Monti, L. M. Perkins, R. Onofrio, T. J. Pugh, S. V. Rajkumar, A. H. Ramos, D. S. Siegel, A. Sivachenko, A. K. Stewart, S. Trudel, R. Vij, D. Voet, W. Winckler, T. Zimmerman, J. Carpten, J. Trent, W. C. Hahn, L. A. Garraway, M. Meyerson, E. S. Lander, G. Getz and T. R. Golub (2011). "Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma." Nature **471**(7339): 467-472.
- Checkoway, H., L. D. Dell, P. Boffetta, A. E. Gallagher, L. Crawford, P. S. Lees and K. A. Mundt (2015). "Formaldehyde Exposure and Mortality Risks from Acute Myeloid Leukemia and Other Lymphohematopoietic Malignancies in the US National Cancer Institute Cohort Study of Workers in Formaldehyde Industries." Journal of Occupational and Environmental Medicine **57**(7): 785-794.
- Chen, M., I. Jen, Y. H. Chen, M. W. Lin, K. Bhatia, G. B. Sharp, M. G. Law and Y. M. A. Chen (2014). "Cancer incidence in a nationwide HIV/AIDS Patient Cohort in Taiwan in 1998-2009." Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes **65**(4): 463-472.
- Chesi, M. and P. L. Bergsagel (2013). "Molecular pathogenesis of multiple myeloma: basic and clinical updates." Int J Hematol **97**(3): 313-323.
- Chrisman Jde, R., S. Koifman, P. de Novaes Sarcinelli, J. C. Moreira, R. J. Koifman and A. Meyer (2009). "Pesticide sales and adult male cancer mortality in Brazil." Int J Hyg Environ Health **212**(3): 310-321.
- Churpek, J. E. and K. Onel (2010). "Heritability of hematologic malignancies: from pedigrees to genomics." Hematol Oncol Clin North Am **24**(5): 939-972.
- Clarke, C. A., S. L. Glaser, S. L. Gomez, S. S. Wang, T. H. Keegan, J. Yang and E. T. Chang (2011). "Lymphoid malignancies in U.S. Asians: Incidence rate differences by birthplace and acculturation." Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention **20**(6): 1064-1077.
- Coggon, D., G. Ntani, E. C. Harris and K. T. Palmer (2015). "Risk of cancer in workers exposed to styrene at eight British companies making glass-reinforced plastics." Occupational and Environmental Medicine **72**(3): 165-170.
- Coleman, E. A., H. Lynch, C. Enderlin, B. Stewart, S. D. Thome, R. Kennedy, T. Richardson-Nelson and B. Barlogie (2009). "Initial report of a family registry of multiple myeloma." Cancer Nurs **32**(6): 456-464.

- Conti, A., I. Esposito, C. Lasagni, R. Miglietta, C. Padalino, A. Fabiano and G. Pellacani (2014). "Monoclonal gammopathy of undetermined significance in patients with psoriasis: is it really a side effect of biological therapy?" Drug development research **75**: S35-S37.
- Corre, J., N. Munshi and H. Avet-Loiseau (2015). "Genetics of multiple myeloma: another heterogeneity level?" Blood **125**(12): 1870-1876.
- Dalamaga, M., K. Karmaniolas, A. Panagiotou, A. Hsi, J. Chamberland, C. Dimas, A. Lekka and C. S. Mantzoros (2009). "Low circulating adiponectin and resistin, but not leptin, levels are associated with multiple myeloma risk: A case-control study." Cancer Causes and Control **20**(2): 193-199.
- De Roos, A. J., C. M. Ulrich, R. M. Ray, Y. Mossavar-Rahmani, C. A. Rosenberg, B. J. Caan, C. A. Thomson, A. McTiernan and A. Z. LaCroix (2010). "Intentional weight loss and risk of lymphohematopoietic cancers." Cancer Causes and Control **21**(2): 223-236.
- De Stefani, E., A. L. Ronco, H. Deneo-Pellegrini, P. Boffetta, P. Correa, E. Barrios, G. Acosta and M. Mendilaharsu (2013). "Meat, milk and risk of lymphoid malignancies: a case-control study in Uruguay." Nutr Cancer **65**(3): 375-383.
- Engels, E. A., E. R. Cho and S. H. Jee (2010). "Hepatitis B virus infection and risk of non-Hodgkin lymphoma in South Korea: a cohort study." Lancet Oncol **11**(9): 827-834.
- Fantini, F., D. Porta, V. Fano, E. De Felip, O. Senofonte, A. Abballe, S. D'Ilio, A. M. Ingelido, F. Mataloni, S. Narduzzi, F. Blasetti and F. Forastiere (2012). "[Epidemiologic studies on the health status of the population living in the Sacco River Valley]." Epidemiol Prev **36**(5 Suppl 4): 44-52.
- Franceschi, S., M. Lise, C. Trepo, P. Berthillon, S. C. Chuang, A. Nieters, R. C. Travis, R. Vermeulen, K. Overvad, A. Tjonneland, A. Olsen, M. M. Bergmann, H. Boeing, R. Kaaks, N. Becker, A. Trichopoulou, P. Lagiou, C. Bamia, D. Palli, S. Sieri, S. Panico, R. Tumino, C. Sacerdote, B. Bueno-de-Mesquita, P. H. Peeters, L. Rodriguez, L. L. Barroso, M. Dorransoro, M. J. Sanchez, C. Navarro, A. Barricarte, S. Regner, S. Borgquist, B. Melin, G. Hallmans, K. T. Khaw, N. Wareham, S. Rinaldi, P. Hainaut, E. Riboli and P. Vineis (2011). "Infection with hepatitis B and C viruses and risk of lymphoid malignancies in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **20**(1): 208-214.
- Frost, G., T. Brown and A. H. Harding (2011). "Mortality and cancer incidence among British agricultural pesticide users." Occup Med (Lond) **61**(5): 303-310.
- Ghosh, S., J. R. McLaughlin, J. J. Spinelli, J. A. Dosman, H. H. McDuffie and P. Pahwa (2011). "Multiple myeloma and occupational exposures: A population-based case-control study." Journal of Occupational and Environmental Medicine **53**(6): 641-646.
- Gluzman, D. F., L. M. Sklyarenko, V. A. Nadgornaya and M. P. Zavelevich (2011). "Mature B-cell neoplasms in chernobyl clean-up workers of 1986-1987: Summary of cytomorphological and immunocytochemical study in 25 years after chernobyl accident." Experimental Oncology **33**(1): 47-51.
- Gold, L. S., K. Milliken, P. Stewart, M. Purdue, R. Severson, N. Seixas, A. Blair, S. Davis, P. Hartge and A. J. De Roos (2010). "Occupation and multiple myeloma: an occupation and industry analysis." Am J Ind Med **53**(8): 768-779.
- Gold, L. S., P. A. Stewart, K. Milliken, M. Purdue, R. Severson, N. Seixas, A. Blair, P. Hartge, S. Davis and A. J. De Roos (2011). "The relationship between multiple myeloma and occupational exposure to six chlorinated solvents." Occup Environ Med **68**(6): 391-399.
- Goldacre, M. J., C. J. Wotton and D. G. R. Yeates (2009). "Cancer and immune-mediated disease in people who have had meningococcal disease: Record-linkage studies." Epidemiology and Infection **137**(5): 681-687.

