

Ser. 4
S 28

Blaastumoren als beroepsziekte ten gevolge van blootstelling aan chemische stoffen

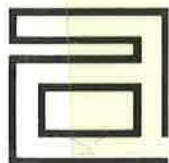
Een literatuurstudie

Uitgevoerd in opdracht van het Directoraat-Generaal van
de Arbeid door het Medisch Biologisch Laboratorium TNO



Directoraat-Generaal van de Arbeid

Nederlands Instituut voor Arbeidsomstandigheden



NIA0040509

S 28

547.55 : 613.632 : 616 - 006.6 : 616.62 - 006.6 :
beroepsziekte 667.28

grothuis ✓

Blaastumoren als beroepsziekte ten gevolge van blootstelling aan chemische stoffen

Een literatuurstudie

Uitgevoerd in opdracht van het Directoraat-Generaal van
de Arbeid door het Medisch Biologisch Laboratorium TNO

Nederlands Instituut voor
Arbeidsomstandigheden NIA
bibliotheek-documentatie-informatie
De Boelelaan 30, Amsterdam-Buitenveldeert

SN-nr.
plaats
datum

13847
Ser. 4 S 28

Auteur: dr. W.J.C. Bogaerts MBL-TNO

oktober 1986

INHOUDSOPGAVE

	<u>pagina</u>
Samenvatting	
0. Inleiding	4
0.1 Blaaskanker als beroepsziekte	4
0.2 Oorzaken van sterfte en van kanker	6
0.3 Voorkomen van blaastumoren bij de mens in Nederland	8
0.4 Indeling van het rapport	11
1. De normale blaas	12
1.1 Bouw en functie van de urinewegen	12
1.2 Bouw van de blaaswand	13
1.2.1 Structuur en functie van het urotheel	14
1.2.2 Electronenmicroscopische structuur en de functie van de dekcel	15
1.3 Opmerkingen en conclusies	18
2. Blaastumoren	20
2.1 Ernst van de afwijking	20
2.2 Biologie van de blaastumoren	21
2.2.0 Het vóórkomen van blaastumoren in verschillende diersoorten	21
2.2.1 Aard van de afwijking	22
2.2.2 Indelingscriteria	23
2.2.3 Classificatie en prognose	24
2.2.4 Lichamelijke verschijnselen	24
2.2.5 Etiologie van de blaastumoren	25
2.2.6 Pathogenese van blaastumoren	28
2.2.6.1 Latente periode	29
2.2.6.2 Preneoplastische lesies	30

	<u>pagina</u>	
2.3	Diagnostiek en screening	31
2.3.1	Methoden	31
2.3.2	Betrouwbaarheid en gevoeligheid van de screening	33
2.3.3	Nieuwe ontwikkelingen	34
2.4	Behandeling van blaastumoren	35
2.4.1	Chirurgie en bestraling	35
2.4.2	Nabehandeling	36
3.	Blaascarcinogenen	37
3.0	Algemeen	37
3.1	Industriële verbindingen	38
3.1.1	Bewezen menselijke blaascarcinogenen	41
3.1.2	Stoffen met waarschijnlijke, maar voor de mens nog onbewezen blaascarcinogene werking	46
3.1.3	Stoffen die verdacht worden van een blaascarcinogene werking voor de mens zonder dat daarvoor voldoende gegevens beschikbaar zijn	52
3.2	Takken van industrie en beroepen	61
3.3	Geneesmiddelen	65
3.4	Natuurlijke stoffen	70
3.5	Voedingsstoffen en genotmiddelen	70
3.6	Spontane tumoren	71
3.7	Biotransformatie van carcinogene stoffen en tumorinductie	72
3.7.1	Onderzoek naar blaascarcinogenen	74
3.7.2	Epidemiologisch onderzoek	75
3.7.3	Experimenteel epidemiologisch onderzoek	75
3.7.4	Observationeel onderzoek	76
3.7.5	Dierexperimenteel onderzoek	78

	<u>pagina</u>
4. Maatregelen	79
4.1 Bedrijfshygiëne en expositiecontrôle	79
4.1.1 Verbodsbepalingen	79
4.1.2 Toegestane concentraties	80
4.2 Medische controle bij mogelijk contact met blaas- carcinogene stoffen	81
4.2.1 Verschillende schema's	81
4.2.2 Medewerking van de betrokkenen	82
4.3 Registratie	83
4.3.1 Registratie van beroepsziekten	83
4.3.2 Expositie registratie	83
4.3.3 Kanker registratie	84
4.3.4 Therapie registratie	85
4.4 Wettelijke maatregelen	85
5. Conclusies	86
Geraadpleegde literatuur	88
Lijst van technische termen	97
Tabel 1 ^a	7
Tabel 1 ^b	7
Tabel 1 ^c	7
Tabel 3.1	40
Tabel 3.2	65
Fig. 1.1	16
Fig. 1.2	16
Fig. 3.1	41
Fig. 3.2	47
Fig. 3.3	66

TEN GELEIDE

Het vóórkomen van blaastumoren blijkt samen te hangen met de levensstijl van de mens. Hiertoe behoren naast zijn woon- en werkomgeving ook zijn voedsel, genotmiddelen en medicijnen. Nog onbekend is de zwaarte van elk van deze factoren bij het veroorzaken van deze tumoren, al ligt het voor de hand dat die bij onderscheiden groepen van de bevolking sterk verschillend kan zijn. Deze literatuurstudie gaat hoofdzakelijk over blaastumoren als beroepsziekte tengevolge van blootstelling aan chemische stoffen. Voor een beter begrip worden deze behandeld in vergelijking met blaastumoren die door andere oorzaken bij mensen zowel als bij dieren zijn ontstaan.

In Nederland zijn er slechts weinig gegevens over de rol die beroepsmatige expositie speelt bij de inductie van deze tumoren. De schaarse betrouwbare cijfers wijzen erop dat bij ca. 2,5% van het totaal van deze patienten er sprake is geweest van beroepsmatige blootstelling. Epidemiologisch onderzoek, met name naar de verdeling van blaastumor-patienten over verschillende beroepen en landstrekken, kan op den duur belangrijke gegevens opleveren over de etiologie van deze tumoren. Een onmiddellijk effect is de localisatie van risicogroepen. Voor het opsporen van gevallen van carcinogenese door chemische inductie is vooral het onderzoek van betrekkelijk jonge patiënten beneden 60 jaar van belang.

Voor de behandeling van blaastumoren is het van groot belang dat zij reeds in een vroeg stadium worden ontdekt. Het verdient daarom bij mogelijke blootstelling aan stoffen die blaastumoren kunnen veroorzaken, aanbeveling om zowel bij zowel bij aanstellingskeuringen als bij jaarlijks Periodiek Geneeskundig Onderzoek aandacht te schenken aan mogelijke pre-carcinogene verschijnselen in de urinewegen.

Hierbij zijn richtlijnen voor biologische monitoring, toegespitst op deze stoffen en hun metabolieten, onontbeerlijk.

Vanuit het oogpunt van preventie wordt middels een voorgenomen beleid inzake kankerverwekkende stoffen een vervanging van stoffen die blaaskanker veroorzaken voorgestaan. Indien vervanging niet mogelijk is wordt een adequate gezondheidskundige begeleiding bepleit.

SAMENVATTING

Het vóórkomen van blaastumoren blijkt samen te hangen met de levensstijl van de mens, waartoe naast zijn woon- en werkomgeving in dit verband behoren: zijn voedsel, zijn genotmiddelen en zijn geneesmiddelen. Nog onbekend is de zwaarte van elk van deze factoren bij het veroorzaken van deze tumor.

In deze literatuurstudie zijn de blaastumoren als beroepsziekte behandeld tegen de achtergrond van dezelfde aandoening door andere oorzaken bij mens en dier. Om de aard van deze tumoren, hun ontstaan, opsporing en behandeling - maar ook hun vermindering - te kunnen begrijpen, wordt ingegaan op de biologie van de afvoerende urinewegen en hun tumoren, op carcinogene verbindingen en hun veranderingen in het lichaam en op processen die leiden tot een niet meer te herstellen verandering van cellen die uiteindelijk leidt tot vorming van de tumor. Tenslotte worden maatregelen besproken om door wettelijke regelingen en verbeterde arbeidshygiëne te komen tot controle van de blootstelling, om door gericht periodiek geneeskundig onderzoek te komen tot tijdiger ontdekking van de ziekte en door betere registratie te komen tot meer kennis omtrent het ontstaan en vermijden, het herkennen en het behandelen van deze beroepsziekte.

0. Inleiding

0.1 Blaaskanker als beroepsziekte (Van der Laan, 1980)

Naar schatting hangt ongeveer 5% van de tumoren samen met de uitoefening van een beroep (Van Raalte, 1979, 1980; Van der Laan, 1978 Maugh, 1979; Morgan, 1979; Veys, 1974; Higginson, 1979; Doll en Peto, 1981). Helaas worden deze beroepstumoren slechts in twee extreme gevallen onderkend, namelijk wanneer uitermate zeldzaam voorkomende tumoren bij beoefenaars van bepaalde beroepen plotse-ling vaker gezien worden, of wanneer vaker voorkomende in zeer hoge frequenties worden waargenomen in verband met bepaalde be-roepen. Voorbeelden van het eerste geval zijn neuscarcinoom na overmatige blootstelling aan houtstof en hemangiosarcoom van de lever na expositie aan vinylchloride monomeer; voorbeelden van het tweede zijn longkanker bij werkers in uraniummijnen en blaas-kanker bij werknemers rond 1950 in de kleurstoffen- en in de rub-berindustrie (Saffiotti, 1976). In die gevallen waarbij de uit-oefening van een beroep leidt tot een minder dramatische verho-ging van het aantal tumoren van een niet erg zeldzame categorie, is het helaas niet mogelijk deze als beroepstumor te onderkennen en wel omdat hiervoor de noodzakelijke gegevens ontbreken. Er bestaat in Nederland geen registratie van verrichte werkzaamheden en daarbij gebruikte stoffen. Een algemene en uniforme registra-tie van diagnoses van enkele ziekten en van alle tumoren (die op grond van pathologisch-anatomische diagnoses (Kanker, CBS, 1978) in principe goed mogelijk is) is nog in ontwikkeling. Tenslotte ontbreekt een registratie van geneeskundige behandelingen en de resultaten daarvan. Zonder deze 3 soorten onmisbare gegevens heeft men geen mogelijkheid om het vóórkomen van ernstige be-roepsziekten en van beroepstumoren nauwkeurig vast te stellen en worden deze ziekten, juist zoals honderd jaar geleden, nog steeds min of meer toevallig ontdekt (4.3).

Ludwig Rehn wees in 1895 op een congres in Frankfurt voor het eerst op het verband tussen het optreden van blaaskanker en het werken in de kleurstoffenindustrie (Parkes, 1975) en het be-

grip "anilinekanker" ontstond. Buiten Duitsland werd deze ontdekking nauwelijks bekend. Toen na de eerste wereldoorlog, wegens het uitvallen van de import uit Duitsland, in Engeland, de VS en verscheidene andere landen begonnen werd met de fabricage van kleurstoffen en andere chemicaliën, herhaalde dezelfde ramp zich in al deze landen (Scott, 1976).

Ontdekking van blaaskanker door aromatische aminen in verschillende landen:

<u>LAND</u>	<u>JAAR</u>
Duitsland	1895
Zwitserland	1905
Engeland	1918
Rusland	1926
U.S.A.	1931
Oostenrijk	1932
Italië	1936
Japan	1940
Frankrijk	1946
Nederland	1969

Niet alleen het maken van kleurstoffen, maar ook de fabricage van kabels en het bedrukken van textiel (3.2) gaf bij werknemers in vele bedrijven een sterke verhoging van het aantal blaastumoren. In Engeland stelden Scott en medewerkers in 1954 (!) vast dat het werken met 2-naftylamine en benzidine (maar niet dat met aniline) het voorkomen van blaastumoren sterk verhoogt. In Amerika vond Melick in 1955 dat 4-aminobifenyyl deze eigenschap in nog sterkere mate bezit (3.1.1). Deze sterk verhoogde incidentie van blaastumoren in bepaalde beroepsgroepen was een industriële tragedie van de eerste orde.

Dit gaf niet alleen urologische problemen, maar ook problemen op sociaal, industrieel en wetenschappelijk gebied. Intensief onderzoek door urologen, bedrijfsartsen, epidemiologen, pathologen,

organisch-chemici en biochemici en maatregelen van de (Britse) industrie leidden tot identificatie van de stoffen die voor dit drama verantwoordelijk waren, tot preventieve maatregelen, tot methoden voor vroegtijdige diagnose en in sommige landen tot wettelijke maatregelen en regelingen voor steun aan de slachtoffers (Davies, 1976; Parkes, 1975, 1979). Verder werd iets meer bekend over het ontstaan van "spontane" blaastumoren en de rol die sigaretten, dierlijke parasieten en stofwisselingsprodukten van de eiwitbouwsteen tryptofaan daarbij vermoedelijk spelen.

0.2

Oorzaken van sterfte en van kanker

De ernst van een bepaalde ziekte blijkt pas uit de vergelijking met die van andere. In Tabel 1^a-1^c zijn de belangrijkste oorzaken van sterfte en van kanker (Kanker, CBS, 1978; Maugh, 1979) voor vrouwen en mannen weergegeven. Uit deze gegevens kan men afleiden dat de kans op sterfte door een beroepskanker vrij klein is, n.l. 0,5% voor vrouwen en 1,5% voor mannen. Het risico aan een tumor te overlijden bedroeg in Nederland in 1977 volgens tabel 1^a ca. 28% bij mannen en ca. 25% bij vrouwen. Nu bestaan er voor ons land (zoals in 0.1 reeds vermeld) nauwelijks betrouwbare schattingen over de kans dat bepaalde factoren tot tumorvorming leiden. Indien de Britse cijfers, geciteerd door Higginson en vermeld in tabel 1^c, op de Nederlandse situatie van toepassing zijn, zou men een ruwe schatting kunnen maken van de kans dat een Nederlandse man of vrouw overlijdt aan een nieuwvorming als gevolg van beroepsmatige blootstelling. Voor mannen is die kans 6% van de genoemde 28 en voor vrouwen 2% van 25 dus 1,7 resp. 0,5% (zie ook Van Raalte, 1979). Men doet er goed aan zich te realiseren dat (op dezelfde wijze berekend) de kans op sterfte door tumoren samenhangend met de levenswijze 8,4 (mannen) en ca. 16% (vrouwen) en met tabaksverbruik 8,4 (mannen) en 1,75 (vrouwen) bedraagt. Dit is belangrijk omdat er een nauw verband bestaat tussen beroep en levensstijl en omdat het gebruik van tabak de belangrijkste storende factor is bij de analyse van gevolgen van blootstelling aan vele toxische stoffen. Dit is niet meer dan een zeer grove schatting die slechts voor de totale bevolking geldt. Natuurlijk zijn deze cijfers aan land en jaartal gebonden: chemische industrie in nieuwere en schonere fabrieken leidt tot betere arbeidsomstandigheden, tot geringere exposities en tot lager

STERFTEORZAKEN NEDERLAND 1977

		♂	♀	Totaal
VII	BLOEDSOMLOOP	43.7	47.0	45.2
II	TUMOREN	27.7	24.9	26.5
VIII	ADEMWEGEN	7.4	5.2	6.4
XVII	ONGEVAL, GIF, GEWELD	6.5	5.5	6.0
XVI	ONVOLLEDIG	5.5	5.3	5.4
IX	SPIJSVERTERING	2.5	3.3	2.9
X	UROGENITAAL	1.7	1.9	1.8
	OVERIGE	5.0	6.9	5.8

TABEL 1^a

STERFTE DOOR TUMOREN

	♂	♀
1. SPIJSVERTERING	30.1	36.6
2. ADEMWEGEN	38.5	4.4
3. BOT, BINDWEEFSEL, HUID, BORST	1.8	23.4
4. UROGENITAAL (BLAAS)	15.6	18.6
	(3.6)	(1.9)
5. NIET GESPECIFICEERD	2.7	4.0
6. METASTASEN	4.2	5.2
7. LYMFRETICULAIR	7.1	7.9

TABEL 1^b

ORZAKEN VAN KANKER VOOR ♂ EN ♀ 1968-1972 ENGELAND (BIRMINGHAM EN WEST-MIDLAND)

	mannen	vrouwen
TABAK	30	7
TABAK + ALCOHOL	5	3
ZONLICHT	10	10
BEROEP	6	2
STRALING	1	2
IATROGEEN	1	2
LEVENSSTIJL	30	63
AANGEBOREN	2	2
ONBEKEND	15	11

TABEL 1^c

(Higginson)

risico van tumorinductie. In kleine populaties kan de frekwentie van kanker door het beroep aanzienlijk hoger zijn. Voor het ontstaan van de verschillende soorten en lokaties van tumoren (cervixcarcinoom, longcarcinoom, blaascarcinoom), is het aandeel van de beroepsmatige expositie zeer verschillend. Zo schat Higginson (1979) dat in de VS van de blaastumoren bij mannen 15-30% worden geïnduceerd door factoren in het beroep, 50% door het roken van sigaretten, 20% door het drinken van koffie en de rest door een aantal deels nog onbekende oorzaken. Omdat de door andere factoren veroorzaakte sterfte aan blaaskanker een veelvoud is van de door het beroep veroorzaakte, kan het verband met het beroep alleen maar worden vastgesteld als bij groepen werknemers relatief hoge frekwenties optreden. Het feit dat door het beroep veroorzaakte blaastumoren veelal op jongere leeftijd optreden dan de overige maakt dat zij toch enigermate kunnen worden onderscheiden (Fokkens, 1982).

Blaaskanker kan door de simpele beschikbaarheid van onderzoeksmateriaal, urine, en eenvoudige onderzoeksmethoden (2.3.1) in beginsel in vele gevallen worden ontdekt in een nog goed te behandelen stadium, nog voordat ernstige klachten optreden. Dit en de betrekkelijk hoge incidentie bij de mannelijke bevolking in stedelijke gebieden (2.5) rechtvaardigen zeker een extra inspanning op het gebied van screening en diagnostiek (Tola, 1980).

