



# Nierenzellkarzinom als Folge einer als Berufskrankheit anerkannten Haarzell-Leukämie?

Ein Blick über den Tellerrand des Merkblattes hinaus



Simon Weidhaas, Christian Eisenhauer,  
Thomas Brüning

*Im IPA stellte sich ein KFZ-Mechaniker vor, der an einer Haarzell-Leukämie litt. Im Rahmen der Zusammenhangsbegutachtung sollte am IPA geklärt werden, ob hier eine BK-Nr. 1318 „Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Systems durch Benzol“ vorlag. Zusätzlich sollte geklärt werden, ob seine gleichzeitige Erkrankung an einem Nierentumor ebenfalls in einem direkten Zusammenhang mit einer BK-Nr. 1318 zu werten ist.*

Die Haarzell-Leukämie (HZL) ist eine relativ seltene lymphoproliferative Erkrankung und gehört zur Gruppe der sogenannten indolenten (oder niedrigmalignen) B-Zell Non-Hodgkin-Lymphome. Diese Krebserkrankungen, bei denen die lymphatischen Blutzellen entartet sind, schreiten meist langsam teils über Jahre oder sogar Jahrzehnte voran. Dies unterscheidet sie von den aggressiveren sogenannten hochmalignen Lymphomen. Das mittlere

Erkrankungsalter liegt für die HZL um das 50. Lebensjahr, Männer sind vier- bis fünf Mal häufiger betroffen als Frauen. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt aufgrund des langsamen Krankheitsverlaufs und weil HZL gut therapierbar sind bei 70 bis 90 %. Verschiedene Studien beschreiben außerdem ein gehäuftes Auftreten anderer Krebserkrankungen bei Betroffenen, sogenannte Zweitmalignome (Hisada et al. 2007; Cornet et al. 2014).

## Krankheitssymptome und Verlauf

Die klassische Form der HZL, die in über 95 % der Fälle vorliegt, ist klinisch häufig durch Verdrängung der physiologischen Blutbildung (Zytopenien) und eine Vergrößerung der Milz charakterisiert. Die Symptome ergeben sich meist aus Art und Ausprägung der verminderten Blutzellbildung. Hierbei können entweder die roten- (Erythrozyten), bestimmte weiße Blutkörperchen (Leukozyten), die für die Blutgerinnung bedeutsamen Blutplättchen (Thrombozyten) oder eine Kombination aus zwei oder allen drei Zellreihen vermindert gebildet werden. Je nach individueller Konstellation stehen dann Symptome wie Müdigkeit, Infektanfälligkeit oder Blutungsereignisse aufgrund einer beeinträchtigten Blutgerinnung im Vordergrund. Des Weiteren können Oberbauchschmerzen im Rahmen einer massiv vergrößerten Milz bestehen. Allerdings kommt dies aufgrund einer oft frühen Diagnose im Rahmen routinemäßig durchgeführter Blutbilduntersuchungen heute nicht mehr häufig vor. Seltener können auch Autoimmunphänomene wie Gelenk- oder Gefäßentzündungen vorkommen. Mitunter können vergrößerte Lymphknoten, Hautbeteiligungen, Lebervergrößerungen und eine klassische B-Symptomatik mit Fieber, Nachtschweiß und ungewolltem Gewichtsverlust bestehen. Symptome von Infektionen, wie sie im Rahmen von HZL gehäuft vorkommen, lassen sich hierbei nicht immer gut abgrenzen (Possinger et al. 2017).

Zytologisch zeigen sich bei der mikroskopischen Untersuchung des Blutausstrichs kleine bis mittelgroße Zellen mit überproportional viel Zytoplasma, welches haarförmige Ausziehungen aufweist. Aus dieser charakteristischen Zellmorphologie resultiert die Bezeichnung „Haarzell-Leukämie“. Diese Haarzellen finden sich meist nur zu einem geringen Prozentsatz im peripheren Blut, so dass die Blutbilddiagnostik zur Diagnosestellung nicht ausreicht. Neben der allgemeinen klinischen Untersuchung ist daher die durchflusszytometrische und histologische Betrachtung des blutbildenden Knochenmarks unerlässlich (Possinger et al. 2017).