- Goldin, L. R., S. Y. Kristinsson, X. S. Liang, A. R. Derolf, O. Landgren and M. Bjorkholm (2012). "Familial aggregation of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes." Journal of Clinical Oncology **30**(2): 179-183.
- Grant, W. B. (2010). "An ecological study of cancer mortality rates in the United States with respect to solar ultraviolet-B doses, smoking, alcohol consumption and urban/rural residence." Dermato-Endocrinology **2**(2): 68-76.
- Gwini, S., E. MacFarlane, A. Del Monaco, D. McLean, D. Pisaniello, G. P. Benke and M. R. Sim (2012). "Cancer Incidence, Mortality, and Blood Lead Levels Among Workers Exposed to Inorganic Lead." Annals of Epidemiology **22**(4): 270-276.
- Hemminki, K., X. Liu, A. Forsti, J. Ji, J. Sundquist and K. Sundquist (2012). "Effect of autoimmune diseases on incidence and survival in subsequent multiple myeloma." Journal of Hematology and Oncology **5** (no pagination)(59).
- Herve, A. L., M. Florence, M. Philippe, A. Michel, F. Thierry, A. Kenneth, H. Jean-Luc, M. Nikhil and M. Stephane (2011). "Molecular heterogeneity of multiple myeloma: pathogenesis, prognosis, and therapeutic implications." J Clin Oncol **29**(14): 1893-1897.
- Hofmann, J. N., B. M. Birman, L. R. Teras, R. M. Pfeiffer, Y. Wang, D. Albanes, D. Baris, G. A. Colditz, A. J. De Roos, G. G. Giles, H. D. Hosgood, Q. Lan, O. Landgren, L. M. Liao, N. Rothman, S. J. Weinstein, M. N. Pollak, M. L. Neuhauser and M. P. Purdue (2016). "Low Levels of Circulating Adiponectin Are Associated with Multiple Myeloma Risk in Overweight and Obese Individuals." Cancer Res.
- Hofmann, J. N., L. M. Liao, M. N. Pollak, Y. Wang, R. M. Pfeiffer, D. Baris, G. Andreotti, Q. Lan, O. Landgren, N. Rothman and M. P. Purdue (2012). "A prospective study of circulating adipokine levels and risk of multiple myeloma." Blood **120**(22): 4418-4420.
- Hofmann, J. N., S. C. Moore, U. Lim, Y. Park, D. Baris, A. R. Hollenbeck, C. E. Matthews, T. M. Gibson, P. Hartge and M. P. Purdue (2013). "Body mass index and physical activity at different ages and risk of multiple myeloma in the NIH-AARP diet and health study." American Journal of Epidemiology **177**(8): 776-786.
- Hoopmann, M., K. Ohlendorf and K.-M. Wollin (2009). "Bekanntes oder vermutete Risikofaktoren für das Multiple Myelom - Übersicht der wissenschaftlichen Literatur mit Schwerpunkt auf diskutierten umwelt- und arbeitsplatzbezogenen Risiken."
- Iwanaga, M. and M. Tomonaga (2014). "Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance in Asia: a viewpoint from nagasaki atomic bomb survivors." Clin Lymphoma Myeloma Leuk **14**(1): 18-20.
- Ji, J., J. Sundquist and K. Sundquist (2014). "Alcohol consumption has a protective effect against hematological malignancies: a population-based study in Sweden including 420,489 individuals with alcohol use disorders." Neoplasia **16**(3): 229-234, 234.e221.
- Jiang, Y., R. J. Marshall, S. C. Walpole, D. Prieto-Merino, D. X. Liu and J. K. Perry (2015). "An international ecological study of adult height in relation to cancer incidence for 24 anatomical sites." Cancer Causes and Control **26**(3): 493-499.
- Johnson, E. S., Y. Zhou, C. Lillian Yau, D. Prabhakar, H. Ndetan, K. Singh and N. Preacely (2010). "Mortality from malignant diseases-update of the Baltimore union poultry cohort." Cancer Causes Control **21**(2): 215-221.
- Jones, R. R., C. L. Yu, J. R. Nuckols, J. R. Cerhan, M. Airola, J. A. Ross, K. Robien and M. H. Ward (2014). "Farm residence and lymphohematopoietic cancers in the Iowa Women's Health Study." Environ Res **133**: 353-361.