0.3

Voorkomen van blaastumoren bij de mens in Nederland

Bij mannen komen blaastumoren veel vaker (4x) voor dan bij vrouwen (Kanker, CBS, 1978; U.S. Dept. of Labor, 1974). In Nederland was tussen 1968 en 1972 de incidentie per 100.000 mensen per jaar in stedelijke gebieden 22 bij mannen tegen 6 bij vrouwen. Op het platteland zijn deze cijfers lager namelijk 12 bij mannen en 4 bij vrouwen (Pater, 1979). De tumor komt vooral bij oudere mensen voor; de gemiddelde leeftijd van de patiënten was 68 jaar voor mannen en 70 voor vrouwen. Van 1975/1976 bedroeg de incidentie (dit is het aantal nieuwe gevallen per honderdduizend inwoners per jaar) 20,8 voor mannen en 4,9 voor vrouwen. Het aantal sterfgevallen, op dezelfde wijze weergegeven, bedroeg 8,9 respectievelijk 3,2. In Nederland (CBS, Atlas Kankersterfte, 1980) vindt men de hoogste sterfte door blaastumoren in het westen,

vooral in de provincie Noord-Holland in het Y-mond gebied. De laagste sterfte wordt in Noord-Nederland, provincie Drenthe gevonden. Voor mannen en vrouwen geldt dat de sterfte door deze ziekte in dichtbevolkte gebieden in het algemeen hoger is. De sterfte hiervan daalt voorts bij vrouwen en neemt toe bij mannen.

De sterfte aan bepaalde tumoren is in de loop der jaren niet constant gebleven (Van der Esch, 1979; Somerville, 1980). De toename van de sterfte aan kanker bij mannen is grotendeels toe te schrijven aan de verhoogde sterfte door longkanker (Van Raalte, 1979). Van 1951-1955 was deze 29,9 in de volgende jaren steeg deze tot 82,4 per 100.000 tussen 1971 en 1975. Voor vrouwen was de toename van 3,6 naar 6,2. In dezelfde tijdvakken daalde de sterfte aan maagtumoren van 41,7 naar 27,7 bij mannen en van 28,8 naar 17,2 bij vrouwen. Voor blaastumoren betreffen de vroegste cijfers de periode 1956-1960. Bij mannen nam de sterfte aan blaaskanker toe van 5,7 tot 8,9 in 1971-1975. Bij vrouwen waren deze cijfers 2,1 resp. 2,9. De sterfte aan alle tumoren behalve longkanker neemt overigens toe van 28 in (1951/55) via 143 (1961/66) tot 150 (1971/75) voor mannen en van 144 via 151 tot 162 in dezelfde periode voor vrouwen. Een dergelijke toename is ook in Duitsland (Schubert, 1978) gevonden.

Hoe is nu de situatie in Nederland met betrekking tot blaaskanker en in het bijzonder die, welke met het beroep samenhangt? Van de ca. 7 miljoen Nederlandse mannen en vrouwen zullen jaarlijks ca. 623 mannen en 224 vrouwen aan blaaskanker overlijden. Omdat voorlopig mag worden aangenomen dat vrouwen in veel mindere mate beroepsmatig aan blaascarcinogenen zijn blootgesteld - zowel de incidentie als het aantal sterfgevallen is bij vrouwen veel lager dan bij mannen - beperken wij ons in deze discussie tot mannelijke werknemers. Er zijn helaas slechts weinig gegevens die inzicht geven in het percentage van de blaastumoren dat is terug te voeren op beroepsmatige blootstelling. Fokkens (1982) vond dat bij 62 van de 2400 mannelijke blaastumorpatiënten die zijn behandeld in het Rotterdams Radiotherapeutisch Instituut (ca. 2,5% dus) het optreden van blaastumoren in verband kon worden gebracht met hun arbeidsverleden. Gezien het jaarlijkse aantal nieuwe patiënten in heel Nederland (ca. 1400 bij een incidentie van 20,8 per 100.000) is dit een grote steekproef. Gezien de keuze van de regio zijn werknemers uit de industrie erin zeker niet onderver-

tegenwoordigd. Als men op grond hiervan aanneemt dat deze cijfers representatief zijn voor de situatie in de Nederlandse industrie, dan zullen 2,5% van de 1400 dus per jaar 36 patiënten worden gevonden met een blaastumor door beroepsmatige expositie. Indien de mortaliteit van deze tumoren niet belangrijk afwijkt van die welke door andere oorzaken ontstonden, zal de jaarlijkse sterfte aan deze blaastumoren door het beroep ca. 16 patiënten zijn.

In de literatuur vindt men sterk uiteenlopende schattingen van het percentage blaastumoren dat door het beroep is veroorzaakt. Steinborn (1984) geeft een range van 5-34% en voert die verschillen terug op verschillen in industrialisatiegraad van de onderzochte gebieden. Een tweede factor is ongetwijfeld het aangelegde criterium bij de beroepsanamnese: onderzoekt men werkelijk diepgaand of de patiënt is blootgesteld of scoort men reeds een verband als de betrokkene een beroep heeft uitgeoefend waarvan de literatuur vermeldt dat dit een carcinogeen risico inhoudt?

Door Fokkens (1982) is verder onderzocht of bij jonge blaastumorpatiënten (beneden 60 jaar) een hoger percentage van de tumoren op chemische inductie zou zijn terug te voeren. In totaal konden van de 26 aangemelde patiënten er 24 worden onderzocht. Bij 8 ervan (ca. 30%) was er een duidelijke relatie met het beroep; bij twee was er sprake van hoog fenacetinegebruik. Dit houdt in dat in 10 van de 24 gevallen chemische inductie waarschijnlijk is gemaakt. De beroepsmatige blootstelling betrof hoofdzakelijk 2-naftylamine en kleurstoffen; de verscheidenheid in beroepen was groot. Periodieke herhaling van dit onderzoek bij alle urologische centra zou waardevolle gegevens kunnen opleveren over toename of afname van het aantal blaastumorpatiënten door chemische inductie en de betrokken stoffen en beroepen.

Over de verdeling van de sterfte aan blaastumoren over verschillende beroepen is in Nederland momenteel geen cijfermateriaal voorhanden.

0.4 Indeling van het rapport

Om het ontstaan, het ontdekken en het behandelen van blaas-tumoren te kunnen begrijpen, is enige kennis nodig van de biologie van de urinewegen en hun tumoren. Het eerste hoofdstuk gaat daarom over bouw en functie van de urinewegen, waarbij vooral aandacht wordt besteed aan de grenslaag tussen urine, waarin zich naar het huidig inzicht veelal carcinogene factoren bevinden (Van Doorn, 1979), en het dekweefsel van de urinewegen, het urotheel. Dit weefsel heeft tot taak de onderliggende weefsels tegen schadelijke factoren in de urine te beschermen en wordt daarbij, eigenlijk gelukkig minder vaak dan men zou vrezen, soms zelf het slachtoffer. Het tweede hoofdstuk behandelt de biologie van de urotheliale tumoren, hun aard, hun indeling en hun ontstaan, de lichamelijke klachten die zij veroorzaken en hun behandeling. Stoffen die blaastumoren kunnen veroorzaken, de blaascarcinogenen, en vooral zij die specifiek op de blaas en niet op velerlei organen inwerken, worden in het derde hoofdstuk behandeld. Na een kort historisch overzicht worden de bewezen, de waarschijnlijke en een aantal vermoedelijke blaascarcinogenen besproken. Hieronder bevinden zich industriële verbindingen, geneesmiddelen, in de natuur voorkomende stoffen en zelfs normale stofwisselingsproducten. In de meeste gevallen gaat de uiteindelijke carcinogene werking niet uit van deze stoffen zelf, maar van hun stofwisselingsproducten, wat een korte bespreking van de biotransformatie van deze stoffen vereist. Door middel van epidemiologisch onderzoek komt men carcinogene verbindingen op het spoor; hun biologische werking kan slechts in biologische testsystemen, waaronder proefdieren, worden aangetoond.

Het vierde hoofdstuk geeft een kort overzicht van maatregelen die in verband met deze stoffen zijn genomen zoals verboden, vaststelling van toegestane concentraties, bedrijfshygiënische regelingen en medische controle. Het rapport wordt besloten met een aantal conclusies.

1. De normale blaas
- 1.1 Bouw en functie van de urinewegen

De urineblaas (vesica urinaria) is bij de mens een orgaan ter grootte van een appel en ligt in de onderbuik, direct achter het schaambeen. In de blaas monden de beide urineleiders (ureters) uit, dunne buizen die het nierbekken met de blaas verbinden en door peristaltische samentrekking van glad spierweefsel in hun wand de urine afvoeren. Deze komt in de blaas aan in porties van 6-8 druppels, telkens gevolgd door een korte pauze. Deze urineleiders gaan schuin door de blaaswand heen en monden er met een spleetvormige opening in uit. Het blaasslijmvlies vormt hier een plooi (valvula ureteris) die het terugvloeien van de urine uit de gevuldè blaas verhindert. De blaas wordt periodiek ontledigd via de urethra, de urinebuis. Het gedeelte van de blaasbodem waar de ureteren uitmonden en de urethra begint heet trigonum vesicae en bestaat uit een driehoekig stuk glad slijmvlies dat daarmee in structuur afwijkt van de rest van de blaaswand die een geplooid slijmvlies bezit, om een sterke volumevergroting mogelijk te maken. In lege toestand heeft de blaas vrijwel geen lumen (inwendig volume). De maximale inhoud van de blaas bedraagt normaal iets minder dan 1 liter. Bij sterke vulling stijgt de bovenrand van de blaas uit het kleine bekken en komt onmiddellijk achter de voorste rompwand te liggen.

Het gedeelte van de urinewegen dat de urine vanuit de blaas naar buiten voert heet urethra of urinebuis. Bij vrouwen is deze kort (2,5-4 cm), begint trechtervormig aan de onderzijde van de blaas en mondt uit in de voorhof van de vagina. Over de gehele lengte ligt om het bekleedende slijmvlies een dicht netwerk van bloedvaatjes, waartussen ook veel spiervezels en elastisch bindweefsel. Deze structuur speelt een belangrijke rol bij het vernauwen, verwijden en afsluiten van de urinebuis. Bij mannen is de urinebuis langer (20-25 cm) en S-vormig, gaat eerst door de voorstanderklier of prostaat, passeert de bekkenbodem en eindigt op de top van de penis. Ook bij de man bevindt zich spierweefsel om de urethra, maar dit ligt overwegend in het gedeelte dicht bij de blaas. De urinebuis is tevens het laatste deel van de afvoergang van de zaadcellen: prostaat, zaadleiders, en de klieren van Cowper en Littré komen er in uit.

Het ledigen van de blaas geschiedt reflectorisch doordat de gladde spiervezels van de blaas zich samentrekken en de sluitspier aan het begin van de urethra zich verslapt wanneer door een geleidelijke vulling een zekere rekkingstoestand is bereikt. Het willekeurig ophouden van de urine bij sterke aandrang tot urine-lozing (mictie), gebeurt echter door samentrekking van willekeurige sluitspieren verderop in de urinebuis, een vaardigheid die bij de zindelijkheidstraining wordt aangeleerd.

1.2 Bouw van de blaaswand

De structuur van de blaaswand komt sterk overeen met die van de ureters en de urethra. Dezelfde tumoren die in de blaas ontstaan komen, zij het in lagere frequentie, ook hier voor, zodat het nodig is de opbouw van de wand van alle delen van de urinewegen in het kort te behandelen. Deze bestaat, van binnen naar buiten gaande uit een laag dekweefsel of epitheel, hier urotheel genoemd, gevolgd door een dunne laag bindweefsel of lamina propria. Deze bindweefsellaag is, anders dan die van de darm, geen echte submucosa, omdat hij geen eigen spierlaag of muscularis mucosae bezit. Hij gaat over in en vermengt zich met een laag gladde spieren die aan de binnenzijde in de lengterichting en aan de buitenzijde circulair verlopende vezels bezit. Buiten de spierlaag bevindt zich nog een dunne bindweefsellaag, de adventitia. In deze adventitia en in de spierlaag lopen bloedvaten die zich vlak onder het epitheel tot een fijn en uitgebreid haarvatennet vertakken; bij een gecontraheerde blaas lijkt het of deze haarvaten in het samengetrokken en geplooid epitheel liggen. Het epitheel van de lege blaas wordt samengetrokken door elastische vezels die in de lamina propria liggen.

Blaastumoren zijn voornamelijk nieuwvormingen van het dekweefsel, het urotheel, dat de binnenbekleding van de urinewegen vormt.

1.2.1 Structuur en functie van het urotheel (De Voogt, 1977; Bloom, 1975; Kristič, 1976; Kristič, 1978)

Dit epitheel, dat de binnenbekleding van de urinewegen vormt, wordt ook wel "overgangsepitheel" genoemd en komt voor in het nierbekken, de ureter, de blaas en het begin van de urethra (zie fig. 1.1). De naam "overgangsepitheel" gaat terug op de verouderde opvatting dat dit soort dekweefsel een overgang zou vormen tussen meerlagig plaveiselepitheel en meerlagig prismatisch epitheel. Deze opvatting is onjuist gebleken: urotheel is een bijzondere, zeer gespecialiseerde structuur die functioneel goed aan rek is aangepast in verband met de sterk wisselende vulling van de urinewegen, in het bijzonder van de blaas. Het is meerrijig of pseudogelaagd epitheel: alle cellen maken contact met de basale membraan, een dunne laag materiaal die tussen elk epitheel en het aangrenzende bindweefsel ligt. De celkernen liggen op verschillende hoogte, waardoor het lijkt alsof de cellen in meerdere lagen zijn gerangschikt. Overgangsepitheel kan het best worden opgevat als een structuur die overgang van een lege, samengetrokken naar een gevulde en sterk uitgerekte toestand mogelijk maakt.

De mate van contact met de basale membraan is het grootst bij de kleine "basale cellen", waarbij de celkern in of onder het midden van de cel is gelegen, dicht bij de basale membraan. Het cytoplasma van deze basale cellen is niet erg groot in verhouding tot de kern. Boven de basale cellen vindt men de kernen van de intermediair gelegen parabasale cellen, die wat meer peervormig lijken, maar die eigenlijk de vorm van een tennis-racket hebben. De kern ligt in of boven het midden van de cel en de steel maakt contact met de basale membraan. Tegen het lumen, de holte van de blaas en de urinewegen, liggen de zeer grote dekcellen die elk een aantal parabasale cellen van de urine afschermen. Hierdoor ziet hun ondergrens er sterk geschulpt uit en doet daardoor denken aan de onderrand van een paraplu. Deze cellen staan door dunne uitlopers nog met de basale membraan in verbinding. Hun cytoplasma is groot in verhouding tot hun celkern. Vaak zijn deze cellen polyploid: er is verdubbeling opgetreden van het aantal chromosomen zonder dat de cel zich deelde. Hierdoor is de kern zeer groot, of er komen twee kernen per cel voor (zie fig. 1.2).

In de lege urinewegen hebben de urotheelcellen een hoge cilindrische vorm en kan men 8-10 rijen kernen tellen; bij vulling wordt het epitheel lager en zijn er in gerekte toestand nog maar 2-3 rijen celkernen. Bij deze uitrekking verschuiven de cellen ten opzichte van elkaar en neemt hun oppervlak toe, waarvoor extra membraanmateriaal nodig is. Hoe dit mogelijk is en hoe voorkomen wordt dat de cellen worden aangetast door urine die 2-4 maal geconcentreerder is dan het celvocht, wordt begrijpelijk uit de electronenmicroscopische structuur van urotheel cellen.

1.2.2 Electronenmicroscopische structuur en de functie van de dekcel
(Porter en Bonneville, 1966; Kristiř, 1978)

De dekcel bevat één zeer grote of vaker twee celkernen. Er zijn mitochondria, organellen die de energievoorziening van de cel verzorgen, nodig onder meer voor het verwijderen van stoffen die uit de geconcentreerde urine de cel binnendringen en verder ook nodig voor het tegengaan van waterverlies uit de cel naar de urine onder invloed van osmotische krachten. De cel heeft een goed ontwikkeld ruw endoplasmatisch reticulum waarin eiwitten worden gesynthetiseerd. In het sterk ontwikkelde golgi-systeem, dat uit een reeks platte blaasjes bestaat, worden aan deze eiwitten suikerketens gehecht, waardoor glycoproteïnen ontstaan. Deze kunnen worden uitgescheiden of dienen als onderdelen van de celmembraan waar zij functioneren als receptoren die signalen (b.v. hormonen) uit de omgeving opvangen of zij bedekken het celoppervlak als een coating (glycocalyx), waarvan de functie in de blaas nog niet geheel duidelijk is. Het is onbekend op welke signalen de dekcel reageert; evenmin is de functie van de glycocalix in de blaas geheel duidelijk. Transportblaasjes van het golgi-systeem migreren naar het celoppervlak en versmelten daar met de membraan, waardoor hun inhoud naar buiten kan worden afgescheiden en tegelijk de celmembraan voortdurend wordt vernieuwd. Het teveel aan membraanmateriaal wordt voortdurend opgeruimd door lysosomen. Dit zijn blaasjes, gevuld met afbrekende enzymen die zorgen voor de intracellulaire vertering van overbodig en beschadigd materiaal.

Fig. 1.1. Nier en afvoerende urinewegen, schematisch. Gearceerd is het voorkomen van het urotheel aangegeven.