## Therapie der Haarzell-Leukämie

In Abhängigkeit vom molekularen Profil der Erkrankung gibt es verschiedene Therapieoptionen aus Chemo- und Immuntherapie. Bei der klassischen HZL zeigen Purin-Analoga wie Cladribin oder Pentostatin als Erstlinientherapie die größte Wirksamkeit. Wie bei anderen niedrig malignen Lymphomen auch, kann bei asymptomatischer



Erkrankung häufig zunächst ein sogenanntes *watch & wait* Konzept verfolgt werden, wobei lediglich regelmäßige klinische Kontrollen und Blutuntersuchungen durchgeführt werden (Maitre et al. 2019).

## Berufliche Exposition als Krankheitsursache

Die Ursachen der Krankheitsentstehung sind nicht abschließend geklärt. Bestimmte genetische Faktoren scheinen eine Rolle zu spielen, eine familiäre Häufung ist aber selten. Als Risikofaktoren werden Pestizide oder ionisierende Strahlung diskutiert. Die inhalative oder dermale Exposition gegenüber Benzol stellt einen weiteren Risikofaktor für die Entstehung von HZL dar. Im Merkblatt zur BK-Nr. 1318 werden die Krankheitsbilder aus der Wissenschaftlichen Begründung zur BK-Nr. 1318, die im Rahmen der Berufskrankheit anererkennungsfähig sind in solche mit- (Gruppe A) und ohne (Gruppe B) epidemiologische Information zur Dosis-Wirkungsbeziehung eingeteilt. Die HZL ist der Gruppe B zugeordnet, da nicht zuletzt aufgrund der Seltenheit der Erkrankung keine Dosis-Risiko-Beziehung ableitbar ist. Da Benzol grundsätzlich geeignet ist, zur Entstehung einer HZL wesentlich beizutragen, ist die Erkrankung im Sinne der Legaldefinition anererkennungsfähig.

## KFZ-Mechaniker mit Haarzell-Leukämie

Im IPA stellte sich ein Versicherter zur arbeitsmedizinischen Zusammenhangsbegutachtung vor, bei dem im Alter von 65 Jahren eine HZL diagnostiziert wurde. Die Erstdiagnose lag zum Zeitpunkt der Begutachtung bereits einige Jahre zurück. Es sollte beurteilt werden, ob die HZL durch eine berufliche Gefahrstoffexposition verursacht

wurde und somit als BK-Nr. 1318 anerkannt werden kann. Der Versicherte war im Rahmen seiner früheren Tätigkeit als KFZ-Mechaniker seit den 1960er Jahren sowohl inhalativ als auch dermal gegenüber Benzol exponiert. Insbesondere bei der händischen (Auto-) Teilereinigung mit Ottokraftstoff in großen Wannen ohne persönliche Schutzausrüstung bestand eine „extreme Belastung“ im Sinne der Wissenschaftlichen Begründung zur BK-Nr. 1318. Der Präventionsdienst des zuständigen Unfallversicherungsträgers ermittelte eine kumulative Exposition in der Größenordnung von 20 ppm-Benzol-Jahren. Dies übersteigt die Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung um ein Vielfaches.

Da bei dem Versicherten keine gravierenden außerberuflichen Risikofaktoren für die Entstehung einer HZL vorlagen und er seit seiner Jugend in hohem Ausmaß gegenüber Gefahrstoffen exponiert war, empfahl das IPA, die Erkrankung als BK-Nr. 1318 anzuerkennen. Für Erkrankungen der Gruppe B aus der Wissenschaftlichen Begründung der BK-Nr. 1318 wird die Möglichkeit einer Anerkennung ab einer kumulativen Expositionshöhe von ca. 16 ppm-Benzol-Jahren beschrieben, die in dem vorliegenden Fall überschritten wird (Henry & Brüning 2012).

Im Anschluss an die Diagnose wurde aufgrund einer anfangs ausgeprägten Vergrößerung der Milz und schweren bakteriellen Infekten im Rahmen der HZL-assoziierten Immunschwäche sowie einer ausgeprägten Verminderung aller Blutzellreihen (Panzytopenie) eine Therapie mit Cladribin durchgeführt. Während dieser kam es zu weiteren Infektions-Komplikationen durch die zusätzliche Immunsuppression im Rahmen der Chemotherapie. Nach der Therapie war eine Rückbildung der Milzvergrößerung zu verzeichnen und die Blutbildparameter stabilisierten sich nachhaltig. Zum Begutachtungszeitpunkt befand sich die Erkrankung weiterhin in stabiler Remission. Die Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE) während der Therapie mit Cladribin wurde daher insbesondere aufgrund der begleitenden Infekte infolge der Immunschwäche mit 100 % bewertet. Nach einer Erholungsphase von sechs Monaten wurde die MdE bei nunmehr gut kontrollierter, stabiler Krankheitssituation bei noch nachweisbarer zellulärer Immunschwäche mit 30 % bewertet.