- Kabat, G. C., M. Heo, A. B. Miller and T. E. Rohan (2013). "Scaling of weight for height in relation to risk of cancer at different sites in a cohort of Canadian women." American Journal of Epidemiology **177**(1): 93-101.
- Kabat, G. C., M. Y. Kim, A. R. Hollenbeck and T. E. Rohan (2014). "Attained height, sex, and risk of cancer at different anatomic sites in the NIH-AARP Diet and Health Study." Cancer Causes and Control **25**(12): 1697-1706.
- Kachuri, L., P. A. Demers, A. Blair, J. J. Spinelli, M. Pahwa, J. R. McLaughlin, P. Pahwa, J. A. Dosman and S. A. Harris (2013). "Multiple pesticide exposures and the risk of multiple myeloma in Canadian men." Int J Cancer **133**(8): 1846-1858.
- Kanda, J., K. Matsuo, M. Inoue, M. Iwasaki, N. Sawada, T. Shimazu, T. Yamaji, S. Sasazuki and S. Tsugane (2010). "Association of alcohol intake with the risk of malignant lymphoma and plasma cell myeloma in Japanese: A population-based cohort study (Japan Public Health Center-based prospective study)." Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention **19**(2): 429-434.
- Kanda, J., K. Matsuo, M. Inoue, M. Iwasaki, N. Sawada, T. Shimazu, T. Yamaji, S. Sasazuki and S. Tsugane (2010). "Association of anthropometric characteristics with the risk of malignant lymphoma and plasma cell myeloma in a Japanese population: A population-based cohort study." Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention **19**(6): 1623-1631.
- Kelly, R. S., T. Lundh, M. Porta, I. A. Bergdahl, D. Palli, A. S. Johansson, M. Botsivali, P. Vineis, R. Vermeulen, S. A. Kyrtopoulos and M. Chadeau-Hyam (2013). "Blood erythrocyte concentrations of cadmium and lead and the risk of B-cell non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma: A nested case-control study." PLoS ONE **8** (11) (no pagination)(e81892).
- Key, T. J., P. N. Appleby, F. L. Crowe, K. E. Bradbury, J. A. Schmidt and R. C. Travis (2014). "Cancer in British vegetarians: updated analyses of 4998 incident cancers in a cohort of 32,491 meat eaters, 8612 fish eaters, 18,298 vegetarians, and 2246 vegans." Am J Clin Nutr **100** Suppl 1: 378s-385s.
- Khan, F., J. J. Ruterbusch, S. L. Gomez and K. Schwartz (2013). "Differences in the cancer burden among foreign-born and US-born Arab Americans living in metropolitan Detroit." Cancer Causes and Control **24**(11): 1955-1961.
- Klatsky, A. L., Y. Li, D. Baer, M. A. Armstrong, N. Udaltsova and G. D. Friedman (2009). "Alcohol Consumption and Risk of Hematologic Malignancies." Annals of Epidemiology **19**(10): 746-753.
- Koh, D. H., T. W. Kim, Y. H. Yoon, K. S. Shin and S. W. Yoo (2011). "Lymphohematopoietic cancer mortality and morbidity of workers in a refinery/petrochemical complex in Korea." Saf Health Work **2**(1): 26-33.
- Koifman, S., T. A. Malhao, G. Pinto de Oliveira, V. de Magalhaes Camara, R. J. Koifman and A. Meyer (2014). "Cancer mortality among Brazilian dentists." American journal of industrial medicine **57**(11): 1255-1264.
- Koivisto-Korander, R., G. Scelo, G. Ferro, L. Mellekjær, K. Hemminki, E. Weiderpass, S. Tamaro, V. Pompe-Kirn, E. Tracey, D. H. Brewster, E. V. Kliewer, J. M. Tonita, C. Kee-Seng, J. G. Jonasson, C. Martos, P. Brennan, K. Straif and E. Pukkala (2012). "Second primary malignancies among women with uterine sarcoma." Gynecologic Oncology **126**(1): 30-35.
- Koutros, S., M. C. Alavanja, J. H. Lubin, D. P. Sandler, J. A. Hoppin, C. F. Lynch, C. Knott, A. Blair and L. E. Freeman (2010). "An update of cancer incidence in the Agricultural Health Study." J Occup Environ Med **52**(11): 1098-1105.
- Koutros, S., D. Baris, E. Bell, T. Zheng, Y. Zhang, T. R. Holford, B. P. Leaderer, O. Landgren and S. H. Zahm (2009). "Use of hair colouring products and risk of multiple myeloma among US women." Occup Environ Med **66**(1): 68-70.

- Kristinsson, S. Y., M. Bjorkholm, L. R. Goldin, C. Blimark, U. H. Mellqvist, A. Wahlin, I. Turesson and O. Landgren (2009). "Patterns of hematologic malignancies and solid tumors among 37,838 first-degree relatives of 13,896 patients with multiple myeloma in Sweden." International Journal of Cancer **125**(9): 2147-2150.
- Kristinsson, S. Y., A. R. Derolf, G. Edgren, P. W. Dickman and M. Bjorkholm (2009). "Socioeconomic differences in patient survival are increasing for acute myeloid leukemia and multiple myeloma in Sweden." Journal of Clinical Oncology **27**(12): 2073-2080.
- Kristinsson, S. Y., M. Tang, R. M. Pfeiffer, M. Bjorkholm, L. R. Goldin, C. Blimark, U. H. Mellqvist, A. Wahlin, I. Turesson and O. Landgren (2012). "Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of infections: a population-based study." Haematologica **97**(6): 854-858.
- Kubiczkova, L., M. Ducka, L. Sedlarikova, F. Kryukov, R. Hajek and S. Sevcikova (2013). "[Cyclins D in regulation and dysregulation of the cell cycle in multiple myeloma]." Klin Onkol **26**(5): 313-318.
- Kuchta, K., A. Muszewska, L. Knizewski, K. Steczkiewicz, L. S. Wyrwicz, K. Pawlowski, L. Rychlewski and K. Ginalski (2016). "FAM46 proteins are novel eukaryotic non-canonical poly(A) polymerases." Nucleic Acids Res **44**(8): 3534-3548.
- Kuehl, W. M. and P. L. Bergsagel (2012). "Molecular pathogenesis of multiple myeloma and its premalignant precursor." J Clin Invest **122**(10): 3456-3463.
- Laake, I., M. H. Carlsen, J. I. Pedersen, E. Weiderpass, R. Selmer, B. Kirkhus, I. Thune and M. B. Veierod (2013). "Intake of trans fatty acids from partially hydrogenated vegetable and fish oils and ruminant fat in relation to cancer risk." Int J Cancer **132**(6): 1389-1403.
- Landgren, O., S. Y. Kristinsson, L. R. Goldin, N. E. Caporaso, C. Blimark, U. H. Mellqvist, A. Wahlin, M. Bjorkholm and I. Turesson (2009). "Risk of plasma cell and lymphoproliferative disorders among 14 621 first-degree relatives of 4458 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance in Sweden." Blood **114**(4): 791-795.
- Landgren, O., R. A. Kyle, J. A. Hoppin, L. E. Beane Freeman, J. R. Cerhan, J. A. Katzmann, S. V. Rajkumar and M. C. Alavanja (2009). "Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the Agricultural Health Study." Blood **113**(25): 6386-6391.
- Landgren, O., S. V. Rajkumar, R. M. Pfeiffer, R. A. Kyle, J. A. Katzmann, A. Dispenzieri, Q. Cai, L. R. Goldin, N. E. Caporaso, J. F. Fraumeni, W. J. Blot and L. B. Signorello (2010). "Obesity is associated with an increased risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance among black and white women." Blood **116**(7): 1056-1059.
- Landgren, O., Y. K. Shim, J. Michalek, R. Costello, D. Burton, N. Ketchum, K. R. Calvo, N. Caporaso, E. Raveche, D. Middleton, G. Marti and R. F. Vogt, Jr. (2015). "Agent Orange Exposure and Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: An Operation Ranch Hand Veteran Cohort Study." JAMA Oncol **1**(8): 1061-1068.
- Leuraud, K., D. B. Richardson, E. Cardis, R. D. Daniels, M. Gillies, J. A. O'Hagan, G. B. Hamra, R. Haylock, D. Laurier, M. Moissonnier, M. K. Schubauer-Berigan, I. Thierry-Chef and A. Kesminiene (2015). "Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study." Lancet Haematol **2**(7): e276-e281.
- Li, B., X. D. Wang, X. Sun, J. Ma, Y. Yang and X. Ma (2013). "Lack of association between TNF-alpha promoter polymorphisms and multiple myeloma: a meta-analysis." Leuk Res **37**(1): 50-57.
- Li, J., J. E. Cone, A. R. Kahn, R. M. Brackbill, M. R. Farfel, C. M. Greene, J. L. Hadler, L. T. Stayner and S. D. Stellman (2012). "Association between World Trade Center exposure and excess cancer risk." JAMA - Journal of the American Medical Association **308**(23): 2479-2488.
- Liegeon, A. L., E. Mahe, E. Begon, C. Poreaux, A. Barbaud, E. Esteve, N. Quiles-Tsimaratos, M. Avenel-Audran, A. Schoeffler, L. Mery-Bossard, C. Pauwels, C. Girard, H. Maillard, D. Barthelme, C. Bernier, G.