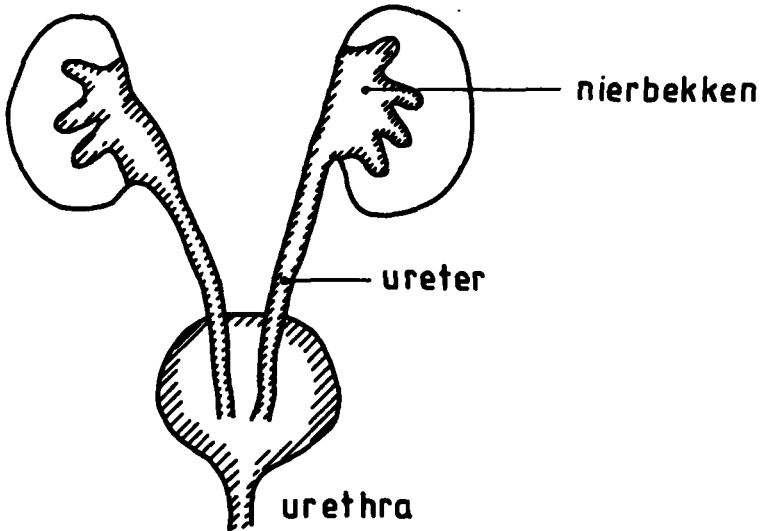
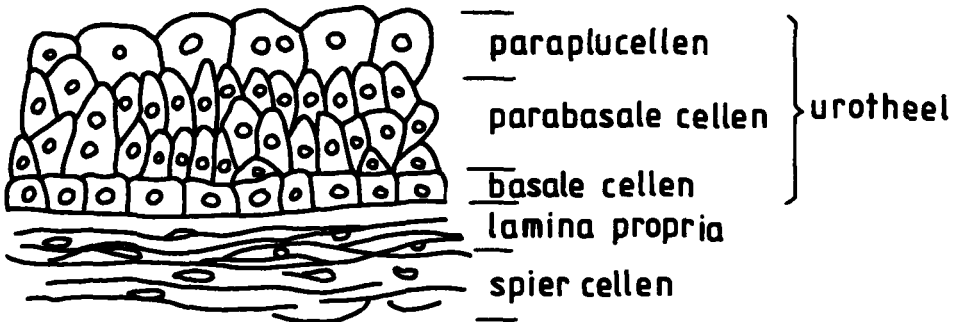


Fig. 1.2. Opbouw van de blaaswand, schematisch.



Anders dan bij andere soorten epitheel, zoals het plaveisel-epitheel dat de huid, de slokdarm en ook de schede en de voorhuid bedekt, komen in het urotheel maar weinig celcontacten voor in de vorm van desmosomen of "adherent junctions". Deze fungeren als "puntlassen" tussen cellen en komen in plaveiselepitheel in grote aantallen voor, waardoor een stevig celverband ontstaat. Men vermoedt dat het ontbreken van veel desmosomen in urotheel het verschuiven van cellen ten opzichte van elkaar vergemakkelijkt. Op plaatsen waar de paraplucellen aan elkaar en aan het lumen grenzen, komen wel desmosomen voor. Deze zijn noodzakelijk voor de integriteit van de laag dekcellen die de onderliggende urotheel cellen en onderliggende weefsels van de urine moeten afschermen. Vanuit deze desmosomen lopen dichte bundels microfilamenten als een viltachtig netwerk naar desmosomen op de grens met andere cellen. Deze bundels liggen in het bovenste (apicale) deel van de cel, dat crusta wordt genoemd. In het lichtmicroscopische beeld is dit celdeel donkerder dan de rest en bevat talrijke kleine vacuolen, waardoor het wat op een kanten kraag lijkt. De microfilamentbundels spelen een rol bij het hernemen van de oude positie van de epitheelcellen bij de contractie na de lediging van de blaas. Vlak boven de desmosomen vertoont de celmembraan nog een andere speciale structuur, de "tight junction" of zonula occludens die als een smalle gordel over het bovenste deel van de onderlinge celgrenzen loopt en fungeert als een osmotische barrière die voorkomt dat watertransport tussen de cellen door plaatsvindt. Tussen twee cellen is een 15 tot 25 nm brede ruimte aanwezig ($1 \text{ nm} = 1/1000 \text{ } \mu\text{m} = 1/1000.000 \text{ mm}$). Naast de tight junctions is er nog een specialisatie van de celmembraan die er op gericht is de urotheelcel tegen de inwerking van urine te beschermen. Deze wordt gevonden in het apicale deel van de membraan, het gedeelte dat grenst aan het lumen. Normaal is de celmembraan of plasmalemma symmetrisch gebouwd en ca. 9 nm dik. De middenlaag is 3 nm dik en bestaat uit de waterafstotende delen van een dubbellaag van lipiden. Deze laag neemt geen osmium op, het normale contrastmiddel dat in de electronenmicroscopie wordt gebruikt om structuren zichtbaar te maken, en is daardoor electronenoptisch doorzichtig. De binnenste en buitenste laag van de membraan, elk ook 3 nm dik, bevatten de wateraantrekkende delen van de lipidemoleculen en verder eiwit. Omdat deze lagen wel os-

mium opnemen, zijn zij onder het electronenmicroscop als zwarte lijnen zichtbaar. Bij de urotheelcel is de apicale celmembraan op de meeste plaatsen 12 nm dik en asymmetrisch gebouwd omdat de buitenste laag 6 en niet 3 nm is. Deze laag bevat loodrecht op het oppervlak staande zeshoekige partikels en is essentieel voor de isolatie van de cel. Beschadiging van de laag door eiwitplitsende of vet-oplossende stoffen leidt tot een tienvoudige verhoging van de doorlatendheid voor water van het urotheel. Ongeveer 73% van het buitenoppervlak bestaat uit plaques met deze structuur, door dunne membraangedeelten scharnierend met elkaar verbonden. In een celdoorsnede is de celmembraan sterk en grillig ingesneden, soms tot diep in het cytoplasma en bestaat uit rechte schotsen, verbonden door flexibele dunne membraandelen.

De crusta bevat behalve het netwerk van microfilamenten een groot aantal lensvormige blaasjes waarvan de lange as loodrecht op het celoppervlak georiënteerd is. Deze blaasjes hebben juist dezelfde asymmetrische membraan-structuur als het celoppervlak en kunnen er ook mee versmelten. Zij ontstaan vermoedelijk in het golgi-apparaat en vormen een reserve aan buitenmembraanmateriaal die gebruikt wordt wanneer de cel wordt uitgerekt. Bij contractie wordt dit extra-materiaal weer in de cel teruggenomen. Spuit men ferritine, een hoogmoleculaire electronenmicroscopische teststof in de blaas, dan blijkt die stof te worden teruggevonden in dieper in de cel gelegen blaasjes. De aanpassing aan rek van het membraangedeelte dat niet aan het lumen, maar aan andere cellen grenst, berust op sterke haarspeldbochtvormige plooiingen van de beide celmembranen. Bij rek wordt de membraan gestrekt en wordt deze reserve aangesproken.

1.3

Opmerkingen en conclusies

1. Het urotheel, dat de binnenbekleding van de urinewegen vormt, is onderworpen aan extreme mechanische variaties en staat tegelijkertijd bloot aan langdurend contact met uitscheidingsprodukten in de urine. Een aantal hiervan heeft een carcinogene werking (Van Doorn, 1979). De betrekkelijke hoge concentratie ervan in de urine bevordert het transport

van deze stoffen naar het inwendige van de cellen. Dit maakt het verwonderlijk dat het aantal urotheliale tumoren erg laag is: de beschreven barrières hebben een hoge mate van effectiviteit. Blaascarcinogenen moeten daarom zeer speciale eigenschappen bezitten om deze barrières te doorbreken en tegelijkertijd te reageren met het erfelijk materiaal van de cel om deze te transformeren tot een tumorcel. Via de urine uitgescheiden stoffen zijn hydrofiel. Om in de cel te kunnen doordringen dienen zij te worden omgezet in meer lipofiele verbindingen. Voor een reactie met het erfelijk materiaal in de celkern dienen zij verder een electrofiel karakter te bezitten. Een aantal aromatische aminen (3.7) bezit deze eigenschappen. Voorspellen dat een stof een blaascarcinogeen is, is om dezelfde redenen moeilijk. Het aantonen van een mogelijk carcinogene werking van een stof is in een eenvoudig systeem uitvoerbaar omdat daarbij slechts vastgesteld wordt dat een schadelijke inwerking op het erfelijk materiaal optreedt. Of blaascarcinomen optreden is alleen in de dierproef (3.8.4) vast te stellen en, gezien grote verschillen in stofwisseling is de voorspellende waarde hiervan voor de mens beperkt. Dit geldt niet alleen voor carcinogeniteitstesten maar voor toxiciteitstesten (Heywood, 1981) in het algemeen.

2. Permanente schade aan het dekweefsel van de urinewegen wordt voorkomen door een regelmatige afstoting van urotheel cellen en vervanging door dieper gelegen cellen. Zowel paraplucellen als parabasale cellen (1.2.1) komen dan in de urine terecht, waar zij snel, beginnende na 1 uur, degenereren onder invloed van eiwitsplitsende enzymen. Na scheiding van de cellen van de urine door centrifugeren en opnemen in zoutoplossing blijven de cellen echter bij 4°C twee of drie dagen bruikbaar voor cytologisch onderzoek (2.4.1).

Normale urine is cel-arm; na inspanning neemt het aantal cellen in de urine toe. Omdat ziekte-processen de cellen sneller doen vervangen en ook veranderen is controle in de urine een belangrijk diagnose-hulpmiddel.

Behalve urotheel-cellen komen, vooral bij vrouwen, ook plaveiselepitheel-cellen in de urine voor.

3. Via de urethra kan het inwendige van urinebuis en blaas worden geïnspecteerd door een cystoscoop (Saffiotti, 1976), een buisvormig instrument waarin een optisch systeem kan worden gebracht en waarmee zelfs operaties kunnen worden uitgevoerd.

Gezien de anatomische verhoudingen (1.1) is cystoscopie vooral bij de man een belastende ingreep, waaraan men zich bij controle-programma's gemakkelijk onttrekt.

Zowel operaties als cystoscopie (De Voogt, 1977) beschadigen min of meer grote delen van het urotheel waardoor cellen die normaal beschermd zouden zijn, worden blootgesteld aan carcinogene factoren en losgeraakte tumorcellen de gelegenheid krijgen zich in het weefsel te nestelen (Zolinger, 1976; Scott, 1957). Het is evenwel niet aangetoond dat preventieve cystoscopie het kanker-risico verhoogt.

2. Blaastumoren

2.1 Ernst van de afwijking

Een kwaadaardige blaastumor (2.2) is een zeer ernstige afwijking. Hij infiltreert diep in de blaaswand en de omringende weefsels in het bekken. Via lymfevaten en de bloedbaan kan de tumor zich door het gehele lichaam uitzaaien. De 5-jaarsoverleving (eigenlijk niet zo'n geschikte maat voor een zo gemakkelijk recidiverende tumor (Koss, 1975)) varieert per land nogal sterk (Kanker, CBS, 1978): 11-42% voor mannen en 6-35% voor vrouwen. Een en ander is sterk afhankelijk van het stadium (2.2.3) waarin de tumor wordt ontdekt en de behandeling die wordt toegepast.

De plaats ervan in de urinewegen is enigszins variabel: de meerderheid, 80-90%, komt voor in de blaas; voorts wordt 10% in het nierbekken, 5-10% in de urineleiders en 2-4% in de urinebuis gevonden. Wat hun oorsprong betreft komt meer dan 90% voort uit het urotheel en minder dan 5% uit de overige weefsels zoals bindweefsel, gladde spieren, zenuwen en bloedvaten. Dit wijst erop dat primair het urotheel is blootgesteld aan carcinogene factoren die zich in de urine bevinden en dat dit urotheel de onderliggende weefsels effectief beschermt.

2.2 Biologie van de blaastumoren

2.2.0 Het voorkomen van blaastumoren in verschillende diersoorten

Blaastumoren komen niet alleen bij mensen voor. Betrekkelijk hoge frequenties per tijdseenheid (incidentie) van deze tumoren vindt men bij mensen, honden en ratten; zeer lage bij katten en muizen.

In sommige streken worden bij runderen veel blaastumoren gevonden (Smith, Jones en Hunt, 1974). De primaire tumor wordt getypeerd door erg lange en talrijke draadvormige epitheel-woekeringen (papillen) die doen denken aan de bloem van een dahlia. De tumor wordt papilloom genoemd. Deze wordt iets uitvoeriger besproken om de overeenkomsten en verschillen met de situatie bij de mens te demonstreren. Deze blaastumoren bij het rund hangen samen met een ziekte: enzoötische hematurie, het voorkomen van bloed in de urine, ook wel "red water" genoemd. Deze afwijking kan op den duur leiden tot bloedarmoede en dood. Morfologische afwijkingen (lesies) komen voor in de blaas, maar ook in nierbekken en urineleiders in de vorm van ontstekingen met sterke celgroei (hyperplasie) van het urotheel en zwelling van de bloedvaten. Dit veroorzaakt de voortdurende bloedingen. Als de toestand lang voortduurt treden in het hyperplastische urotheel neoplastische (tumor-)veranderingen op die kunnen leiden tot de ontwikkeling van een epitheliale tumor (carcinoom) die lokaal invasief is (de naburige weefsels binnendringt) en tenslotte via lymfbanen en bloedvaten uitzaait (metastaseert) naar naburige lymfklieren en naar de longen (Zollinger, 1976). De ziekte wordt veroorzaakt door het eten van een bepaalde plant, de adelaarsvaren (*Pteridium aquilinum*), waarvan giftige afbraakproducten in de urine (Hirono, 1981; Pamukcu, 1980; Sumi, 1981) het urotheel aantasten en na een lange proliferatieve ontsteking tenslotte urotheliale tumoren doen ontstaan.

Bij de rat ontstaan onder invloed van deze stoffen eveneens blaastumoren (Pamukcu, 1980; Sumi, 1981). Hoewel deze plant in sommige streken ook als groente door de mens wordt gebruikt (Hirono, 1981) is van het effect hiervan op de mens (nog) niets gevonden.

2.2.1 Aard van de afwijking (Koss, 1975; De Voogt, 1977; Anderson en Kissane, 1977; Deelman, 1956)

Uit het voorgaande zal het duidelijk zijn dat neoplastische, d.w.z. ongereguleerde groei van urotheel-cellen leidt tot toename van het aantal epitheel-cellen die ofwel niet in de dieper gelegen weefsel van de wand van de urinewegen doordringen en daarom een goedaardige of benigne tumor vormen, ofwel dit juist wel doen en daarom een kwaadaardige of maligne tumor doen ontstaan. Een epitheelgroei waaraan spierweefsel en bindweefsel niet meedoen, leidt tot de vorming van een sterk geplooid, het lumen ingroeiende epitheelwoekering waarin bloedvaatjes en wat bindweefsel slechts secundair worden meegetrokken. De dunne uitlopers kunnen door de vormveranderingen van de blaas gemakkelijk afbreken wat een bloeding uit de vaatjes in het stroma tot gevolg kan hebben. Deze tumor blijft soms goedaardig en wordt dan papilloom genoemd. In de meerderheid van de gevallen komen in dit gezwel echter maligne gebieden voor, waarbij de celwoekering de weefselgrenzen wel doorbreekt. In dat geval spreekt men van een carcinoom. Omdat papillaire tumoren meer dan 90% van de urotheliale tumoren vormen, zijn zij iets uitvoeriger besproken. De overige, niet-papillaire tumoren vormen de minderheid. Hiervan is de meest kenmerkende vorm het invasieve urotheliale carcinoom of overgangsepitheel-carcinoom, waarvan de cellen kenmerken van het urotheel behouden, doch wel in dieper gelegen weefsel doordringen. Wanneer urotheel-tumoren van celtype veranderen (= metaplasie), ontstaat een tumor van een ander soort epitheel, bijvoorbeeld meerlagig plaveiselepitheel. Men spreekt dan van een (verhoornend) plaveisel-celcarcinoom. Krijgt het epitheel echter het karakter van (slijmvormend) klierweefsel, dan spreekt men van een adenocarcinoom. Daarnaast kunnen ook spoelvormige cellen- of reuscellige- of gemengdcellige carcinomen voorkomen. In de gevallen waarin de cellen wel duidelijk maligniteits-kenmerken vertonen maar in het urotheel gelocaliseerd blijven, spreekt men van een carcinoma-in-situ.

2.2.2 Indelingscriteria (Koss, 1975; De Voogt, 1977; Alken en Sökeland, 1979)

Om een tumor te kunnen indelen naar de ernst van de afwijking is een classificatie nodig. Aan de hand van de indelingscriteria kan men een gradatie maken van de ernst, een behandelingsmethode kiezen en een voorspelling doen over het vermoedelijk beloop van de ziekte.

De classificatie van blaastumoren hangt af van de soort beschikbare gegevens: een volledig klinisch onderzoek geeft een andere soort classificatie dan het onderzoek van een door een cystoscoop verwijderd stukje van het aangetast deel van de blaaswand (biopsie) en dit geeft weer andere gegevens dan microscopisch onderzoek van losse cellen in de urine. In dezelfde volgorde daalt echter ook de belasting van de patiënt en de kosten van het onderzoek.

Bij een uitgebreid klinisch onderzoek kan de ernst van de afwijking worden beoordeeld naar de mate van locale uitbreiding van de tumor (T) in de blaaswand, het voorkomen van tumorcellen in nabijgelegen lymfklieren (N) röntgenologisch vastgesteld met behulp van lymfografie, en het vinden van verre uitzaaiingen, metastasen (M) van de tumor in andere organen en in ver weg gelegen lymfklieren. Indien nodig kan dit TNM-systeem nog worden uitgebreid met gegevens over de histopathologie (P) en de gradatie van de kwaadaardigheid (G).