### **Nierentumor der BK-Nr. 1318 zuzurechnen?**

Auffällig war in diesem Fall, dass im Rahmen der Diagnose der HZL und der einhergehenden Untersuchungen zufällig ein Nierentumor festgestellt wurde. Der Tumor

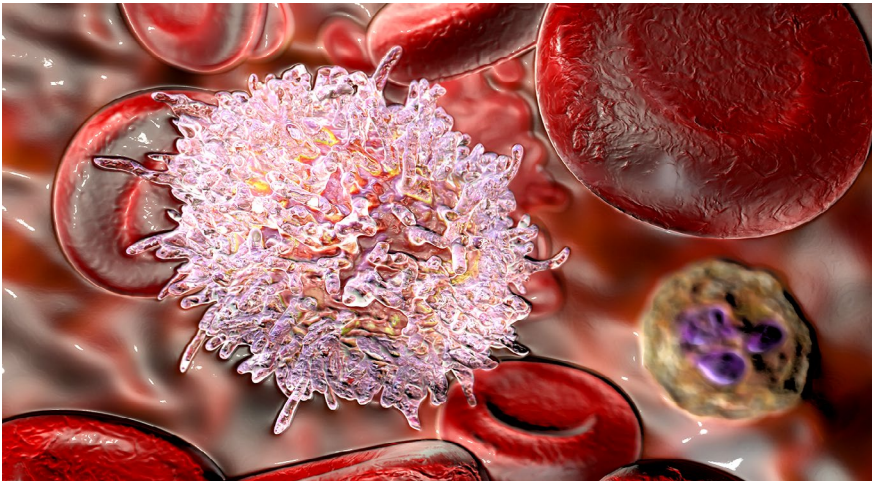
wurde operativ entfernt. Die feingewebliche Untersuchung erbrachte den Befund eines klarzelligen Nierenzellkarzinoms, das zunächst im Gesunden entfernt werden konnte. In den folgenden Jahren trat die Erkrankung erneut auf, so dass diesbezüglich verschiedene systemische Therapieansätze in Form von zielgerichteten und immunmodulierenden Krebsmedikamenten notwendig wurden.

Interessanterweise trat der Nierentumor gleichzeitig zur Erstdiagnose der HZL auf. Es ließen sich weder gravierende berufliche, wie Expositionen gegenüber Trichlorethen oder Cadmium, noch außerberufliche Risikofaktoren wie Tabakrauchen für die Entstehung einer Nierenkrebskrankung eruieren.

Wie eingangs beschrieben gibt es Hinweise, dass HZL gehäuft mit weiteren Krebserkrankungen einhergehen. Diese können gleichzeitig mit, Monate oder Jahre nach der HZL-Diagnose auftreten oder ihr vorausgehen. Es wird auch ein Zusammenhang zu den häufig in der Erstlinientherapie eingesetzten Purin-Analoga diskutiert (Cornet et al. 2014; Hisada et al. 2007). Daten weltweiter Krebsregister und verschiedener Studien zeigen die Tendenz zu einer Risikoerhöhung für Zweitmalignomen bei HZL. Dabei werden observed-to-expected-ratios (OER) von 1,01 bis 2,6 berichtet. Ein besonders hohes Exzess-Risiko scheint für Zweitmalignomen des hämatologischen Formenkreises zu bestehen (Maitre et al. 2019).

Es stellte sich also die Frage, ob die Nierenkrebskrankung der HZL und damit der BK-Nr. 1318 zugerechnet werden kann. Dazu muss angemerkt werden, dass die Studienlage zu Zweitneoplasien im Rahmen von HZL uneinheitlich ist. Nierentumore treten zwar generell gehäuft als Zweitumoren nach einer Erkrankung an einem Non-Hodgkin-Lymphom auf, was vor allem auf die meist intensiven Therapieschemata zurückgeführt wird (Zheng et al. 2021). Es finden sich hingegen keine Daten, die eindeutig eine signifikante Überhäufigkeit speziell von Nierenkrebskrankungen in Zusammenhang mit HZL zeigen. Vor allem aber lässt sich anhand des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstandes nur eine Korrelation, aber nicht unbedingt eine Kausalität zwischen HZL und bestimmten Zweitmalignomen nachweisen. Als Erklärung für das teilweise beschriebene erhöhte Risiko kommen unter anderem bestimmte mit der klassischen HZL assoziierte genetische Mutationen infrage, die auch für andere Krebserkrankungen prädisponierend sein können (Maitre et al. 2019). Diese anlagebedingte Anfälligkeit wäre aber nicht als Folge der Berufskrankheit zu werten. Ferner wird die im Rahmen von Grunderkrankung und





Die Haarzell-Leukämie ist eine lymphoproliferative Erkrankung, bei der lymphatische Blutzellen entartet sind.