- Chaby, Z. Reguiat, P. L. Nguyen-Thi, F. Maccari and J. L. Schmutz (2016). "Development of monoclonal gammopathy under biotherapy in psoriasis: French multicenter retrospective study." Eur J Dermatol.
- Lim, U., D. M. Freedman, I. B. W. Ho, R. L. Horst, M. P. Purdue, N. Chatterjee, S. J. Weinstein, L. M. Morton, A. Schatzkin, J. Virtamo, M. S. Linet, P. Hartge and D. Albanes (2009). "A prospective investigation of serum 25-hydroxyvitamin D and risk of lymphoid cancers." International Journal of Cancer **124**(4): 979-986.
- Lindqvist, E. K., L. R. Goldin, O. Landgren, C. Blimark, U. H. Mellqvist, I. Turesson, A. Wahlin, M. Bjorkholm and S. Y. Kristinsson (2011). "Personal and family history of immune-related conditions increase the risk of plasma cell disorders: A population-based study." Blood **118**(24): 6284-6291.
- Lionetti, M., L. Agnelli, L. Lombardi, P. Tassone and A. Neri (2012). "MicroRNAs in the pathobiology of multiple myeloma." Curr Cancer Drug Targets **12**(7): 823-837.
- Lipworth, L., J. S. Sonderman, M. T. Mumma, R. E. Tarone, D. E. Marano, J. D. Boice, Jr. and J. K. McLaughlin (2011). "Cancer mortality among aircraft manufacturing workers: an extended follow-up." J Occup Environ Med **53**(9): 992-1007.
- Liu, R. Y., X. Song, P. Chen, Z. Lei, J. Miao, N. Yi, K. Zhang, B. Pasche and H. T. Zhang (2012). "Association between IL6 -174G/C and cancer: A meta-analysis of 105,482 individuals." Exp Ther Med **3**(4): 655-664.
- Lu, Y., J. Sullivan-Halley, K. D. Henderson, H. Ma, P. L. Horn-Ross, P. Reynolds, R. Cress and L. Bernstein (2010). "Anthropometric characteristics and multiple myeloma risk." Epidemiology **21**(2): 272-273.
- Ma, L. M., L. H. Ruan and H. P. Yang (2015). "Meta-analysis of the association of MTHFR polymorphisms with multiple myeloma risk." Sci Rep **5**: 10735.
- Machnicki, M. M. and T. Stoklosa (2014). "BRAF--a new player in hematological neoplasms." Blood Cells Mol Dis **53**(1-2): 77-83.
- Mahindra, A., T. Hideshima and K. C. Anderson (2010). "Multiple myeloma: biology of the disease." Blood Rev **24 Suppl 1**: S5-11.
- McBride, D., B. Cox, J. Broughton and D. Tong (2013). "The mortality and cancer experience of New Zealand Vietnam war veterans: a cohort study." BMJ Open **3**(9): e003379.
- McCullough, M. L., L. R. Teras, R. Shah, W. R. Diver, M. M. Gaudet and S. M. Gapstur (2014). "Artificially and sugar-sweetened carbonated beverage consumption is not associated with risk of lymphoid neoplasms in older men and women." Journal of Nutrition **144**(12): 2041-2049.
- McDuffie, H. H., P. Pahwa, C. P. Karunanayake, J. J. Spinelli and J. A. Dosman (2009). "Clustering of cancer among families of cases with Hodgkin Lymphoma (HL), Multiple Myeloma (MM), Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL), Soft Tissue Sarcoma (STS) and control subjects." BMC Cancer **9**: 70.
- McLaughlin, J. K., J. S. Sonderman, R. E. Tarone, M. T. Mumma and L. Lipworth (2012). "Cancer incidence among workers at a satellite manufacturing facility." Journal of Occupational and Environmental Medicine **54**(12): 1500-1505.
- McShane, C. M., L. J. Murray, E. A. Engels, O. Landgren and L. A. Anderson (2014). "Common community-acquired infections and subsequent risk of multiple myeloma: A population-based study." International Journal of Cancer **134**(7): 1734-1740.
- Mendelsohn, J. B., Q. Z. Li, B. T. Ji, X. O. Shu, G. Yang, H. L. Li, K. M. Lee, K. Yu, N. Rothman, Y. T. Gao, W. Zheng and W. H. Chow (2009). "Personal use of hair dye and cancer risk in a prospective cohort of Chinese women." Cancer Sci **100**(6): 1088-1091.