In een groter aantal gevallen zal men de tumor willen classificeren aan de hand van een klein stukje aangetast weefsel. Dan ontbreken de criteria N en M en zal de indeling berusten op het macroscopische, d.i. het met het blote oog zichtbare aspect van de tumor, het microscopische beeld van het weefsel en de afzonderlijke cellen en de mate van penetratie van tumorcellen in dieper gelegen delen van de blaaswand. Naar het macroscopische beeld onderscheidt men papillaire, solide, platte in het epitheel gelegen (carcinoma in situ) en ulcererende tumoren. De laatste zijn meestal het eindstadium van de eerstgenoemde 3 typen. Volgens het microscopische beeld kan men de tumoren indelen naar de mate van differentiatie van het weefsel (goed, matig, slecht of niet gedifferentieerd), het soort weefsel van de tumor (urotheel, plaveiselepitheel of adenomateus weefsel) en de mate van atypie of

anaplasie van de cellen. Het zal duidelijk zijn dat de mate van differentiatie van het weefsel en de atypie van de cellen zullen samenhangen. De mate van uitbreiding van tumorcellen in de weefsels van de blaaswand varieert van beperking tot alleen het slijmvlies via steeds verdere penetratie van de spierlaag tot doorbreking van de blaaswand en infiltratie van andere organen zoals de prostaat.

Bij het beoordelen van urotheel-cellen in de urine wordt gelet op afwijkingen van het normale celbeeld: grootte en aantal van de nucleoli, relatieve grootte van de celkern, structuur van het kernchromatine en de mate van het elkaar overlappen van kernen in celklompjes. Een indeling van Bergkvist (De Voogt, 1977) relateert de weefselclassificatie met die van de cellen uit het urine sediment.

2.2.3 Classificatie en prognose (Essed, 1980; Van Slooten, 1963)

Omdat men alle factoren die in 2.2.2 zijn behandeld moet laten meewegen is een nauwkeurige voorspelling van het beloop van de ziekte niet altijd mogelijk. Wel wordt de prognose duidelijk slechter naarmate de classificatie ernstiger is. Papillomateuze gezwellen hebben minder neiging in diepere lagen van de blaaswand door te dringen dan de niet papillomateuze tumoren zoals de knobbelige en de ulcererende gezwellen. De kans op een 5-jarige overleving bij tumoren die beperkt blijven tot het slijmvlies (T1) is redelijk hoog (72%). Wanneer ook de oppervlakkige spierlaag is aangedaan (T2) en ook als de gehele spierlaag (T3) is aangetast daalt deze tot ca. 44%, indien ook de blaaswand (T4) geheel is geïnfilteerd tot ca. 10%. Wanneer ook verre metastasen voorkomen (M1) is de verwachting 0%.

2.2.4 Lichamelijke verschijnselen (Van Slooten, 1963)

Er is geen lichamenlijk verschijnsel dat specifiek wijst op het voorkomen van een blaastumor. Bij elke aandoening van de blaas dient men bij daarvoor in aanmerking komende patiënten daarom met de mogelijkheid van het bestaan van een tumor rekening te houden totdat het tegendeel is gebleken.

In het algemeen is bloedverlies via de urine (hematurie) het eerste verschijnsel van een blaastumor (2.2.1). Meestal zal dit verschijnsel echter een andere oorzaak hebben. Andere klachten zoals obstructie van de urinewegen en pijn hangen sterk af van de localisatie en aard van de tumor. Ulceratie en necrose van een blaascarcinoom kunnen oorzaak zijn van een niet te genezen chronische blaasontsteking. Indien daarbij de pijn uitstraalt in de benen, wijst dit op het voorkomen van uitgebreide metastasen op de bekkenbodem of nabij de wervelkolom. Omdat klachten pas in een laat stadium ontstaan is het nodig het bestaan van een blaastumor in een veel vroeger stadium vast te stellen. Bij risicogroepen zoals personen die met blaascarcinogenen in aanraking komen (vooral met cyclofosfamide behandelde patiënten) en mannen die in stedelijke gebieden wonen is microscopische controle van urotheel cellen in het urine-sediment de aangewezen methode. Hiermee heeft niet eerder dan na het veertigste levensjaar begonnen te worden.

2.2.5 Etiologie van de blaastumoren

Een blaastumor kan velerlei oorzaken hebben. Urine (Van Doorn, 1979) bevat vooral bij sigarettenrokers mutagene stoffen. Wanneer het urotheel mechanisch of door ontstekingen wordt beschadigd wordt het kwetsbaarder voor deze mutagene factoren. Chronische ontstekingen op zich kunnen waarschijnlijk al tot het ontstaan van een tumor leiden, zoals in 2.2.0 besproken is bij de enzoëtische hematurie bij het rund. Bij de mens vindt men zeer hoge incidenties van blaastumoren in Afrika, samenhangend met chronische ontstekingen (De Voogt, 1977; Van Slooten, 1963; Morrison, 1978) door bilharziasis van de blaas (De Voogt, 1977; Van Slooten, 1963). Deze aandoening wordt veroorzaakt door wormen die leven in de bloedvaten van de urineblaas. Hun eieren worden in de haarvaten afgezet en wekken in de blaaswand een chemische ontstekingsprikkel op. Via hiermee gepaard gaande bloedinkjes komen deze eieren vrij en verlaten met de urine het lichaam. De voortdurende ontstekingen leiden tot fibrose, verbindweefseling van de blaaswand, veranderingen van het epitheel en papilloomvorming. In het westen kan grof misbruik van de pijnstillers fenacetine (Goodman en Gilman, 1975) leiden tot necrose van de nierpapillen en

tenslotte tot een tumor van het nierbekken (Jackson, 1976; Morrison, 1978; Vaught, 1979; Fokkens, 1973; IARC, 1982). Patiënten die met het anti-tumor middel cyclofosfamide worden behandeld krijgen op den duur een steriele blaasontsteking die kan overgang in een blaastumor (Morrison, 1978; IARC, 1982). De onderdrukking van het immuunapparaat door dit middel kan bij de soms zeer snelle inductie van de blaastumor een rol spelen.

Naast deze indirecte carcinogenese via een chronische ontsteking komt waarschijnlijk ook veelvuldig een directe carcinogene werking van stoffen op het urotheel voor, die op den duur tot carcinogenese kan leiden. Hiertoe behoren de reeds genoemde aromatische aminoverbindingen in de vorm van industriële grondstoffen, halffabrikaten, eindproducten, verontreinigingen en verbrandingsproducten (Fokkens, 1968). Ook sigarettenrook bevat één der sterkst carcinogene van deze verbindingen namelijk 2-naftylamine (Fishbein, 1979). Behalve deze stoffen kunnen ook verbindingen uit andere groepen leiden tot het ontstaan van blaastumoren. Voor nitrosaminen is dit in het dierexperiment aangetoond (Kakizoe, 1978; Kakizoe, 1979; Miyata, 1980), al is hun bijdrage aan de carcinogenese bij de mens nog onzeker (Decoufle, 1979). Of alkylerende stoffen bij de mens aanleiding tot het ontstaan van blaastumoren kunnen geven, is eveneens nog onbekend.

Bij vele carcinogene stoffen hangt de blootstelling samen met de levensstijl en is waarschijnlijk gerelateerd aan de hoge incidenties van blaastumoren in verstedelijkte gebieden van West-Europa en Noord-Amerika (Higginson, 1979). Epidemiologische onderzoeken toonden een samenhang aan van het roken van sigaretten, het gebruik van koffie en kunstmatige zoetstoffen met een verhoogde incidentie van blaastumoren (Howe, 1980). Over de laatste twee zijn de epidemiologische gegevens in de literatuur tegenstrijdig.

Een belangrijke factor is waarschijnlijk de endogene vorming van blaascarcinogene stoffen, zoals de eindproducten van de stofwisseling van de eiwitbouwsteen tryptofaan. Deze producten komen voor in de urine van diersoorten waarbij spontane blaastumoren optreden: mens, hond en rat. Deze afbraakproducten zijn echter niet aantoonbaar in de urine van de kat, een diersoort waarbij deze spontane tumoren zo goed als niet optreden. Verder blijkt dat bij ratten de blaascarcinogene werking van 2-acetylamino-fluo-

reen sterk afhankelijk is van het tryptofaangehalte van het dieet (Jackson, 1976).

Uit de analyse van de inductie van huidtumoren bij de muis (vooral bij de gevoelige SENCAR-stam), bleek dat het ontstaan van een tumor geen enkelvoudig proces is (Slaga, 1983; Hicks, 1983). In principe kan men twee stadia onderscheiden: initiatie en promotie. Behandelt men de huid van een SENCAR-muis met een subcarcinogene dosis benzo(a)pyreen (BP) dan ontstaan geen tumoren. Nabehandeling door herhaalde toepassing van het niet of zeer zwak carcinogene middel croton-olie roept een groot aantal tumoren op, zelfs meer dan na behandeling met een hoge dosis BP ontstaan. Zonder deze nabehandeling ontstaan geen huidtumoren, evenmin ontstaan ze na de crotonolie behandeling alleen en ook niet wanneer die behandeling aan de BP-applicatie voorafgaat. BP gaat na metabole activering een reactie aan met het DNA in de celkern. Wanneer deze genetische schade niet, of niet op de juiste wijze, wordt hersteld en de levensvatbaarheid van de cel niet vermindert, resulteert dit in een cel met een somatische mutatie. Bepaalde mutaties kunnen het karakter van de cel zodanig veranderen dat deze een potentiële tumorcel wordt. Het ontstaan van een dergelijke mutatie noemt men initiatie. Een tumor kan uit zo'n geïniteerde cel pas ontstaan wanneer aan bepaalde, nog niet goed bekende voorwaarden is voldaan. In het experimentele kankeronderzoek onderscheidt men enkele volgprocessen: promotie, inhibitie en progressie. Volgreacties zijn wel noodzakelijk doch op zich niet voldoende voor de inductie van een tumor. Dit twee-stadia beeld is inmiddels verder ontwikkeld. In de experimentele oncologie kent men thans twee typen promotoren. Die van het eerste type spelen een rol in stadium 1 van de promotie, waarin de delingscapaciteit van de cel toeneemt. Hiervoor is slechts een korte blootstelling aan een stadium 1-promotor vereist. Wanneer geen verdere stimulatie plaatsvindt komt het proces tot stilstand of loopt zelfs terug en er ontstaat geen tumor. Voor stadium 2 is een langduriger stimulatie nodig; daarin groeien de gemuteerde cellen selectief uit tot een kloon van preneoplastische cellen (goedaardige tumor). Dit proces is niet meer reversibel. Het kan gevolgd worden door een eveneens irreversibele progressie tot kwaadaardige tumor.

Er zijn stoffen beschreven die vrijwel zuiver, type 1- of type 2-promotor zijn maar er zijn geen zuivere initiators. (Een initiator is in principe nog een theoretisch begrip.)

Ook zijn er stoffen die selectief een van deze stadia remmen. Het twee-stadiummodel geldt niet alleen voor de huid. Bij de blaas is bijvoorbeeld gevonden dat stoffen als saccharine, cyclamaat en tryptofaan als promotor kunnen optreden. Dit beeld is alleen zichtbaar te maken bij speciale proefdier- en stoffenkeuze. Bij andere muizestammen, ratten en hamsters is het niet in deze vorm gevonden. Het is ook niet bekend in hoeverre het voor de mens geldt. Verder is de rol van oncogenen, die behalve bij het ontstaan van door virus geïnduceerde tumoren ook bij andere zijn gevonden, in dit schema nog niet goed in te passen. De algemene geldigheid van dit schema staat dan ook nog niet vast. Chronische ontstekingen met celverval en herstelproliferatie kunnen zeker als stadium 1+2 promotor optreden maar mogelijk ook als epigenetisch (niet tot somatische mutatie voerend) carcinogeen. Overmatig gebruik van zekere voedings- en genotmiddelen zoals een vetrijk dieet, sigaretten en alcoholgebruik blijken een tumorbevorderende werking te hebben die nog niet in termen van dit schema kan worden verklaard (Wynder, 1983).

Al met al blijkt de etiologie van blaascarcinomen zeer complex te zijn: predispositie, gewoonten, dieet, geneesmiddelengebruik en beroep spelen een rol. Zonder gedetailleerde kennis van de invloed van deze factoren is het niet goed mogelijk aan te geven wat de bijdrage is van één ervan, bijvoorbeeld het beroep.

2.2.6 Pathogenese van blaastumoren

Blaastumoren zijn in zoverre uniek dat zij voor het grootste deel van urotheliale aard zijn. Zij hebben ook veel vaker een papillair karakter dan bijvoorbeeld tumoren van de baarmoederhals, de luchtwegen of de mondholte. Een overeenkomst met die andere tumoren is dat de invasieve carcinomen ook hier ontstaan in of in samenhang met een carcinoma in situ, dat op zijn beurt weer gevonden wordt in een gebied met atypisch epitheel. In veel gevallen lijkt er een vaste tijdsrelatie te bestaan tussen hyperplasie van het epitheel, dysplasie, carcinoma in situ en het optreden van een invasieve tumor (Friedell, 1978).

2.2.6.1 Latente periode

De tijd die verloopt vanaf het begin van de expositie tot aan het moment dat klinische verschijnselen van de tumor zich manifesteren, kan sterk variëren. Extreme gevallen van zeer korte (4 jaar) tot zeer lange (meer dan 40 jaar) latente perioden zijn bekend. Over het algemeen is echter de gemiddelde latentieperiode vrij constant voor een bepaalde stof. Voor 2-naftylamine (Scott, 1976) en ook voor benzidine (Haley, 1975) bedraagt deze 16 jaar, voor het op zijn hoogst zwakke carcinogeen 1-naftylamine 22 jaar. Hierbij is het de vraag of de tumoren zijn geïnduceerd door de stof zelf of door verontreinigingen zoals 2-naftylamine (Fishbein, 1979). Het vroeger bij de ziekte van Hodgkin gebruikte therapeutikum chloronafazin, een 2-naftylamine derivaat, is misschien een uitzondering met de wel zeer korte latentietijd van 2-6 jaar. Mogelijkerwijs leiden extreem hoge exposities toch tot een verkorting van deze periode of spelen negatieve effecten van de stof op het immuunapparaat een verkortende rol.

Bij benzidine bleek uit epidemiologisch onderzoek dat een blootstellingsperiode van 1 jaar voldoende is voor tumorinductie. Beëindiging van de blootstelling, bijvoorbeeld door verandering van werk, zou hierna geen effect meer hebben op het verloop van de tumorvorming. De mate van expositie beïnvloedt dan alleen de grootte van het risico maar niet de duur van de latente periode (Haley, 1975). Indien dit waar is, volgt hieruit dat de ontwikkeling van een eenmaal geïnduceerde tumor een autonoom proces is en dat daarom iedereen die enige tijd aan blaascarcinogene stoffen is blootgesteld geweest, gedurende de rest van het leven gecontroleerd dient te worden. Dat dit op een voor de betrokkene niet belastende wijze kan gebeuren, wordt behandeld in 2.3 en 2.4. Experimenteel is echter door Druckrey (1962) aangetoond dat verlaging van de carcinogene dosis (D) leidt tot een verlenging van de latentie-tijd (t). Hij vond een relatie $Dxt^n = c$ waarin $n=2$ tot 4 en c een constante is. Door extrapolatie zou men de dosis kunnen vaststellen waarbij de latentie-tijd langer dan de gemiddelde levensduur van de mens wordt, indien deze relatie ook voor de mens zou gelden.

2.2.6.2 Preneoplastische lesies

Het vaste ontwikkelingspatroon van de meeste blaastumoren ligt ten grondslag aan het onderzoek van losse cellen in lichaamsvloeistoffen, de exfoliatieve cytologie. Zoals in 1.3 is uiteengezet, levert microscopisch onderzoek van cellen die met de urine worden afgevoerd, een waardevol inzicht in de processen die zich in het urotheel afspelen. Een theoretisch nadeel is dat men het oncogene proces, bijvoorbeeld een carcinoma-in-situ, pas ontdekt nadat een aantal cellen neoplastisch is veranderd. Het is waarschijnlijk dat een carcinoma-in-situ leidt tot een invasief niet-papillair carcinoom òf tot een papillair carcinoom dat op zijn beurt invasief wordt. Bestaan er nu preneoplastische en nog reversibele veranderingen die in de cellen aanwijsbaar zijn en die de ontdekking van het proces mogelijk maken nog voordat het onomkeerbaar in gang is gezet? Uit hetgeen in de vorige paragraaf is gezegd over het vaste verloop van een eenmaal gestarte tumorontwikkeling, lijkt deze vraagstelling alleen zinvol voor het allereerste begin, zeg de eerste jaren van de expositie. De vraag zal moeten worden opgelost of het aantal afwijkende cellen en de mate van verandering voldoende zullen zijn om het proces ondubbelzinnig te kunnen vaststellen.

Dierexperimenteel is dit vraagstuk bij de rat bestudeerd. Het onderzoek richt zich vooral op de buitenmembraan van de dekcellen, de paraplu-cellen. Met behulp van raster-electronenmicroscopie, een bijzondere techniek waarbij niet een beeld wordt gevormd van ultra-dunne doorsneden maar van het buitenoppervlak van de cel, bleek dat de oppervlakte-vergrotingen van de cel bij de rat in de vorm van rillen, bij de mens in de vorm van kleine uitstulpingen (micro-villi) bestaan. In normale cellen is dit patroon veel regelmatiger dan bij tumorcellen (Friedell, 1978) die bij de rat met een experimenteel carcinogeen, N(-4(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl)formamide, zijn opgewekt. Onderzoek aan de mens zou kunnen gebeuren bij leukemiepatiënten die met cyclofosfamide worden behandeld en die daarom reeds worden gecontroleerd op het ontstaan van blaastumoren. Voor hen is het onderzoek zelf niet belastend en levert sneller informatie op over veranderingen in het urotheel.