Therapie geschwächte Immun-Abwehr als Ursache diskutiert (Hisada et al. 2007). Da die Nierentumor-Diagnose in diesem Fall vor der Durchführung der Chemotherapie erfolgte, war hier auch eine Mitverursachung durch die Chemotherapie, was dann auch der Berufskrankheit hätte zugerechnet werden müssen, nicht anzunehmen. Insgesamt kam das IPA daher zu der Einschätzung, dass HZL und Nierenkrebserkrankung nicht mit versicherungsrechtlich ausreichender Wahrscheinlichkeit in Kausalzusammenhang stehen.

### Zweitumoren als Folge einer Berufskrankheit

Auch wenn letztlich kein Zusammenhang belegt werden konnte, zeigt der beschriebene Fall doch, dass das Thema Zweitmalignome insbesondere bei hämatologischen (Berufs-) Krankheiten immer wieder eine Rolle spielt. Das gilt sowohl für die Erkrankungen selbst als auch für die multimodalen, mannigfaltigen Therapieschemata. Bereits

2017 hatte das IPA Journal zu Hauttumoren als Zweitneoplasien im Rahmen einer ebenfalls als BK-Nr. 1318 anerkannten chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) berichtet. Die Hauttumoren wurden in diesem Fall als BK-Folge gewertet (Fartasch et al. 2017). Die Thematik ist aber keineswegs nur in Bezug auf die BK-Nr. 1318 im gutachterlichen Kontext relevant. Auch für Krebserkrankungen im Allgemeinen wird ein erhöhtes Risiko für Zweitumoren bei Langzeitüberlebenden beschrieben (Curtis RE et al. 2006). Insofern sollte beim Vorliegen von mehreren malignen Erkrankungen die Möglichkeit eines Zusammenhangs im Einzelfall bedacht und bewertet werden.

#### Die Autoren:

Prof. Dr. Thomas Brüning  
Dr. Christian Eisenhawer  
Dr. Simon Weidhaas  
IPA

### Literatur

Cornet E, Tomowiak C, Tanguy-Schmidt A, Lepretre S, Dupuis J, Feugier P. et al. Long-term follow-up and second malignancies in 487 patients with hairy cell leukaemia. *Brit J Haematol* 2014; 166: 390–400. DOI: 10.1111/bjh.12908.

Curtis RE, Freedman DM, Ron E, Ries LAG, Hacker DG, Edwards BK et al. New malignancies among cancer survivors. *SEER Cancer Reg* 2006; 1973-2000.

Fartasch M, Zschiesche W, Brüning T. Heller Hautkrebs und berufliche Vorerkrankung. *IPA Journal* 2017; 03: 6-10.

Henry J, Brüning T. Begutachtung benzolbedingter Krebserkrankungen. *IPA Journal* 2012; 03: 9-12.

Hisada M, Chen, B, Jaffe, E, Travis L. Second cancer incidence and cause-specific mortality among 3104 patients with hairy cell leukemia: a population-based study. *J Nat Canc Inst* 2007; 99: 215–222.

Possinger K, Regierer, A, Eucker J. *Facharztwissen Hämatologie Onkologie*. 2017: 4th ed.: Elsevier.

Maitre E, Cornet E, Troussard X. (2019): Hairy cell leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol* 2019; 94: 1413–1422. DOI: 10.1002/ajh.25653.

Merkblatt zur Berufskrankheit Nummer 1318 „Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Systems durch Benzol“. *GMBI* 2010; 5/6: 94 ff.

Wissenschaftliche Begründung zur Berufskrankheit Nummer 1318 „Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Systems durch Benzol“. *GMBI* 2007; 49-51: 974 ff

Zheng G, Sundquist K, Sundquist J, Chen T, Försti A, Hemminki O, Hemminki, K. Second primary cancers after kidney cancers, and kidney cancers as second primary cancers. *Eur Urol Open Sci* 2021; 24: 52–59.