- Mikoczy, Z., H. Tinnerberg, J. Bjork and M. Albin (2011). "Cancer incidence and mortality in Swedish sterilant workers exposed to ethylene oxide: Updated cohort study findings 1972-2006." International Journal of Environmental Research and Public Health **8**(6): 2009-2019.
- Montella, M., M. Malvezzi, M. Grimaldi, F. Nocerino, F. Frigeri, A. Pinto, A. Giudice and A. Crispo (2013). "Mortality trend for tumor correlated immune system in hyperendemic area of HCV infection in southern Italy: joinpoint analysis." Hepat Mon **13**(8): e12725.
- Morgan, G. J., B. A. Walker and F. E. Davies (2012). "The genetic architecture of multiple myeloma." Nat Rev Cancer **12**(5): 335-348.
- Munshi, N. C. and H. Avet-Loiseau (2011). "Genomics in multiple myeloma." Clin Cancer Res **17**(6): 1234-1242.
- Nagel, G., T. Stocks, D. Spath, A. Hjartaker, B. Lindkvist, G. Hallmans, H. Jonsson, T. Bjorge, J. Manjer, C. Haggstrom, A. Engeland, H. Ulmer, R. Selmer, H. Concin, P. Stattin and R. F. Schlenk (2012). "Metabolic factors and blood cancers among 578,000 adults in the metabolic syndrome and cancer project (Me-Can)." Annals of Hematology **91**(10): 1519-1531.
- Nilsson, L. M., I. Johansson, P. Lenner, B. Lindahl and B. Van Guelpen (2010). "Consumption of filtered and boiled coffee and the risk of incident cancer: A prospective cohort study." Cancer Causes and Control **21**(10): 1533-1544.
- Orsi, L., L. Delabre, A. Monnereau, P. Delval, C. Berthou, P. Fenau, G. Marit, P. Soubeyran, F. Huguette, N. Milpied, M. Leporrier, D. Hemon, X. Troussard and J. Clavel (2009). "Occupational exposure to pesticides and lymphoid neoplasms among men: results of a French case-control study." Occup Environ Med **66**(5): 291-298.
- Orsi, L., A. Monnereau, B. Dananche, C. Berthou, P. Fenau, G. Marit, P. Soubeyran, F. Huguette, N. Milpied, M. Leporrier, D. Hemon, X. Troussard and J. Clavel (2010). "Occupational exposure to organic solvents and lymphoid neoplasms in men: results of a French case-control study." Occup Environ Med **67**(10): 664-672.
- Pahwa, P., C. P. Karunanayake, J. A. Dosman, J. J. Spinelli, H. H. McDuffie and J. R. McLaughlin (2012). "Multiple myeloma and exposure to pesticides: a Canadian case-control study." J Agromedicine **17**(1): 40-50.
- Parron, T., M. Requena, A. F. Hernandez and R. Alarcon (2014). "Environmental exposure to pesticides and cancer risk in multiple human organ systems." Toxicology Letters **230**(2): 157-165.
- Patel, A. V., W. R. Diver, L. R. Teras, B. M. Birmann and S. M. Gapstur (2013). "Body mass index, height and risk of lymphoid neoplasms in a large United States cohort." Leukemia and Lymphoma **54**(6): 1221-1227.
- Patel, A. V., J. S. Hildebrand, P. T. Campbell, L. R. Teras, L. L. Craft, M. L. McCullough and S. M. Gapstur (2015). "Leisure-time spent sitting and site-specific cancer incidence in a large U.S. Cohort." Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention **24**(9): 1350-1359.
- Peragallo, M. S., F. Lista, G. Sarnicola, F. Marmo and A. Vecchione (2010). "Cancer surveillance in Italian army peacekeeping troops deployed in Bosnia and Kosovo, 1996-2007: Preliminary results." Cancer Epidemiology **34**(1): 47-54.
- Perrotta, C., A. Staines, M. Codd, S. Kleefeld, D. Crowley, T. M. A, N. Becker, P. Brennan, S. De Sanjose, L. Foretova, M. Maynadie, A. Nieters, P. Boffetta and P. Cocco (2012). "Multiple Myeloma and lifetime occupation: results from the EPILYMPH study." J Occup Med Toxicol **7**(1): 25.
- Perrotta, C., A. Staines, D. Ileana, G. Satta, S. Dubois, T. Nonne, M. Pilleri, A. T'Mannetje, N. Becker, P. Brennan, S. De Sanjose, L. Foretova, M. Maynadie, A. Nieters, P. Boffetta and P. Coceo (2011). "Occupational risk of multiple myeloma: Results from the eplymph study. [Italian]." Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia **33**(SUPPL. 3): 103-105.