2.3 Diagnostiek en screening (Alken en Sökeland, 1979)

De diagnostiek van blaastumoren berust op toepassing van röntgenologische en op endoscopische technieken. Bij intraveneuze urografie worden het lumen van nierbekken en afvoerende urinewegen zichtbaar gemaakt na excretie door de nier van een jodiumhoudend contrastmiddel. Bij cystografie wordt het lumen van de blaas afgebeeld nadat op directe wijze via de urethra een contrastmiddel is ingebracht. Cystoscopie maakt gebruik van een dun en gedeeltelijk flexibel optisch systeem waarmee een groot deel van het binnenoppervlak van de blaaswand bekeken en gefotografeerd kan worden, en waarmee ook biopsieën kunnen worden verkregen voor histopathologisch onderzoek. Het spreekt vanzelf dat deze methoden de patiënt erg belasten (vooral mannen), kostbaar zijn en betrekkelijk lang duren en daarom alleen maar kunnen worden toegepast als er al een vermoeden bestaat van de aanwezigheid van een tumor. Voor een grootschalig screeningsonderzoek zijn zij niet geschikt.

Tenslotte kunnen blaastumoren ook worden opgespoord door ultrasonografie (US) en door "computer assisted tomography" (CAT), (Javadpour, 1984). In de met vocht gevulde blaas geeft tumorweefsel in het lumen een duidelijke echo en ook naast de blaas gelegen tumorweefsel kan soms worden opgespoord. Gecomplieerder, maar nog gevoeliger is de CAT-scan indien de blaas gevuld is met verdunde contrastvloeistof en lucht en de patiënt zowel in rug als in buikligging wordt onderzocht. In het grensvlak weefsel/lucht zijn zelfs kleine tumoren zichtbaar te maken.

Screening kan gebeuren met behulp van de in urine altijd voorkomende afgestoten en meestal losse urotheelcellen, zowel oppervlakkige paraplucellen als de dieper gelegen parabasale cellen. Op geleide van de bevindingen bij dit onderzoek kunnen bovenbeschreven meer belastende diagnostische onderzoeken worden uitgevoerd. Het screeningsonderzoek dient 1 à 2 maal per jaar door of namens een bedrijfsarts te worden uitgevoerd.

2.3.1 Methoden (De Voogt, 1977; De Voogt, 1979)

1. Fase-contrast microscopie van een vers urine sediment.

Het voordeel van deze methode is dat dit onderzoek onmiddell-

lijk aan nog levende cellen door de bedrijfsgeneeskundige dienst met eenvoudige middelen kan worden uitgevoerd. Na centrifugeren van de verse urine wordt een druppel van het sediment onder een fase-contrast microscoop bekeken. Veranderingen in grootte en vorm van cellen en celkernen worden daarbij duidelijk zichtbaar. Het onderzoek geeft bij sommige afwijkingen een verder inzicht in de toestand van de nier en vult daarmee de eenvoudige bepalingen met urine-sticks op zinnvolle wijze aan. Een nadeel is dat de preparaten niet houdbaar zijn; wel kan van hetzelfde sediment gemakkelijk een permanent houdbaar preparaat worden gemaakt.

2. Onderzoek aan gefixeerde en gekleurde cellen.

Gefixeerde cellen uit het urinesediment, gekleurd volgens Papanicolaou of Pappenheim (de in de hematologie gebruikelijke May-Grünwald Giemsa kleuring) zijn uitstekend geschikt voor cytologisch onderzoek. Hun houdbaarheid maakt consultatie van specialisten als urologen en cytologen mogelijk en maakt het vaststellen van veranderingen met de tijd uitvoerbaar. Bij het beoordelen van urotheel-cellen wordt op de in 2.2.2 genoemde aspecten gelet.

3. Cytofotometrie, cytofluorometrie.

De hoeveelheid erfelijk materiaal wordt in elke cel nauwkeurig constant gehouden. Alleen in sommige gespecialiseerde cellen zoals leverparenchym cellen en paraplucellen uit het urotheel kan bij uitzondering verdubbeling, zelfs verviervoudiging van dit materiaal optreden (polyploidie), zonder dat dit wijst op een kwaadaardige verandering van de cellen. In het normale urotheel is echter de meerderheid van de cellen diploid, d.w.z. bezitten een dubbel stel chromosomen. Bij kwaadaardige ontaarding (Koss, 1975) neemt het aantal polyploïde cellen toe. De hoeveelheid erfelijk materiaal per cel kan in microscopische preparaten worden bepaald door cytofotometrie (De Voogt, 1979) of kan in een suspensie worden gemeten met een cytofluorograaf. Beide specialistische onderzoeksmethoden vereisen kostbare apparatuur, lenen zich goed voor automatisering en zijn in principe voor het screenen op meer soorten tumoren in celmateriaal (ook sputum en vaginaaluitstrijkjes) geschikt.

2.3.2 Betrouwbaarheid en gevoeligheid van de screening (De Voogt, 1979; De Voogt, 1977)

Om de waarde van een cytologische screeningsmethode te kunnen beoordelen moet men nagaan welke soorten en aantallen blaastumoren worden gemist (vals negatief) en welke afwijkingen ten onrechte voor blaastumoren worden aangezien (vals positief). De gevoeligheid of sensitiviteit is hoog wanneer weinig vals-negatieve resultaten voorkomen. De betrouwbaarheid of specificiteit is hoog wanneer zo weinig mogelijk vals-positieve uitslagen worden gevonden. Fout-positieve uitslagen kunnen het gevolg zijn van andere ziekteprocessen, gebrekkige techniek of ondeskundigheid. Twee algemene principes zijn hierbij geldig: gevoeligheid en betrouwbaarheid van een screeningsmethode zijn gewoonlijk complementair. Voor een screeningsonderzoek als dit waarbij vals-positieve diagnoses gemakkelijk te corrigeren zijn, is het rationeel te kiezen voor een maximale gevoeligheid. Omdat vals-positieven gewoonlijk het gevolg zijn van een nog niet onderkend ziekteproces, is de opsporing hiervan voor de betrokkene alleen maar voordelig. Evenwel mag men geen hoog percentage vals-positieven accepteren omdat dit leidt tot onnodige ongerustheid en ongemak bij de betrokkenen.

In het algemeen geldt dat wanneer in het urotheelcellen met duidelijke kenmerken van kwaadaardigheid voorkomen, zij ook worden gevonden, zeker als het onderzoek nog één of twee maal wordt herhaald. De meerderheid van de blaastumoren bestaat uit papillomateuze gezwellen. Een deel ervan wordt (gelukkig) gevormd door goedaardige papillomen en tumoren met weinig kenmerken van kwaadaardigheid (T1 van het TNM-systeem). Deze scheiden nauwelijks veranderde cellen af in een iets verhoogd aantal. Hierdoor wordt van deze tumoren slechts een klein deel (ca. 1/3) door cytologische screening ontdekt. Het is niet te verwachten dat dit bij de cytofotometrische methode beter zal zijn.

De genoemde vals-positieve uitslagen kunnen ontstaan door ontstekingsprocessen bijvoorbeeld door het voorkomen van nierstenen of door behandeling met cytostatica zoals cyclofosfamide. Hierdoor kunnen urotheelcellen zodanig veranderen dat zij dezelfde morfologische abnormaliteiten vertonen als maligne cellen. Het is, zoals eerder is opgemerkt, niet onmogelijk dat een lang-

durend beschadigingsproces alleen al op den duur tot tumorvorming leidt.

2.3.3 Nieuwe ontwikkelingen

De sterk verbeterde endoscopische technieken maken de diagnostische onderzoeken al veel minder belastend dan voorheen, maar in de praktijk is het toch niet uitvoerbaar iedereen die op een of andere wijze met blaascarcinogenen in contact komt (zie 2.2.5) regelmatig op deze wijze te onderzoeken. In verband met vroegtijdige therapie is er behoefte aan technieken om op snelle wijze personen te selecteren die risico lopen een blaastumor te krijgen of waarbij dit proces al op gang is gekomen.

Tot risicogroepen behoren diegenen waarbij in de urine voortdurend carcinogene factoren in aanzienlijke concentraties aanwezig zijn en waarbij tevens blijkt dat zij aan lichaamsvreemde stoffen zijn blootgesteld en deze omzetten. Een groter risico binnen deze groep heeft waarschijnlijk de lijder aan urotheelbeschadigingen, bijvoorbeeld door ontstekingen of door nierstenen, omdat het beschermende urotheel dan niet meer intact is (zie 1.2.2) .

Experimenteel is bij proefdieren gebleken dat stoffen die het enzym koolzuuranhydrase (Jackson, 1976) remmen, zoals o-toluensulfonamide, dat kan voorkomen als verontreiniging in de zoetstof saccharine, de pH van de urine verhogen en in de nier microkristallen doen ontstaan. Dit leidt op den duur tot hyperplasie van het urotheel en bij langer voortduren tot urotheliale tumoren. Hetzelfde effect is experimenteel opgewekt met 4-ethylsulfonylnaftaleen-1-sulfonamide, een potentieel diureticum en anti-convulsivum. In de rat kon de oncogene werking van deze stof worden opgeheven door toevoeging van ammoniumchloride aan het drinkwater waardoor de urine zuur wordt en er geen microkristallen en evenmin blaastumoren ontstaan. Of iemand mutagene stoffen in de urine uitscheidt en blootgesteld is aan lichaamsvreemde, mogelijk toxische stoffen, kan worden vastgesteld met de door Van Doorn en Henderson beschreven combinatie van Ames-test en thioether-test in urine. De eerste is gevoelig genoeg om de mutagene activiteit door het roken van sigaretten te kunnen vaststellen in afhankelijkheid van het dagelijkse aantal, de tweede kan met hetzelfde

urinemonster dienen als een signaaltest, die duidt op blootstelling aan electrofiële verbindingen die in het lichaam reageren met glutathion en die uiteindelijk als zwavelhoudende verbindingen (thio-ethers) via de urine worden uitgescheiden. De achtergrondwaarde van thio-ethers in de urine is bij de mens helaas vrij hoog; het signaal heeft daarom alleen betekenis als een duidelijke verhoging wordt vastgesteld.

In geval van blootstelling aan aromatische aminen kan men bij acute expositie de opgenomen dosis relateren aan het gehalte van methemoglobine in het bloed of door het bepalen van Heinz-Ehrlich lichaampjes in rode bloedcellen. Rehn wees al in 1895 op het verband tussen aromatische amines, blaaskanker en cyanose door methemoglobinemie. Het vermogen van aromatische verbindingen om methemoglobinemie op te wekken is direct gerelateerd aan de carcinogene potentie (Parkes, 1975). Helaas kan chronische blootstelling aan lage doses aromatische amines op deze wijze niet worden vastgesteld omdat in het bloed steeds een duidelijke achtergrondwaarde aan spontaan gevormd methemoglobine bestaat en verder omdat uit methemoglobine door het enzym NADH-diaforase in rode bloedcellen weer hemoglobine wordt teruggevormd.

Een aantal testen is voorgesteld om na te gaan of een carcinogeen proces in de blaas op gang is gekomen. Hiertoe behoren de agglutinatie test met Concanavaline A (Kakizoe, 1978) en de cytotoxiciteitstest die veranderingen in de samenstelling van de celmembranen op biochemische, respectievelijk op immunologische wijze aantonen. Andere testen berusten op het waarnemen van een daling van de properdine-concentratie (Schubert, 1978) of het verschijnen van wefselpolypeptide-antigeen (Kumar, 1978). Nog geen van deze technieken is tot een praktisch bruikbare test ontwikkeld.

2.4 Behandeling van blaastumoren

2.4.1 Chirurgie en bestraling (Alken en Sökeland, 1979; Essed, 1980; Van der Werf-Messing, 1964; Kontogeorgos, 1978)

Globaal gesproken zijn de vooruitzichten van een blaastumorpatiënt matig goed, met een 5-jaars overleving van ca. 70%. Zoals in 2.2.3 aan de hand van iets oudere literatuur is uiteengezet, zijn de vooruitzichten sterk afhankelijk van de gradering van de

tumor. Het meest frequent treden papillomen en graad 1 tumoren op. De meest goedaardige gezwellen, de papillomen, (zie 2.2.1) zijn geen therapeutisch, maar wel een diagnostisch probleem (zie 2.3.2). Deze tumoren en de graad 1 tumoren, dat zijn alle die tot het urotheel of het eronder liggende bindweefsel beperkt blijven en niet doordringen in de spierlaag, kunnen door middel van transurethrale resectie, dus door een cystoscopische behandeling worden geopereerd. Bij de betrekkelijk zeldzame papillomatose, waarbij het gehele blaasepitheel papillomateus veranderd is, blijft radicale cystectomie, totale verwijdering van de blaas, noodzakelijk. Wanneer de tumor tot in de spierlaag doordringt (T2) kan, wanneer de doorsnede minder dan 5 cm bedraagt, locale bestraling door implantatie van radioactieve naalden in het tumorweefsel worden uitgevoerd. Hierdoor ontvangt het vrij resistente tumorweefsel selectief een zeer hoge stralingsdosis van ca. 6.000 rad in 7 dagen. De kans op een overlevingsduur van 5 jaar of meer bedraagt voor patiënten met zo'n graad T-2 tumor 40-50%. In gevallen waarbij zo'n conservatieve, d.i. blaassparende, behandeling faalt is een radicale therapie noodzakelijk, veelal na een pre-operatieve bestraling die de resultaten van zo'n ingreep verbetert. De bestraling geeft bij controle van de verwijderde blaas vaak een stadiumreductie te zien. In de graad T-3 wordt ook nog een 5-jaarlijks overlevingspercentage van ca. 40% bereikt. Wanneer echter de tumor tot buiten de blaas doordringt (T-4), is de 5-jaars overleving nul. Door bestraling kan alleen het lijden van de patiënten nog iets worden verminderd.

Radicalc cystectomie is een zeer ingrijpende operatie. De urineleiders worden in de dikke darm ingeplant zodat de urine met de faeces wordt geloosd, indien de sluitspier goed werkt. In andere gevallen wordt met behulp van een tussengeschied stuk dunne of dikke darm een kunstmatige uitgang (urinstoma) gemaakt.

2.4.2 Nabehandeling (Alken en Sökeland, 1979; Van Slooten, 1963)

Omdat blaastumoren, ook de papillomen, een sterke neiging tot recidiveren hebben (waarbij de maligniteit vaak toeneemt), blijft controle volgens de in 2.3 beschreven methoden noodzakelijk. Het is zaak elk recidief zo snel mogelijk te behandelen.

Cystoscopische controle vindt aanvankelijk elke 3-6 maanden, later jaarlijks plaats.

3. Blaascarcinogenen

3.0 Algemeen

Onder industriële verbindingen, genotmiddelen, in de natuur voorkomende grondstoffen, geneesmiddelen etc. komen blaascarcinogenen voor. Hun werking blijkt het snelst bij geneesmiddelen omdat deze in hoge doses worden toegediend om het gewenste therapeutisch effect te bereiken. Bovendien worden patiënten medisch gecontroleerd zodat bij hen afwijkingen reeds in een vroeg stadium aan het licht komen bijvoorbeeld bij geneesmiddelen die in het verleden niet uitvoerig op carcinogene werking zijn onderzocht. Bij genotmiddelen blijken bijwerkingen minder snel omdat bij de gebruikte dosering en de biologische effecten geringer zijn. Bij deze groep ontstaat de unieke situatie dat ondanks de bekende, vrij grote gevaren, maatregelen achterwege blijven omdat men vreest dat deze niet zullen worden geaccepteerd. Bij de overige categorieën wordt geen biologisch effect nagestreefd en zullen in het algemeen slechts die carcinogenen worden ontdekt die ondanks de vrij lage dosering een uitzonderlijk sterk biologisch effect hebben. Dit geldt ook voor stoffen uit het werkmilieu. Slechts gericht onderzoek kan hun carcinogene werking aan het licht brengen.

Door het International Agency for Research on Cancer (IARC) te Lyon wordt sinds 1971 een programma uitgevoerd dat is gericht op het identificeren van carcinogenen. Deze instelling heeft tot nu toe meer dan 600 verbindingen, groepen verbindingen, industriële processen en andere vormen van beroepsmatige blootstelling geëvalueerd met betrekking tot het carcinogene risico. De bevindingen zijn gepubliceerd in een 30-tal monografieën en een aantal supplementen. Supplement 4 vat de monografieën 1 t/m 29 samen.

In dit rapport wordt het voorstel Beleidsprogramma Carcinogene stoffen van het Directoraat-Generaal van de Arbeid gevolgd met betrekking tot de indeling van kankerverwekkende stoffen in bewezen humane en bewezen dierlijke carcinogenen. Deze catego-

rieën worden in dit rapport met "H", respectievelijk "D" aangeduid. Verdachte stoffen waarvan de carcinogeniteit bij dieren niet bewezen is worden met "-" aangegeven.

Het hieronder volgend overzicht berust op de studie van doelorganen na blootstelling aan carcinogenen door Merletti en enkele medewerkers van het IARC (Merletti et al., 1984). Bij de evaluatie van blaascarcinogenen spelen twee zaken: is de stof carcinogeen voor de mens en ontstaat de nieuwvorming primair in de urineblaas. In de tabel zijn beide aspecten afzonderlijk aangegeven. De getabelleerde factoren zijn voor het merendeel beroepsmatig van belang, er komen echter ook geneesmiddelen en een voedingsstof in voor.

De studie van Merletti is geen officieel IARC-document maar wel een zo goed mogelijke vaststelling van het primaire doelorgaan van de door IARC behandelde carcinogenen. In enkele gevallen kan het voorkomen dat een stof een bewezen of waarschijnlijk carcinogeen is voor de mens maar het onzeker is of de tumoren al dan niet in de blaas ontstaan.

Naast de hier gehanteerde door de IARC geëvalueerde lijst van stoffen, bestaan er andere lijsten van carcinogenen. Een opsomming van ca. 50 stoffen die in verband zijn gebracht met inductie van blaastumoren geeft Bryan (1983).