- Pesatori, A. C., D. Consonni, M. Rubagotti, P. Grillo and P. A. Bertazzi (2009). "Cancer incidence in the population exposed to dioxin after the "seveso accident": Twenty years of follow-up." Environmental Health: A Global Access Science Source **8 (1) (no pagination)**(39).
- Pinato, D. J., D. Rossi, M. T. Minh, P. Toniutto, E. Boccatto, R. Minisini, G. Gaidano and M. Pirisi (2012). "Hepatitis B virus and lymphomagenesis: novel insights into an occult relationship." Dig Liver Dis **44(3)**: 235-238.
- Prideaux, S. M., E. Conway O'Brien and T. J. Chevassut (2014). "The genetic architecture of multiple myeloma." Adv Hematol **2014**: 864058.
- Prignano, F., L. Pescitelli, F. Ricceri, A. Ermini and T. Lotti (2012). "Development of MGUS in psoriatic patients: A possible undiagnosed event during anti-TNF-alpha-treatment." Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology **26(11)**: 1444-1448.
- Pukkala, E., J. I. Martinsen, E. Lynge, H. K. Gunnarsdottir, P. Sparn, L. Tryggvadottir, E. Weiderpass and K. Kjaerheim (2009). "Occupation and cancer follow-up of 15 million people in five Nordic countries." Acta Oncologica **48(5)**: 646-790.
- Pukkala, E., J. I. Martinsen, E. Weiderpass, K. Kjaerheim, E. Lynge, L. Tryggvadottir, P. Sparen and P. Demers (2014). "Cancer incidence among firefighters: 45 years of follow-up in five Nordic countries." Occupational and Environmental Medicine **71(6)**: 398-404.
- Pylypchuk, R. D., L. J. Schouten, R. A. Goldbohm, H. C. Schouten and P. A. van den Brandt (2009). "Body mass index, height, and risk of lymphatic malignancies: a prospective cohort study." Am J Epidemiol **170(3)**: 297-307.
- Rahu, K., T. Hakulinen, G. Smailyte, A. Stengrevics, A. Auvinen, P. D. Inskip, J. D. Boice Jr and M. Rahu (2013). "Site-specific cancer risk in the Baltic cohort of Chernobyl cleanup workers, 1986-2007." European Journal of Cancer **49(13)**: 2926-2933.
- Renshaw, C., N. Ketley, H. Moller and E. A. Davies (2010). "Trends in the incidence and survival of multiple myeloma in South East England 1985-2004." BMC Cancer **10 (no pagination)**(74).
- Rios, R., C. B. Lupianez, D. Campa, A. Martino, J. Martinez-Lopez, M. Martinez-Bueno, J. Varkonyi, R. Garcia-Sanz, K. Jamrozik, C. Dumontet, A. J. Cayuela, M. Wetek, S. Landi, A. M. Rossi, F. Lesueur, R. M. Reis, V. Moreno, H. Marques, A. Jurczynszyn, V. Andersen, U. Vogel, G. Buda, E. Orciuolo, S. E. H. Jacobsen, M. Petrini, A. J. Vangsted, F. Gemignani, F. Canzian, M. Jurado and J. Sainz (2015). "Type 2 diabetes-related variants influence the risk of developing multiple myeloma: Results from the IMMEnSE consortium." Endocrine-Related Cancer **22(4)**: 545-559.
- Roed, C., F. N. Engsig, L. H. Omland, P. Skinhoj and N. Obel (2010). "Long-term mortality in patients diagnosed with pneumococcal meningitis: A danish nationwide cohort study." American Journal of Epidemiology **172(3)**: 309-317.
- Rohrmann, S., J. Linseisen, M. U. Jakobsen, K. Overvad, O. Raaschou-Nielsen, A. Tjonneland, M. C. Boutron-Ruault, R. Kaaks, N. Becker, M. Bergmann, H. Boeing, K. T. Khaw, N. J. Wareham, T. J. Key, R. Travis, V. Benetou, A. Naska, A. Trichopoulou, V. Pala, R. Tumino, G. Masala, A. Mattiello, M. Brustad, E. Lund, G. Skeie, H. B. Bueno-De-Mesquita, P. H. M. Peeters, R. C. H. Vermeulen, P. Jakszyn, M. Dorronsoro, A. Barricarte, M. J. Tormo, E. Molina, M. Arguelles, B. Melin, U. Ericson, J. Manjer, S. Rinaldi, N. Slimani, P. Boffetta, A. C. Vergnaud, A. Khan, T. Norat and P. Vineis (2011). "Consumption of meat and dairy and lymphoma risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition." International Journal of Cancer **128(3)**: 623-634.
- Ronckers, C. M., C. E. Land, J. S. Miller, M. Stovall, J. E. Lonstein and M. M. Doody (2010). "Cancer mortality among women frequently exposed to radiographic examinations for spinal disorders." Radiation Research **174(1)**: 83-90.

- Ruder, A. M., M. J. Hein, N. B. Hopf and M. A. Waters (2014). "Mortality among 24,865 workers exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs) in three electrical capacitor manufacturing plants: a ten-year update." Int J Hyg Environ Health **217**(2-3): 176-187.
- Rugbjerg, K., S. Friis, C. F. Lassen, B. Ritz and J. H. Olsen (2012). "Malignant melanoma, breast cancer and other cancers in patients with Parkinson's disease." International Journal of Cancer **131**(8): 1904-1911.
- Rusiecki, J. A., R. Patel, S. Koutros, L. Beane-Freeman, O. Landgren, M. R. Bonner, J. Coble, J. Lubin, A. Blair, J. A. Hoppin and M. C. Alavanja (2009). "Cancer incidence among pesticide applicators exposed to permethrin in the Agricultural Health Study." Environ Health Perspect **117**(4): 581-586.
- Salerno, C., P. Berchiolla, L. A. Palin, K. Vanhaecht and M. Panella (2013). "Cancer morbidity of residents living near an oil refinery plant in North-West Italy." International Journal of Environmental Health Research **23**(4): 342-351.
- Sathiakumar, N., I. Brill, M. Leader and E. Delzell (2015). "1,3-Butadiene, styrene and lymphohematopoietic cancer among male synthetic rubber industry workers--Preliminary exposure-response analyses." Chem Biol Interact **241**: 40-49.
- Sathiakumar, N. and E. Delzell (2009). "A follow-up study of mortality among women in the North American synthetic rubber industry." J Occup Environ Med **51**(11): 1314-1325.
- Schernhammer, E. S., K. A. Bertrand, B. M. Birmann, L. Sampson, W. C. Willett and D. Feskanich (2012). "Consumption of artificial sweetener- and sugar-containing soda and risk of lymphoma and leukemia in men and women." American Journal of Clinical Nutrition **96**(6): 1419-1428.
- Schubauer-Berigan, M. K., R. D. Daniels, S. J. Bertke, C. Y. Tseng and D. B. Richardson (2015). "Cancer Mortality through 2005 among a Pooled Cohort of U.S. Nuclear Workers Exposed to External Ionizing Radiation." Radiat Res **183**(6): 620-631.
- Schubauer-Berigan, M. K., R. D. Daniels and L. E. Pinkerton (2009). "Radon exposure and mortality among white and American Indian uranium miners: An update of the Colorado Plateau cohort." American Journal of Epidemiology **169**(6): 718-730.
- Seidler, A., N. Becker, A. Nieters, R. Arhelger, B. Mester, K. Rosnagel, E. Deeg, G. Elsner, M. Melis, S. Sesler, G. Avataneo, M. Meloni and P. Cocco (2010). "Asbestos exposure and malignant lymphoma: a multicenter case-control study in Germany and Italy." Int Arch Occup Environ Health **83**(5): 563-570.
- Sergentanis, T. N., F. Zagouri, G. Tsimilimos, A. Tsagianni, M. Tseliou, M. A. Dimopoulos and T. Psaltopoulou (2015). "Risk Factors for Multiple Myeloma: A Systematic Review of Meta-Analyses." Clin Lymphoma Myeloma Leuk **15**(10): 563-577 e561-563.
- Shebl, F. M., J. L. Warren, P. W. Eggers and E. A. Engels (2012). "Cancer risk among elderly persons with end-stage renal disease: A population-based case-control study." BMC Nephrology **13** (1) (no pagination)(65).
- Shirley, M. H., S. Sayeed, I. Barnes, A. Finlayson and R. Ali (2013). "Incidence of haematological malignancies by ethnic group in England, 2001-7." British Journal of Haematology **163**(4): 465-477.
- Slovak, M. L. (2011). "Multiple myeloma: current perspectives." Clin Lab Med **31**(4): 699-724, x.
- Soderberg, K. C., J. Kaprio, P. K. Verkasalo, E. Pukkala, M. Koskenvuo, E. Lundqvist and M. Feychting (2009). "Overweight, obesity and risk of haematological malignancies: a cohort study of Swedish and Finnish twins." Eur J Cancer **45**(7): 1232-1238.
- Sogaard, K. K., D. K. Farkas, L. Pedersen, N. S. Weiss, R. W. Thomsen and H. T. Sorensen (2015). "Pneumonia and the incidence of cancer: A Danish nationwide cohort study." Journal of Internal Medicine **277**(4): 429-438.