3.1 Industriële verbindingen (Anonymus, 1978; Gupta, 1976)

In de nederlandse literatuur (Anonymus, 1978) is een becomingentarieerd overzicht verschenen van voor de mens blaascarcinogene stoffen. Helaas is daarin ook een aantal humane carcinogenen vermeld waarvoor geen aanwijzingen bestaan om aan te nemen dat zij bij de mens blaastumoren veroorzaken. Dit geldt met name voor beta-propiolacton, een zeer reactieve verbinding die tumoren in dieren geeft op de plaats van toediening maar niet in verder weggelegen organen zoals de urineblaas. Het eveneens genoemde N-nitrosodimethylamine wekt in meerdere diersoorten tumoren op, onder andere in de lever en in de nier, maar hierbij zijn geen blaastumoren gevonden.

Tabel 3.1, pag. 40 geeft aan welke de bewezen, de waarschijnlijke en de vermoede industriële blaas-carcinogene stoffen zijn. De tabel vermeldt gegevens over inductie van blaastumoren bij mensen en bij proefdieren, gegevens over Britse en Amerikaanse regelingen en schattingen omtrent de productie van de stof.

Tot de vermoede blaascarcinogenen behoort ook een grote groep van kleurstoffen, afgeleid van de bewezen carcinogenen ben-zidine, o-tolidine en o-dianisidine (Health Hazard Alert, 1980). In het lichaam zouden hieruit weer de uitgangsverbindingen kunnen worden gevormd.

Tabel 3.1

Industriële bewezen, waarschijnlijke en vermoede menselijke blaascarcinogenen

stof	evaluatie	regeling		
	IARC	UK	USA	productie
<u>relatie stof-blaascarcinogeniteit: bewezen</u>				
4-aminodifenyl en				
4-nitrodifenyl	H	v	r	-?
auramine productie	H	c	ng	+
benzidine	H	v*(c)	ng	
2-naftylamine	H	v	r	-
<u>relatie stof-blaascarcinogeniteit: mogelijk of geloofwaardig</u>				
magenta productie	OB	c	ng	++
roet, teer, oliën	H			++
<u>relatie stof-blaascarcinogeniteit: gesuggereerd</u>				
3-3'dichlorobenzidine	D	c	r	+
auramine	OB	c	ng	+
direct black 38	D			++
direct blue	D			++
1-naftylamine	OB	c	r	+
N-fenyl 2 naftylamine	OB	c	ng	+/-
o-toluidine	D	c	r	+
m,o-toluidine	D	c	ng	+/-
MOCA	D	c	r	++
o-dianisidine	D	c	ng	+
botergeel	D	ng	r	+
o-aminozotolueen	D	ng	ng	+/-

Classificatie van carcinogene stoffen of processen:

H: bewezen menselijk carcinogeen D: bewezen dierlijk carcinogeen

OB: onvoldoende bewezen

Regeling van stoffen:

v: verboden c: gecontroleerd r: gereguleerd *: geldt niet voor het
ng: niet gereguleerd hydrochloride

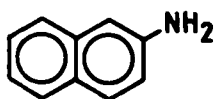
Productie van stoffen:

-: niet meer +/-: in kleine hoeveelheden +(++): geproduceerd (in massa)

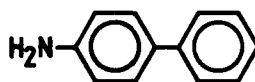
3.1.1 Bewezen menselijke blaascarcinogenen

De bewezen blaascarcinogenen behoren alle tot de aromatische aminen. Vanwege de grote overeenkomst in metabolisme wordt ook de met 4-aminodifenyl overeen komende nitro-verbinding als carcino-geen voor de mens beschouwd. Fig. 3.1 geeft een overzicht van de structuurformules van deze groep stoffen.

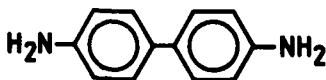
Fig. 3.1 BLAASCARCINOGENE STOFFEN



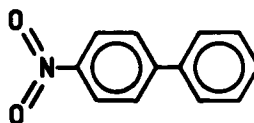
2-naftylamine



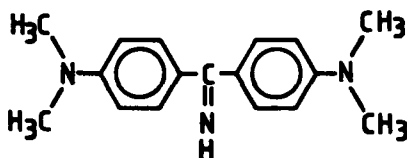
4-aminodifenyl



benzidine



4-nitrodifenyl



auramine

1. 4-aminodifenyl en 4-nitrodifenyl

Deze verbinding staat ook bekend als para bifenylamine (BPA). Van de zes bewezen blaascarcinogenen heeft 4-aminodifenyl de hoogste carcinogene potentie. Bij werknemers die ermee omgingen bleek de incidentie van blaastumoren tweehonderdmaal groter dan die in de overige bevolking. In kleine groepen met langdurig intensief contact stijgt de incidentie zelfs tot 11%. In dierproeven geeft BPA lever- en blaastumoren bij muizen, melkklier- en darmtumoren bij ratten en, evenals bij de mens, blaastumoren bij konijnen en honden. Bij de hond werd tevens ernstige methemoglobinemie vastgesteld (Fischbein, 1979).

Er zijn geen aanwijzingen dat de stof nog industrieel wordt geproduceerd en verhandeld. Hij valt onder de OSHA regels (1973) voor carcinogene stoffen, waarvoor geen TLV is vastgesteld. In de Nederlandse MAC-lijst wordt op de carcinogene werking en de opname door de huid gewezen, doch er is geen verbod zoals voor propaansulfon afgekondigd. BPA werd hoofdzakelijk in de VS als antioxidans in de rubberindustrie gebruikt en als synthese grondstof in de kleurstofffabricage; het verbod leidde niet tot moeilijkheden. Omdat de stof werd bereid door reductie van p-nitrobifenyl, dat ook in verband is gebracht met blaastumoren bij de mens, werd ook deze stof in dieren getest en wekte bij de hond blaastumoren op. Van BPA is in de MAC-lijst wel de carcinogene werking, doch niet de opname door de huid, vermeld. In Engeland zijn beide stoffen verboden, alsmede producten waarin zij tot meer dan 1% als verontreiniging optreden; ontheffing kan worden verkregen.

2. Auramine-produktie en auramine

Deze stof wordt als kleurstof gebruikt voor papier en karton, in mindere mate ook voor textiel en leer en voor het kleuren van rook. In sommige landen is auramine gebruikt in levensmiddelen. Medisch wordt de stof toegepast als antisepticum bij neus- en oorchirurgie en bij de bestrijding van gonorrhoe.

De produktie van auramine is, gezien de epidemiologische gegevens door IARC als carcinogeen beoordeeld. Bij

dit epidemiologisch onderzoek zijn verhoogde incidenties van blaastumoren gevonden bij mensen die gedurende 9-28 jaar werkzaam

waren bij de productie van auramine in een open proces. De latentietijd bedraagt gemiddeld 19 jaar. Het kankerrisico bij de fabricage is waarschijnlijk te wijten (Anonymus, 1978) aan tussenproducten die bij bepaalde bereidingsmethoden vrijkomen. Betere productieomstandigheden leidden tot een sterk verminderd risico. Van het metabolisme van auramine bij de mens is weinig bekend.

Auramine is carcinogeen voor muizen en ratten: orale toediening leidde tot veelvuldiger optreden van levertumoren en subcutane toediening veroorzaakte in ratten het ontstaan van lokale tumoren. Auramine bleek echter niet carcinogeen voor honden en konijnen. Op grond van deze gegevens beschouwt IARC de stof auramine zelf als een waarschijnlijk carcinogeen voor de mens gezien de resultaten van de dierproeven.

In Engeland is de productie, maar niet het gebruik van auramine gereguleerd. Auramine komt niet in de Nederlandse MAC-lijst voor. Wanneer het in Nederland wordt geproduceerd, dienen maatregelen ter vermindering van expositie te worden genomen.

3. Benzidine (4-4'-diaminofenyl)

Benzidine is de minst sterke van de drie bewezen blaascarcinogenen wanneer ze in de dierproef worden vergeleken. Toch verhoogde het de incidentie van blaastumoren bij eraan blootgestelde grote groepen werknemers met een factor 8. In het geval van een ca. 30 jaar durende expositie aan hoge concentraties werden zelfs bij 71% van de blootgestelde werknemers blaastumoren gevonden. De gemiddelde latentietijd bedraagt ca. 18 jaar.

Blootstelling aan benzidine leidt al, voordat tumoren ontstaan tot blaas-aandoeningen zoals ontsteking en papilloomvorming en zichtbaar of occult bloed in de urine. Periodiek urineonderzoek kan deze afwijkingen tijdig opsporen. Beroepsmatige expositie aan benzidine kwam en komt in sommige landen nog voor tijdens het gebruik van die kleur-

stoffen. Benzidine en zijn dihydrochloride worden in de VS en Japan niet meer voor handelsdoeleinden vervaardigd, maar worden nog wel gemaakt om in de fabriek zelf te worden omgezet. In enkele landen schijnt benzidine nog te worden verkocht.

De carcinogeniteit van benzidine en zijn dihydrochloride werd getest in muizen, ratten, hamsters en honden. In muizen ontstonden na onderhuidse inspuiting leverceltumoren. Deze werden ook in hamsters na orale toediening gevonden. In ratten werden de stoffen onderhuids en per inhalatie toegediend. Dit leidde tot het ontstaan van tumoren van de gehoorgang (Zymbal gland) en van de dikke darm. Bij vrouwtjes nam het aantal melkkliertumoren toe. Uit de resultaten van de inhalatie-proeven konden geen conclusies worden getrokken. Alleen bij de hond ontstonden in een proef waarin gedurende 5 jaar benzidine in het voer werd toegediend, na 7 tot 9 jaar blaastumoren. Het carcinogeen vermogen van benzidine is in proefdieren ca. 1/27 van dat van 4-aminodifenyl.

Benzidine is een belangrijke synthese grondstof voor niet minder dan 250 kleurstoffen. Het wordt verder gebruikt als hardingsmiddel voor rubber en als laboratoriumreagens. Bij gebruik ervan voor het testen op bloed en voor het versterken van vingerafdrukken kan besmetting van de onderzoekers optreden. Het aantal blootgestelde werknemers bij de productie is waarschijnlijk erg klein, in de VS niet meer dan ca. 60. In tegenstelling tot de vorige stoffen is het wel mogelijk de stof op een veilige wijze d.i. in een gesloten systeem te produceren (Ferber, 1976). Bij dit nieuwe proces blijken, in tegenstelling tot bij de oude bereidingswijzen, geen blaastumoren meer op te treden. Benzidine blijkt in het milieu voor te komen (Fischbein, 1979) maar hoopt zich niet op in de hogere schakels van de voedselketens.

In geringe hoeveelheden komt vrij benzidine voor in eruit gesynthetiseerde kleurstoffen. De verontreinigingsgraad mag volgens Amerikaanse kwaliteitscontrole specificaties (Fischbein, 1979) niet meer dan 20 ppm bedragen; in de praktijk blijkt minder dan 10 ppm zelfs haalbaar. Een

probleem is dat na opname van enkele van deze kleurstoffen door stofwisselingsactiviteit in het lichaam benzidine wordt teruggevormd (Health Hazard Alert, 1980).

In Engeland is in 1967 het gebruik van benzidine verboden. Een uitzondering wordt gemaakt voor benzidinehydrochloride, nat gehouden met een voorgeschreven gehalte water en gemaakt en gebruikt in een geheel gesloten systeem (Scott, 1976). Dezelfde regels zijn in 1974 door OSHA opgesteld. In de Nederlandse MAC-lijst wordt het carcinogene risico van de benzidineproductie vermeld en wordt ook op de mogelijkheid van opname door de huid gewezen. Een voorschrift voor veilige produktie analoog aan die van Engeland en de VS dient deze gegevens te completeren. Wanneer uit derivaten door het lichaam benzidine wordt gevormd, mogen deze niet met de huid in contact worden gebracht, ingeademd of worden genuttigd.

Na vermindering van de beroepsmatige blootstelling, zoals boven beschreven, daalde de incidentie van blaastumoren bij werknemers in benzidine verwerkende bedrijven. Dit kan ook als een bewijs voor de carcinogene werking van benzidine worden opgevat.

4. 2-naftylamine (2NA)

In oudere literatuur wordt β -naftylamine als naam voor deze stof gebruikt. Deze stof veroorzaakte overal ter wereld ernstige problemen door inductie van blaastumoren en werd tot 1972 geproduceerd doch nu niet meer. Het is een sterk carcinogene stof: bij een kleine groep van 18 destillateurs van 2NA en het zwakker carcinogene benzidine ontstonden bij 18 personen blaastumoren. De latentietijd bedraagt 16 jaar. Beroepsmatige blootstelling aan 2NA alleen of als bestanddeel van mengsels is zo sterk gekoppeld aan het optreden van blaastumoren dat het zonder twijfel een menselijk blaascarcinogeen is.

In dierproeven traden blaastumoren op bij honden, apen en hamsters na orale toediening. Bij hamsters gebeurde dit alleen na toediening van extreem hoge doses. Toediening langs dezelfde weg verhoogde bij muizen het optreden van

leverceltumoren, maar had bij ratten en konijnen nauwelijks effect.

Op vrijwillige basis stopte men in 1949 in Engeland met productie en verkoop van deze stof waarna de incidentie van blaastumoren bij werknemers o.a. in de rubberindustrie gelijk werd aan die in de totale bevolking. Hieruit bleek dat 2NA inderdaad de voornaamste oorzaak was van het ontstaan van blaastumoren en tevens dat geen andere blaas-carcinogene stoffen in deze bedrijfstakken aanwezig waren of werden geïntroduceerd (Parkes, 1975).

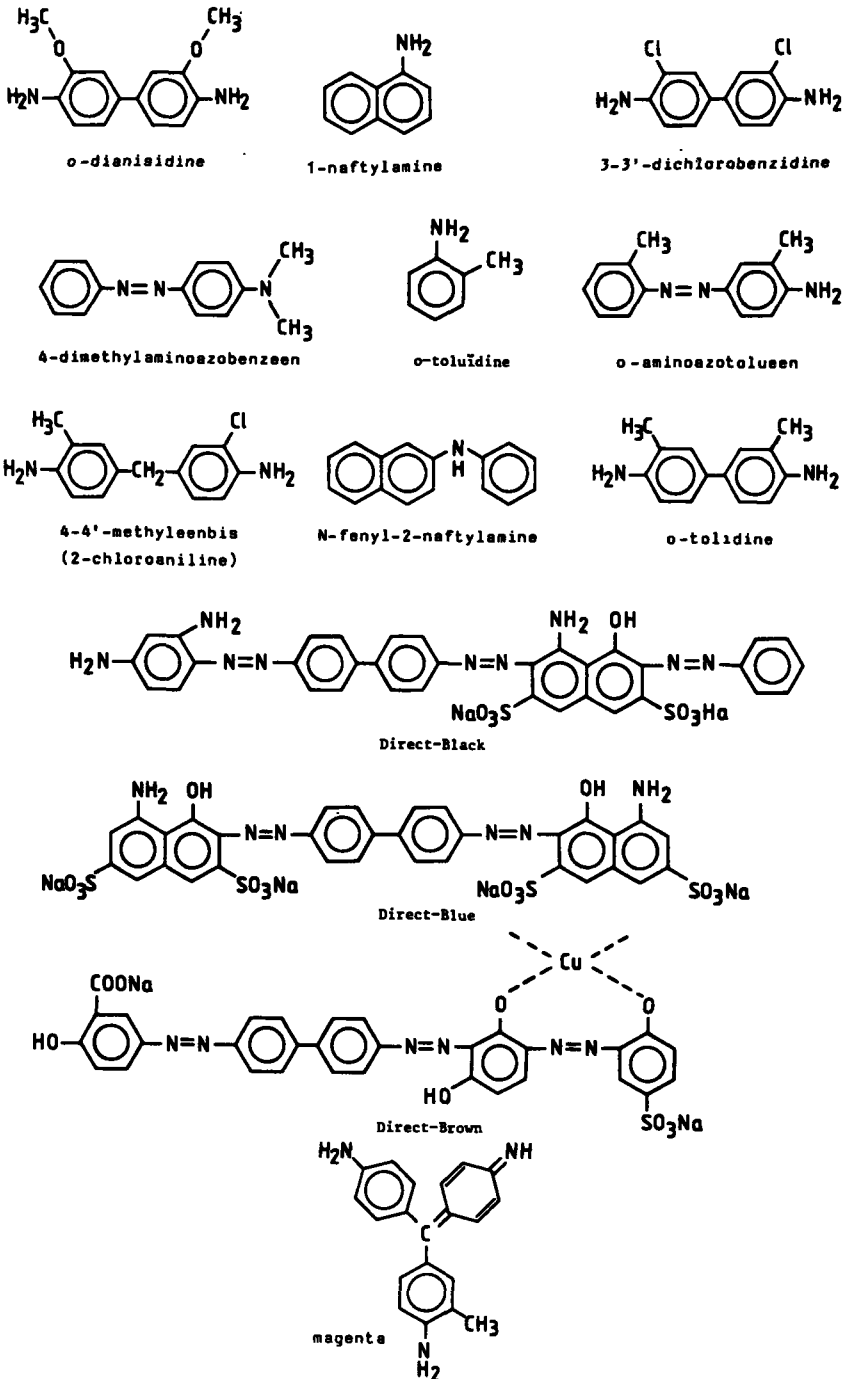
2NA werd gebruikt als antioxidans in de rubberindustrie en als synthese grondstof voor 21 kleurstoffen. Omdat de stof niet op veilige wijze geproduceerd kan worden is hij in Engeland in 1976 en in de VS in 1975 vervangen door 2-amino-1-naftaleen sulfonzuur.

In de Nederlandse MAC-lijst staan wel de carcinogene eigenschappen doch niet de opname door de huid vermeld. Anders dan bij vinylchloride zijn geen MAC-waarden of ceiling-values vastgesteld. Deze zijn echter wel nodig omdat 2NA ook bij processen als fabricage van steenkolengas of cokes ontstaat en verder gevormd wordt bij een aantal verbrandingsprocessen. Een daarvan is het roken van sigaretten: 0.02 µg/sigaret. Gezien de mogelijke toename van het gebruik van steenkool voor electriciteits- en gasproductie is het noodzakelijk voor Nederland een grenswaarde vast te stellen.