Stenehjem, J. S., K. Kjaerheim, M. Bratveit, S. O. Samuelsen, F. Barone-Adesi, N. Rothman, Q. Lan and T. K. Grimsrud (2015). "Benzene exposure and risk of lymphohaematopoietic cancers in 25 000 offshore oil industry workers." Br J Cancer **112**(9): 1603-1612.

Stocks, T., K. Rapp, T. Bjorge, J. Manjer, H. Ulmer, R. Selmer, A. Lukanova, D. Johansen, H. Concin, S. Tretli, G. Hallmans, H. Jonsson and P. Stattin (2009). "Blood glucose and risk of incident and fatal cancer in the metabolic syndrome and cancer project (Me-Can): Analysis of six prospective cohorts." PLoS Medicine **6** (12) (no pagination)(1000201).

Su, V. Y., Y. F. Yen, S. W. Pan, P. H. Chuang, J. Y. Feng, K. T. Chou, Y. M. Chen, T. J. Chen and W. J. Su (2016). "Latent Tuberculosis Infection and the Risk of Subsequent Cancer." Medicine (Baltimore) **95**(4): e2352.

Tawfik, N. M., M. El Deeb and A. S. Nasr (2013). "Monoclonal gammopathy among patients with chronic hepatitis C virus infection." American Journal of the Medical Sciences **345**(5): 366-368.

Teras, L. R., S. M. Gapstur, W. R. Diver, B. M. Birmann and A. V. Patel (2012). "Recreational physical activity, leisure sitting time and risk of non-Hodgkin lymphoid neoplasms in the American Cancer Society Cancer Prevention Study II Cohort." International Journal of Cancer **131**(8): 1912-1920.

Tomi, A. L., R. Belkhir, G. Nocturne, F. Desmoulin, E. Berge, S. Pavy, C. Miceli-Richard, X. Mariette and R. Seror (2015). "Monoclonal gammopathy and risk of lymphoma and multiple myeloma in patients with primary Sjogren's syndrome." Arthritis Rheumatol.

Tsai, R. J., S. E. Luckhaupt, P. Schumacher, R. D. Cress, D. M. Deapen and G. M. Calvert (2015). "Risk of cancer among firefighters in California, 1988-2007." Am J Ind Med **58**(7): 715-729.

Turunen, A. W., A. L. Suominen, H. Kiviranta, P. K. Verkasalo and E. Pukkala (2014). "Cancer incidence in a cohort with high fish consumption." Cancer Causes and Control **25**(12): 1595-1602.

Uysal, M., H. Bozcuk, H. Karakilinc, S. Goksu, A. M. Tatli, S. Gunduz, D. Arslan, H. S. Coskun and B. Savas (2013). "Pesticides and cancer: the first incidence study conducted in Turkey." J Environ Pathol Toxicol Oncol **32**(3): 245-249.

Vachon, C. M., R. A. Kyle, T. M. Therneau, B. J. Foreman, D. R. Larson, C. L. Colby, T. K. Phelps, A. Dispenzieri, S. K. Kumar, J. A. Katzmann and S. V. Rajkumar (2009). "Increased risk of monoclonal gammopathy in first-degree relatives of patients with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance." Blood **114**(4): 785-790.

van Leeuwen, M. T., J. J. Turner, M. O. Falster, N. S. Meagher, D. J. Joske, A. E. Grulich, G. G. Giles and C. M. Vajdic (2013). "Latitude gradients for lymphoid neoplasm subtypes in Australia support an association with ultraviolet radiation exposure." Int J Cancer **133**(4): 944-951.

Van Veldhoven, C. M., A. E. Khan, B. Teucher, S. Rohrmann, O. Raaschou-Nielsen, A. Tjonneland, K. Overvad, M. Vigl, H. Boeing, V. Benetou, A. Trichopoulou, D. Trichopoulos, G. Masala, A. Mattiello, V. Krogh, R. Tumino, R. Vermeulen, E. Monninkhof, A. M. May, B. Bueno-De-Mesquita, E. Lund, E. Ardanaz, J. M. Huerta, P. Jakszyn, M. Dorronsoro, M. Arguelles, M. J. Sanchez, G. Hallmans, J. Manjer, S. Borgquist, N. E. Allen, R. C. Travis, K. T. Khaw, N. Wareham, P. Boffetta, P. Vineis and E. Riboli (2011). "Physical activity and lymphoid neoplasms in the European Prospective Investigation into Cancer and nutrition (EPIC)." European Journal of Cancer **47**(5): 748-760.

Vangsted, A., T. W. Klausen and U. Vogel (2012). "Genetic variations in multiple myeloma I: effect on risk of multiple myeloma." Eur J Haematol **88**(1): 8-30.

VanValkenburg, M. A. E., G. I. Pruitt, I. K. Brill, L. Costa, M. Ehtsham, I. T. Justement, R. D. Innis-Shelton, D. Salzman, E. S. P. Reddy, K. N. Godby, F. M. Mikhail, A. J. Carroll, V. B. Reddy, R. D. Sanderson, L. B. Justement, P. W. Sanders and E. E. Brown (2016). "Family history of hematologic malignancies and risk of multiple myeloma: differences by race and clinical features." Cancer Causes and Control **27**(1): 81-91.