3.1.2 Stoffen met waarschijnlijke, maar voor de mens nog onbewezen blaascarcinogene werking

Tot deze groep behoren een verbinding, een bereidingsproces en een groep van stoffen. Alleen voor roet, teer en minerale oliën acht IARC op dit moment de carcinogeniteit bewezen (al zijn het geen typische blaascarcinogenen), beide andere worden als een carcinogeen risico beschouwd. In fig. 3.2 worden de structuurformules van magenta en verder van de verdachte blaascarcinogenen (3.1.3) weergegeven.

Fig. 3.2 WAARSCHIJNLIJKE EN VERMOEDE BLAASCARCINOGENEN



1. Magentaproduktie en magenta

Magenta en nauwverwante kleurstoffen als pararosaniline en fuchsine worden of werden geproduceerd in de Verenigde Staten, Groot-Brittannië, Japan, Zwitserland en Nederland (Fischbein, 1979). De stof wordt gebruikt als kleurstof en als tussenproduct voor kleurstofsynthese. Als kleurstof wordt magenta toegepast voor het verven van textiel vooral van wol en katoen (garen en stoffen) en van papier. Verder gebruikt men het voor het kleuren van diverse andere producten als jute, porcelein, leer, drukinkt en vindt het ook van toepassing als filterkleurstof in de fotografie. Laboratoriumtoepassingen liggen in de bacteriologie (voedingsbodems en kleuringen) en in de histologie.

Reeds in 1895 rapporteerde Rehn de eerste gevallen van blaastumoren met betrekking tot deze kleurstof. Nader onderzoek door Case in 1954 liet zien dat speciaal de fabricage, maar niet de zuivering of het gebruik risico voor het krijgen van blaastumoren oplevert. Het is mogelijk dat een tussenproduct dat tijdens de fabricage ontstaat het eigenlijke carcinogeen is: er is geen reden om aan te nemen dat het eindproduct gevaarlijk is. Een verbeterde opzet van fabrieken en van werkomstandigheden hebben de risico's zo sterk verlaagd dat in Duitsland na 1910 geen verhoogde incidentie van blaastumoren in deze industrietak meer is gemeld.

In dierproeven met magenta is alleen het effect van het eindproduct getest. Evaluatie van alle tussenproducten uit het productieproces in proefdieren is alleen maar mogelijk voor gedefinieerde intermediaire stoffen en nevenverbindingen. Bij ratten ontstaan na onderhuidse toediening van magenta tumoren op de injectieplaatsen, mogelijk meer door de fysische (concentratie en adsorptie aan celbestanddelen) dan door de chemische eigenschappen van de stof. In Engeland is, evenals bij auramine, wel de productie maar niet het gebruik van de stof gereguleerd. Ook komt magenta niet in de Nederlandse MAC-lijst voor. Het lijkt nodig eventuele productie van de kleurstof te reguleren, evenals dat in Engeland gebeurt. Omdat het directe carcinogeen onbekend is, lijkt een verbod van de stof niet zinvol, maar wèl

dienen productievoorschriften te worden opgesteld om expositie aan tussenproducten te voorkomen.

2. Roet, teer en (minerale) olieën

Beroepsmatige blootstelling aan kolen, roet, pek, koolteer en dampen van koolteer en ook aan sommige ongezuiverde minerale olieën kan kanker veroorzaken in verscheidene organen en wel in volgorde van belangrijkheid: huid, longen, urineblaas en maag-darmkanaal. Epidemiologisch onderzoek uit het midden van de zeventiger jaren vormt de basis van deze conclusie. Ook in proefdieren blijken stoffen als roet, koolteer, creosootolie, schalie-olie en snijolie tumoren op te wekken nadat zij door penselen op de huid zijn gebracht of subcutaan zijn ingespoten. Omdat een aantal van deze stoffen ook een, zij het gering, effect heeft bij de inductie van blaastumoren, worden zij hier besproken, ook al omdat het in tegenstelling tot de tot nu toe behandelde goed gedefinieerde stoffen gaat om veel gebruikte produkten met een sterk wisselende samenstelling.

Roet en carbon black

Door de herkenning van roet als oorzaak van scrotumkanker, een beroepsziekte van schoorsteenvegers, door Pott in 1775, was de eerste chemische oorzaak van huidkanker bij de mens gevonden. In dierproeven bleken roet en roetextract (dat als voornaamste actieve component benzo(a)pyreen bevat) eveneens in staat tumoren op te wekken na penselen op de huid of na orale toediening.

Roet moet goed worden onderscheiden van andere, zuiverder vormen van koolstof zoals carbon black. Roetsoorten zijn zwarte materialen met een wisselende en vaak onbekende samenstelling, die ontstaan als ongewenste bijprodukten tijdens onvolledige verbranding van allerlei koolstofhoudende materialen zoals steenkool, benzine, afvalolie, papier, rubber, plastic en vuilnis. Roetdeeltjes zijn groot en

hebben daardoor per eenheid gewicht een gering beschikbaar koolstofoppervlak en hebben een laag koolstofgehalte. Het as-gehalte van roet is vaak hoger dan 50% en roet bevat verder grote hoeveelheden in dichloormethaan of toluen oplosbare stoffen. Carbon blacks zijn daarentegen zwarte materialen die voor vrijwel 100% uit fijnverdeeld zuiver koolstof bestaan. Zij worden geproduceerd door gecontroleerde pyrolyse van koolwaterstoffen in dampfase. Door hun geringe deeltjesomvang hebben zij per eenheid gewicht een groot oppervlak. Het as-gehalte is laag en de hoeveelheid extraheerbaar materiaal is gering. Men onderscheidt een aantal soorten naar het productieproces: acetyleenzwart, channel black, furnace black en lampezwart. Deze soorten verschillen in aggregatietoestand van de deeltjes. Sterkere aggregatie geeft een meer uitgesproken structuur. Carbonzwart wordt voornamelijk gebruikt in de rubberindustrie, bijvoorbeeld bij de fabricage van autobanden. Kleinere hoeveelheden worden na behandeling toegepast in drukinkt, verf, plastics en toners in copieersystemen.

Voor de beoordeling van het risico van het werken met carbonzwart is het van belang of er polycyclische koolwaterstoffen aan geadsorbeerd zijn en of deze aan levende systemen kunnen worden afgegeven. Hoe kleiner de partikels, des te groter het adsorberend oppervlak, des te minder polycyclische aromatische koolwaterstoffen er worden afgegeven. Channel heeft de kleinste partikels (10-30 m μ). Deze adsorberen polycyclische koolwaterstoffen (PCA's) uit oplossingen, maar geven ze er niet aan af. Er bestaan vrij grote verschillen tussen oudere en meer recente literatuur waar het gaat over kankerincidenties na blootstelling aan roet of carbonzwart. Deze verschillen kunnen in het algemeen worden teruggebracht op verbeterde technologie, vooruitgang in arbeidshygiëne en betere industriële wetgeving.

Koolteer en pek

Reeds in 1882 werd beschreven dat huidkanker voorkwam als beroepsziekte bij werknemers in de koolteer en pekindustrie. Blootstelling aan teer en pek vond ook in andere beroepen plaats, zoals bij het slijpen van lenzen, het herstellen van

netten, het leggen van kabels en het vervaardigen van elektrische apparaten. Lichtere teerfracties zoals creosoot-oliën worden onder andere in de bouw gebruikt, bijvoorbeeld voor verduurzaming van hout. In 1907 werd in Engeland huidepithelioom erkend als beroepsziekte bij werknemers in de pek- en teerindustrie. Niet alleen de incidenties voor huidtumoren, maar ook die voor longkanker en blaaskanker konden toenemen bij mensen die waren blootgesteld aan teer en kolengas. De verantwoordelijke stoffen zijn in de eerste plaats PCA's maar bij gasfabricage treden ook andere verbindingen op zoals 2NA waarvan bewezen is dat zij bij de mens blaastumoren veroorzaken. Deze polycyclische aromaten en teer bleken ook bij proefdieren tumoren te veroorzaken nadat zij op de huid waren aangebracht. De carcinogeniteit neemt toe met de temperatuur waarbij de teer is ontstaan en in samenhang daarmee verschilt ook de samenstelling van de PCA's die erin voorkomen.

Minerale oliën

Minerale oliën, waaronder ongezuiverde paraffineolie hebben huid- en scrotumtumoren veroorzaakt. De eerste gevallen werden vastgesteld bij destilleerders van koolteer en later ook bij paraffinewerkers. Dezelfde problemen ontstonden in andere takken van industrie zoals in katoenspinnerijen waar spoelen werden gesmeerd met schalieolie. Dit duurde voort totdat deze stoffen terdege werden gezuiverd of door veiliger produkten werden vervangen. Met snijolies traden eveneens verhogingen op van tumorincidenties. Dat waren voornamelijk huidtumoren, waaronder die van het scrotum en verder longtumoren. De verhoging van het aantal blaastumoren die in case-control studies uit verscheidene landen zijn gemeld bij metaalbewerkers die langdurig met snijolie in contact waren geweest, hangt waarschijnlijk samen met het gebruik van aromatische amines als anti-oxidans in deze oliesoorten.

Dit alles is voor IARC reden geweest om deze groep stoffen als bewezen carcinogeen te beoordelen, hoofdzakelijk waar het de effecten op huid en longen betreft.

3.1.3 Stoffen die verdacht worden van een blaascarcinogene werking voor de mens zonder dat daarvoor voldoende gegevens beschikbaar zijn

Onder deze groep zijn hier stoffen opgenomen waarvan in de literatuur gewezen is op blaascarcinogene werking, die nimmer bewezen is, maar in een of meer landen onderhevig zijn aan wettelijke bepalingen.

1. 3-3'dichlorobenzidine (DCB) (Anonymus, 1979)

Dit is een synthese grondstof voor fabricage van 13 kleurstoffen of pigmenten die gebruikt worden in de rubberindustrie, drukkerijen, afwerkklakken, transparante metaalcoatings. Na de beperking van het gebruik van lood steeg de vraag naar deze kleurstoffen sterk. DCB wordt ook gebruikt als "curing agent" voor isocyaanathoudende polymeren zoals polyurethaan elastomeren. Dit alleen of in combinatie met 4-4'-methyleen-bis-(2-chloroaniline) MOCA. Naar schatting worden in de VS ca. 2500 mensen aan DCB blootgesteld, voor Nederland zijn geen cijfers beschikbaar. Het is onzeker of DCB wel een carcinogeen is voor de mens. Een voorlopige mededeling wijst op het carcinogene risico bij blootstelling onder zeer slechte werkomstandigheden (Anonymus, 1979). Elders (Fischbein, 1979) blijkt de stof meer dan 30 jaar te worden geproduceerd zonder carcinogeen risico voor de werknemers. Vaak viel de productie samen met die van benzidine; mogelijk was benzidine gedeeltelijk verantwoordelijk voor aan DCB toegeschreven effecten, doch ook het omgekeerde: dat DCB heeft bijgedragen aan de carcinogeniteit van benzidine, is volgens IARC evenmin uit te sluiten.

DCB bleek carcinogeen voor proefdieren: muizen, ratten, hamsters en honden. Na orale toediening werden bij hamsters en honden blaastumoren gevonden, bij muizen en honden leverceltumoren terwijl bij ratten tumoren in de melkklieren en in de oortalgklier werden geïnduceerd. In veel landen is DCB aangemerkt als carcinogeen en als huidirritans.

Gezien de carcinogeniteit in proefdieren en het niet weerlegde mogelijke risico voor de mens valt DCB in Engeland onder beperkende bepalingen, doch is niet verboden, wat ook voor de VS geldt. Dichlorobenzidine komt niet in de Neder-

landse MAC-lijst voor. Gezien de effecten op proefdieren en de mogelijke effecten op de mens is vaststelling van een grenswaarde.

2. Benzidine-derivaten

Door IARC zijn Direct Black, Direct Blue en Direct Brown geëvalueerd. Voor alle drie geldt dat beroepsmatige blootstelling voorkomt bij hun bereiding en het gebruik voor het kleuren van textiel, leder en papier. Benzidine en zijn metabolieten zijn aangetroffen in de urine van blootgestelde werknemers. Er zijn geen gegevens over mutagene of chromosomale effecten van deze stoffen op de mens. Evenmin bestaan er studies over de gevolgen van de inwerking van alleen deze stof. Een epidemiologisch onderzoek aan ververs en schilders van zijde, die zowel aan deze benzidine-derivaten als aan andere kleurstoffen waren blootgesteld, toonde een duidelijk verband aan tussen dit soort expositie en het optreden van blaaskanker. Case-reports en andere epidemiologische onderzoeken wijzen in dezelfde richting.

Wat het proefdieronderzoek betreft is er voldoende bewijs voor de carcinogeniteit van Direct Black en Direct Blue, maar nog een slechts beperkt bewijs voor die van Direct Brown. Hoewel het epidemiologisch onderzoek dus onvoldoende gegevens oplevert voor de beoordeling van de carcinogeniteit van de mens, zijn de gegevens uit de dierproeven, samen met het feit dat benzidine na blootstelling aan deze stoffen in urine wordt gevonden, voor IARC voldoende reden om te besluiten dat deze stoffen een carcinogeen risico voor de mens inhouden.

3. 1-Naftylamine (1NA)

In oudere literatuur werd deze verbinding α -naftylamine genoemd. De stof wordt in een aantal landen nog op beperkte schaal gemaakt voor de synthese van kleurstoffen (synthese grondstof voor 50-150 kleurstoffen), herbiciden en antioxidanta. Het is niet bekend hoeveel mensen aan deze stof zijn blootgesteld. Er zijn weinig gegevens over het voorkomen van 1NA in het milieu.

Uit epidemiologische onderzoeken van Case bleek dat na een expositie van meer dan 5 jaar aan lNA, verhoging van de incidentie van blaastumoren optreedt bij mensen die niet met 2NA of met benzydine hadden gewerkt. Hierbij kon echter niet worden uitgesloten dat 2NA (dat bij de synthese als nevenproduct ontstaat) aanwezig was in concentraties van 4-10%.

Daarom kan uit dit onderzoek geen conclusie worden getrokken over het carcinogene risico van het werken met lNA. Na orale toediening van lNA werd geen carcinogeen effect in hamsters waargenomen, evenmin in ratten waarbij het op de huid was gebracht. Geen conclusies konden worden getrokken uit proeven met muizen die 2NA met het voer of onderhuids kregen toegediend. In een ander experiment met muizen was de waarnemingsperiode te kort om met zekerheid vast te kunnen stellen dat geen tumoren zouden zijn opgetreden. Tenslotte werden ook geen blaastumoren bij honden gevonden in een proef waarin gedurende 9 jaar lNA werd gevoederd. Omdat de hond in het algemeen op dezelfde wijze op blaascarcinogenen reageert als de mens, zijn deze laatste waarnemingen belangrijk. In de Salmonella-microsomen test is lNA zwak mutageen.

lNA kan naar het oordeel van IARC niet worden ingedeeld met betrekking tot zijn carcinogeniteit voor de mens. De gegevens over de carcinogeniteit uit epidemiologisch en uit proefdieronderzoek zijn onvoldoende. Wel is er voldoende bewijs uit de in vitro testen: hier zijn onder andere DNA-schade, mutaties en chromosoomafwijkingen vastgesteld. De biotransformatie bij de mens is waarschijnlijk analoog aan die van 2NA; ook hier zou het electrofiële arylnitroniumion het uiteindelijke carcinogeen zijn.

lNA valt onder een tijdelijke OSHA regeling en behoort in Engeland tot de gecontroleerde stoffen als de verontreiniging met 2NA 0,1% of hoger is. Het komt op de Nederlandse MAC-lijst niet voor. Uit de huidige gegevens is het niet mogelijk te besluiten of de zuivere verbinding of de overeenkomstige nitroverbinding voor de mens carcinogeen is.

4. N-fenyl-2-naftylamine (Kummer, 1975)

Dit product, ook wel fenyl- β -naftylamine (PBNA) genoemd wordt voornamelijk gebruikt als antioxidans in de rubberindustrie. Het wordt tot concentraties van 1-2% verwerkt in natuurrubber, synthetische rubber en latex. Als antioxidans wordt het verder gebruikt in polymeren, vetten, smeeroliën en transformator stoffen. PBNA wordt toegepast als versnellende katalysator bij het vulcaniseren, als polymerisatiemiddel en als beschermingsmiddel tegen de invloed van warmte en licht. Het dient verder als uitgangsstof voor het antioxidans N-fenyl-2-naftylamineaceton-condensaat en voor tenminste zeven kleurstoffen. De productie en het gebruik van de stof zijn aanzienlijk. Door het NIOSH zijn regels voor veilige verwerking van de stof opgesteld. Het is niet bekend hoeveel mensen aan de stof zijn blootgesteld. Sommige partijen PBNA kunnen aanzienlijke hoeveelheden 2NA bevatten, 20 à 30 mg/kg, al zijn er productiewijzen mogelijk die het gehalte van 2-naftylamine beneden 1 mg/kg houden.

In een rubberfabriek waarin blootstelling aan PBNA (dat ook kleine hoeveelheden 2NA bevatte) plaats vond, werd geen verhoogde incidentie van blaastumoren vastgesteld. In een andere rubberfabriek, waarin van geen expositie aan 2NA sprake was, werd deze verhoogde incidentie wel gevonden. De blootstelling betrof hier een verscheidenheid van verbindingen, waaronder waarschijnlijk PBNA. Uit een studie met vrijwilligers bleek tenslotte dat van een enkelvoudige dosis van 10 mg PBNA tot 0,03% wordt omgezet in het bewezen carcinogeen 2NA.

In dierproeven veroorzaakte PBNA geen blaastumoren bij honden die gedurende 4,5 jaar vijfmaal per week 500 mg per dag met het voer kregen toegediend. In een metabolisme-studie bleek dat 0,02% van het toegediende PBNA in 2 NA werd omgezet. De overeenstemming met de mens is in dit model dus zeer goed. Bij muizen was echter het aantal tumoren, waaronder vooral leverceltumoren verhoogd. Hamsters, die gedurende hun gehele leven maximaal verdraagbare doses kregen toegediend, vertoonden weer geen tumoren die aan deze blootstelling konden worden toegeschreven. De activiteiten in de weinige gerapporteerde in vitro testen waren negatief.