- Vlaanderen, J., K. Straif, E. Pukkala, T. Kauppinen, P. Kyyronen, J. I. Martinsen, K. Kjaerheim, L. Tryggvadottir, J. Hansen, P. Sparen and E. Weiderpass (2013). "Occupational exposure to trichloroethylene and perchloroethylene and the risk of lymphoma, liver, and kidney cancer in four Nordic countries." Occup Environ Med **70**(6): 393-401.
- Wang, Q., Y. Wang, Z. Ji, X. Chen, Y. Pan, G. Gao, H. Gu, Y. Yang, B. C. Choi and Y. Yan (2012). "Risk factors for multiple myeloma: a hospital-based case-control study in Northwest China." Cancer Epidemiol **36**(5): 439-444.
- Wang, S. S., J. Voutsinas, E. T. Chang, C. A. Clarke, Y. Lu, H. Ma, D. West, J. V. Lacey Jr and L. Bernstein (2013). "Anthropometric, behavioral, and female reproductive factors and risk of multiple myeloma: A pooled analysis." Cancer Causes and Control **24**(7): 1279-1289.
- Wang, X., Y. B. Zhu, H. P. Cui and T. T. Yu (2014). "Aberrant promoter methylation of p15 (INK(4)b) and p16 (INK(4)a) genes may contribute to the pathogenesis of multiple myeloma: a meta-analysis." Tumour Biol **35**(9): 9035-9043.
- Wang, Y. P., C. J. Liu, Y. W. Hu, T. J. Chen, Y. T. Lin and C. P. Fung (2012). "Risk of cancer among patients with herpes zoster infection: A population-based study." Cmaj **184**(15): E804-E809.
- Weinhold, N., D. C. Johnson, D. Chubb, B. Chen, A. Forsti, F. J. Hosking, P. Broderick, Y. P. Ma, S. E. Dobbins, D. Hose, B. A. Walker, F. E. Davies, M. F. Kaiser, N. L. Li, W. A. Gregory, G. H. Jackson, M. Witzens-Harig, K. Neben, P. Hoffmann, M. M. Nothen, T. W. Muhleisen, L. Eisele, F. M. Ross, A. Jauch, H. Goldschmidt, R. S. Houlston, G. J. Morgan and K. Hemminki (2013). "The CCND1 c.870G>A polymorphism is a risk factor for t(11;14)(q13;q32) multiple myeloma." Nat Genet **45**(5): 522-525.
- Weng, M. Y., Y. T. Huang, M. F. Liu and T. H. Lu (2012). "Incidence of cancer in a nationwide population cohort of 7852 patients with primary Sjogren's syndrome in Taiwan." Annals of the Rheumatic Diseases **71**(4): 524-527.
- Win, A. K., P. G. Perattur, J. S. Pulido, C. M. Pulido and N. M. Lindor (2012). "Increased cancer risks in myotonic dystrophy." Mayo Clinic Proceedings **87**(2): 130-135.
- Wong, K. Y., X. Huang and C. S. Chim (2012). "DNA methylation of microRNA genes in multiple myeloma." Carcinogenesis **33**(9): 1629-1638.
- Wong, O., F. Harris, Y. Wang and H. Fu (2010). "A hospital-based case-control study of non-Hodgkin lymphoid neoplasms in Shanghai: analysis of personal characteristics, lifestyle, and environmental risk factors by subtypes of the WHO classification." J Occup Environ Med **52**(1): 39-53.
- Wulaningsih, W., K. Michaelsson, H. Garmo, N. Hammar, I. Jungner, G. Walldius, L. Holmberg and M. Van Hemelrijck (2013). "Inorganic phosphate and the risk of cancer in the Swedish AMORIS study." BMC Cancer **13** (no pagination)(257).
- Xie, S. Z., Z. Z. Liu, J. H. Yu, L. Liu, W. Wang, D. L. Xie and J. B. Qin (2015). "Association between the MTHFR C677T polymorphism and risk of cancer: evidence from 446 case-control studies." Tumour Biol **36**(11): 8953-8972.
- Yi, S., S. Ryu, H. Ohrr and J. Hong (2014). "Agent orange exposure and risk of death in Korean Vietnam veterans: Korean veterans health study." International Journal of Epidemiology **43**(6): 1825-1834.
- Yiin, J. H., J. L. Anderson, R. D. Daniels, E. A. Seel, D. A. Fleming, K. M. Waters and P. H. Chen (2009). "A nested case-control study of multiple myeloma risk and uranium exposure among workers at the Oak Ridge Gaseous Diffusion Plant." Radiat Res **171**(6): 637-645.
- Young, H. A., J. D. Maillard, P. H. Levine, S. J. Simmens, C. M. Mahan and H. K. Kang (2010). "Investigating the Risk of Cancer in 1990-1991 US Gulf War Veterans With the Use of State Cancer Registry Data." Annals of Epidemiology **20**(4): 265-272.e261.

- Zablotska, L. B., R. S. Lane, S. E. Frost and P. A. Thompson (2014). "Leukemia, lymphoma and multiple myeloma mortality (1950-1999) and incidence (1969-1999) in the Eldorado uranium workers cohort." Environ Res **130**: 43-50.
- Zakerinia, M., M. Namdari and S. Amirghofran (2012). "The Relationship between Exposure to Pesticides and the Occurrence of Lymphoid Neoplasm." Iran Red Crescent Med J **14**(6): 337-344.
- Zhang, W., S. Feng, S. Yan, Y. Zhao, M. Li, J. Sun, F. C. Zhang, Q. Cui and Y. Dong (2010). "Incidence of malignancy in primary Sjogren's syndrome in a Chinese cohort." Rheumatology **49**(3): 571-577.
- Zhang, Y., T. R. Holford, B. Leaderer, P. Boyle, S. H. Zahm, S. Flynn, G. Tallini, P. H. Owens and T. Zheng (2004). "Hair-coloring product use and risk of non-Hodgkin's lymphoma: a population-based case-control study in Connecticut." Am J Epidemiol **159**(2): 148-154.
- Zhou, Y., B. Barlogie and J. D. Shaughnessy, Jr. (2009). "The molecular characterization and clinical management of multiple myeloma in the post-genome era." Leukemia **23**(11): 1941-1956.
- Zhu, X. L., Z. Z. Liu, S. X. Yan, W. Wang, R. X. Chang, C. Y. Zhang and Y. Guo (2016). "Association between the MTHFR A1298C polymorphism and risk of cancer: evidence from 265 case-control studies." Mol Genet Genomics **291**(1): 51-63.
- Ziakas, P. D., P. Karsaliakos, M. L. Prodromou and E. Mylonakis (2013). "Interleukin-6 polymorphisms and hematologic malignancy: a re-appraisal of evidence from genetic association studies." Biomarkers **18**(7): 625-631.