PBNA wordt niet genoemd in de Nederlandse MAC-lijst. Indien de stof wordt toegepast op een of andere wijze, dient zoals bij 2NA, een grenswaarde te worden vastgesteld op basis van het feit dat door metabole activiteit 2-naftylamine gevormd wordt uit PBNA. Het gebruik van PBNA moet verder beperkt worden tot partijen waarin een laag gehalte aan 2NA voorkomt.

5. o-toluidine

Ortho-toluidine of 1 amino-2-methylbenzeen en zijn hydrochloridezout zijn belangrijke uitgangsubstanties voor de synthese van ongeveer 90 kleurstoffen. De stof zelf is ook gebruikt als anti-oxidans in rubberprodukten, voor de bereiding van speciale kleurstoffen in de kleurenfotografie en als reagens om glucose in bloed aan te tonen. De productie is aanzienlijk, maar het is niet bekend hoeveel en in welke mate werknemers aan deze stof zijn blootgesteld. Er zijn, beginnend met een cohortstudie in 1954, talrijke epidemiologische studies verricht bij werknemers in de kleurstofindustrie en daarbij is vastgesteld dat een blootstelling aan zeer verschillende combinaties van kleurstoffen en tussenprodukten leidt tot verhoogde inductie van blaastumoren. Er is nimmer een groep mensen gevonden die uitsluitend aan o-toluidine was blootgesteld. Soms zijn wel blaastumoren gevonden bij mensen die hoofdzakelijk aan deze stof waren blootgesteld, maar het bleek niet mogelijk conclusies over de carcinogeniteit te trekken ofwel omdat te veel gegevens ontbraken of omdat de waarnemingstijd nog te kort was. Tenslotte is een overmaat aan blaastumoren gevonden bij arbeiders die bij de productie van fuchsine en safranine-T in aanraking kwamen met o-nitrotolueen, o-toluidine en 4-4'-methyleen bis(2-methylalanine).

Duidelijker zijn de gegevens van dierproeven: zowel in muizen als in ratten bleek o-toluidine in voederproeven tot een verscheidenheid van tumoren te leiden. In vitro testen gaven zowel positieve als negatieve resultaten.

IARC beoordeelt de argumenten voor carcinogeniteit uit de dierproeven en de in-vitro proeven als voldoende en die uit de epidemiologie als onvoldoende en concludeert dat o-tolidine als een carcinogeen risico dient te worden beschouwd omdat het een bewezen dierlijk carcinogene stof is. In tal van landen is het gebruik van de stof aan regels onderworpen.

6. o-tolidine

De stof wordt ook wel aangeduid als 3-3'-dimethylbenzidine. Niet te verwarren met toluïdine (= 4-aminotolueen of p-aminotolueen). Tolidine is een grondstof voor kleurstoffabricage: er worden 95 kleurstoffen uit gesynthetiseerd. De stof is commercieel van minder belang dan dichlorobenzidine. In laboratoria wordt o-tolidine gebruikt als reagens voor het aantonen van bloed en voor colorimetrische bepalingen van chloor in water of in lucht. In de industrie wordt o-tolidine gebruikt bij vulcaniseren en polymeriseren van rubber en bij fabricage van ionen-wisselaars. De productie van o-tolidine is vrij aanzienlijk; er zijn geen gegevens over milieubelasting.

Als benzidine-derivaat is het ervan verdacht een hiermee analoge werking te bezitten. o-Tolidine bleek na subcutane toediening carcinogeen voor de rat, maar veroorzaakt bij dit dier verschillende soorten tumoren doch géén blaastumoren. Levenslange voederproeven bij hamsters toonden aan dat de gebruikte concentratie geen tumoren gaf bij deze diersoort. Bij de hond werd het metabolisme onderzocht: het blijkt dat de hond deze stof niet acetyleert. Er zijn geen gegevens over tumor-inductie bij de hond. Na metabole activering is o-tolidine zwak mutageen in de Ames test. Op basis van deze gegevens moet o-tolidine als een bewezen dierlijk carcinogeen worden aangemerkt.

Er is geen epidemiologisch onderzoek over de effecten van deze stof op de mens verricht. Ook zijn er geen meldingen over blaastumoren bij mensen die alleen aan deze stof zijn blootgesteld geweest. o-Tolidine kan via de huid worden opgenomen. In geen enkel land is voor o-tolidine een TLV of MAC-waarde vastgesteld. Alleen in Engeland valt de stof

onder de regeling van de gecontroleerde stoffen. De stof komt niet voor in de Nederlandse MAC-lijst; opname hierin op basis van carcinogeen risico is te overwegen.

7. MOCA (4-4'-methyleen-bis(2-chloroaniline))

Andere aanduidingen voor deze stof zijn:

4-4'-methyleen-bis(o-chloroaniline) = MOCA en

4-4'-diamino-3-3'-dichloro-difenylmethaan (DACPM)

Het is een belangrijke stof in de plastic-industrie; 99% ervan wordt gebruikt als "curing agent" voor isocyanaat-houdende elastomeren. Vaak wordt de stof samen met 3-3'-dichlorobenzidine en 4-4'-methyleen dianiline toegepast. De stof wordt in grote hoeveelheden gemaakt sinds 1957 in de VS en sinds 1965 in Engeland. Fabricage vindt ook plaats in Frankrijk en Duitsland. Het aantal geëxponeerden is onbekend.

De vrees voor werking als blaascarcinogeen berust uitsluitend op dierproeven. Na orale toediening werden tumoren in de lever gevonden bij muizen en bovendien in de longen en melkklieren bij ratten. Bij honden werden pas na 9 jaar tumoren gevonden in de blaas en in de lever. MOCA is mutageen in de salmonella/microsoom test. Bij mensen is nooit iets van werking als blaascarcinogeen gebleken; jarenlang cytologisch onderzoek na een blootstelling van 10 jaar leverde geen aanwijzingen op voor veranderingen in het urotheel. Bij mensen die aan de stof zijn blootgesteld, wordt de onveranderde stof in de urine aangetoond. De niet-gechloroerde verbinding methyleen bis-aniline wordt reeds meer dan 80 jaar in Duitsland gemaakt zonder enige aanwijzing voor carcinogeen risico. MOCA viel onder een OSHA regeling (1974) die nadien herroepen is. In Engeland zijn productie en gebruik streng gereguleerd. De stof wordt vermeld in de Nederlandse MAC-lijst, waarbij ook de mogelijkheid van huidpenetratie is aangegeven. Carcinogeen risico voor de mens is onbewezen; in verband met de waarneming van blaastumor inductie bij de hond lijkt cytologische controle na langdurige blootstelling de enige mogelijkheid om het risico op de vorming van blaastumor bij de mens te kunnen vaststellen. MOCA is door IARC in 1974 behandeld doch sindsdien niet meer geëvalueerd. IARC beschouwt het als een bewezen dierlijk carcinogeen.

8. o-dianisidine

Een andere aanduiding voor deze verbinding is 3-3'-dimethoxy benzidine. o-Dianisidine is voornamelijk een grondstof voor kleurstoffabricage, wordt ook wel gebruikt bij het polymeriseren en vulcaniseren en bij fabricage van ionen-wisselaars. In het laboratorium wordt het gebruikt als reagens voor het aantonen van metalen, thiocyanaten en nitrieten. Het wordt verder gebruikt voor de synthese van o-dianisidine diisocynaat, dat toegepast wordt in polyurethaan-elastomeren en op isocynaat gebaseerde lijmen. De voornaamste toepassing is echter kleurstoffabricage: er worden 89 kleurstoffen uit bereid voor het verven van leder, papier, plastic, rubber en textiel. Er zijn geen gegevens over milieubelasting.

Dierproeven (Sumi, 1981) met deze stof wijzen op een carcinogeen risico. Bij de rat werden na voederproeven tumoren gevonden in ovaria, melkklieren, zymbale klier (d.i. een oortalgklier), huid, darm en ook in de blaas (papilloom)). Bij de hamster werden eveneens tumoren geïnduceerd. Na metabole activering door leverhomogenaat is de stof zwak mutageen in de Ames test; zonder activering niet.

o-Dianisidine wordt reeds 50 jaar commercieel geproduceerd. Het is niet bekend hoeveel mensen hierbij betrokken zijn. Epidemiologische onderzoeken hebben geen argumenten opgeleverd voor een risico voor blaascarcinogenese door deze stof. Indien bij deze mensen blaastumoren optreden was er altijd sprake van een multipale expositie bijvoorbeeld aan benzidine. Er zijn geen blaastumoren gevonden bij werknemers die alleen met o-dianisidine omgingen. Na expositie wordt in de urine de onveranderde stof aangetoond.

In Engeland doch niet in de VS behoort de stof tot de groep van de gecontroleerde verbindingen. In de Nederlandse MAC-lijst wordt dianisidine niet vermeld. Gezien het ontbreken van gegevens over carcinogeen risico voor de mens kan de stof slechts als een waarschijnlijk carcinogene verbinding voor de mens worden beschouwd. Het ontbreken van epidemiologische gegevens, de beperkte bewijzen uit de in-vitro systemen en de positieve aanwijzingen uit de dierproeven waren voor IARC reden o-dianisidine als een carcinogeen risico voor de mens te beoordelen.

9. 4-dimethylaminoazobenzeen (botergeel)

Deze stof wordt gebruikt voor het kleuren van wasachtige producten, zoals schoensmeer en voor het kleuren van polystyreen, benzine en zeep. Botergeel is vroeger gebruikt als voedseladditief (vandaar de naam), maar is al snel (in de USA in 1918) uit de lijst van toegestane additieven geschrapt, toen bij 90% van de werknemers die ermee in aanraking kwamen, dermatitis bleek op te treden. In het laboratorium wordt de stof gebruikt als indicator bij de bepaling van vrij zoutzuur in maagsap. De productie van de stof is zeer klein. Het meest bekend is botergeel uit het kankeronderzoek omdat het gebruikt wordt als modelstof voor de inductie van tumoren bij ratten.

Via de orale, subcutane en intraperitoneale weg toegediend, veroorzaakt het levertumoren. Bij de hond ontstaan na orale toediening blaastumoren. Botergeel is niet carcinogeen voor hamsters en cavia's. De carcinogeniteit voor de muis staat nog niet met zekerheid vast. Voor het carcinogene karakter van de verbinding zijn de azo-binding en één van de methylgroepen van belang, het niet gemethyleerde 4-aminoazobenzeen is niet carcinogeen. Botergeel valt niet onder regelingen in de VS en in Engeland en komt niet in de Nederlandse MAC-lijst voor.

10. o-aminoazotolueen (AAT)

Deze stof is van belang als in olie oplosbare kleurstof en als synthese intermediair. De stof wordt toegepast voor het kleuren van oliën en vetten en voor de bereiding van safranine.

Reeds in 1932 werd gevonden dat toediening van AAT aan ratten hepatomen d.w.z. tumoren van leverparenchym cellen veroorzaakte. De stof is verder carcinogeen voor muizen, ratten, hamsters en honden. Na orale toediening ontstaan hoofdzakelijk tumoren van de lever, de galblaas, longen en urineblaas. Alleen na metabole activering is AAT mutageen voor Salmonella typhimurium. Bij het metabolisme ondergaat de stof N-hydroxylering.

Lang geleden werden uit Duitsland twee gevallen van blaaskanker gemeld bij mensen die aan AAT waren blootgesteld

bij AAT productie of synthese van safranine. Daarna zijn geen nieuwe gevallen gemeld.

De stof valt niet onder regelingen in de VS of Groot Britannië; in de Nederlandse MAC-lijst wordt hij evenmin vermeld. Meer gegevens over humane expositie zijn nodig om te kunnen beoordelen of de stof als een waarschijnlijk humaan carcinogeen moet worden beschouwd.

AAT is in 1974 door IARC behandeld, waarbij de conclusie was dat de carcinogeniteit voor dieren voldoende was bewezen, doch dat de epidemiologische gegevens onvoldoende waren om de carcinogeniteit voor de mens te beoordelen. De stof is later niet meer geëvalueerd. Gezien de werkwijze met soortgelijke stoffen zal AAT als een carcinogeen risico voor de mens moeten worden beschouwd.

3.2 Takken van industrie en beroepen

Een groot aantal beroepen is of was geassocieerd met een verhoging van de incidentie van blaastumoren (Parkes, 1975; Van der Laan, 1978; Ferber, 1976). Allereerst zijn er beroepen waarbij expositie aan aromatische aminen bewezen, dan wel zeer waarschijnlijk is. De verwerking van 2-naftylamine, 4-aminobifenyl en benzidine vond plaats in de chemische industrie en in de kleurstoffen-industrie. Sinds het tijdstip waarop de productie van de eerste twee stoffen werd gestaakt en de derde slechts op veilige wijze wordt geproduceerd, lopen de werknemers in deze industrieën geen extra risico meer een blaastumor te ontwikkelen ten gevolge van blootstelling aan deze stoffen (Ferber, 1976). Toch dient men ook in andere industrietakken alert te zijn op mogelijke blootstelling. Bij verbrandings-processen kan 2-naftylamine ontstaan en kan bij slechte arbeidshygiëne nog steeds expositie optreden bij stokers (Viadana, 1976), glasblazers, personeel in gasfabrieken (Manz, 1976) en metaalsmelterijen (Wigle, 1977; Stellman, 1977). Voortdurende controle blijft noodzakelijk en voor 2-naftylamine dient hiertoe onvoorwaardelijk een grenswaarde te worden vastgesteld.

Het gebruik van de drie bovengenoemde producten in andere industrietakken leverde dezelfde problemen op. Het is niet onmogelijk dat in kleine bedrijven dit soort problemen nog

bestaat. Toen in de chemische industrie in Engeland en de VS de gevaren bekend werden, werden in de rubber-industrie het anti-oxidans Nonox-S (een mengsel van 1- en 2-naftylamine) en het anti-oxidans 4-difenylamine nog volop toegepast. Dezelfde blootstelling vond plaats in de kabel-industrie. In vele industrieën werden en worden producten gebruikt waarin aromatische aminen als verontreiniging voorkomen of die er door metabolisme uit ontstaan. Onder deze bedrijven vallen o.a. drukkerijen, textielweverijen, -drukkerijen, -ververijen en -blekerijen (Newhouse, 1978), laboratoria en bedrijven voor knaagdierbestrijding die ANTU (aminonaftylthioureum) gebruiken, produceren of verwerken.

Behalve goed gedefinieerde enkelvoudige stoffen en weinig gedefinieerde groepen van stoffen zijn ook takken van nijverheid beoordeeld met betrekking tot het carcinogeen risico dat zij voor de beoefenaren met zich brengen. Vooropgesteld dient te worden dat het hier om het totale carcinogene risico gaat: de inductie van blaastumoren is hiervan maar een (soms klein) onderdeel. Met betrekking tot blaastumoren is een drietal takken van industrie van belang. Uiteraard betreft het hier exposities die, gezien de lange latentietijd van blaastumoren, meestal meer dan een tiental jaren geleden hebben plaatsgevonden onder arbeidsomstandigheden die veel slechter waren dan die welke nu voorkomen.

Rubberfabrikage werd door IARC als bewezen carcinogeen beoordeeld en er zijn voldoende argumenten om een verband met blaaskanker bewezen te achten. Het herstellen van laarzen en schoenen is een bedrijfstak waarvan werd geoordeeld dat deze een carcinogeen risico inhoudt. Het verband met blaaskanker is hier veel minder zeker: mogelijk tot geloofwaardig. Van andere bedrijfsgroepen uit de lederindustrie namelijk leerlooien en bewerken en het produceren van lederwaren zijn er onvoldoende gegevens om het carcinogene risico te beoordelen en het verband met een verhoogd risico voor blaastumoren is slechts gesuggereerd.

In het volgende worden eerst de door IARC beoordeelde bedrijfstakken besproken en wordt daarna een overzicht over de literatuur betreffende andere beroepsgroepen gegeven.

Blaastumoren zijn in de rubberindustrie geïnduceerd bij werknemers die tijdens het productieproces zijn blootgesteld geweest aan aromatische aminen. Deze werden in grote hoeveelheden

gebruikt als antioxidans. De toename van het aantal blaastumoren bij deze werknemers was voldoende hoog om een causaal verband te leggen met deze beroepsmatige blootstelling. Deze blaaskankertoe- name trad vooral op in Engeland, in het bijzonder bij hen die voor 1950 in dienst waren getreden en tijdens hun werk aan aromatische aminen waren blootgesteld bij werkzaamheden zoals malen, mengen, kalanderen van rubberproducten en het uitvoeren van onderhoudswerkzaamheden. Zij die pas na 1950 begonnen te werken vertoonden geen verhoogde incidentie meer ten opzichte van de gemiddelde bevolking. In de VS trad er niet zo'n sterke toename van blaastumoren bij rubberwerkers op als in Engeland. Dit geldt ook voor andere landen.

In de rubber- en ook in de kabelindustrie was het blaaskan- kerrisico het dubbele van dat van de gemiddelde bevolking. De beëindiging van het gebruik van 2 NA bevattende antioxidantia, de bewustwording van de carcinogeniteit van aromatische aminen en de verbeterde arbeidshygiëne veroorzaakten in deze twee industrie- takken een sterke daling van de incidentie van blaastumoren.

Behalve aromatische aminen worden in de rubberindustrie nog andere stoffen gebruikt die een zeker carcinogeen risico inhou- den: minerale oliën, roet, oplosmiddelen, nitrosoverbindingen etc. Ook hier geldt dat bewustwording van het risico en het instellen en handhaven van passende arbeidshygiënische maatrege- len blootstelling aan de betreffende stoffen zodanig kan vermin- deren dat geen extra blaastumoren zullen optreden.

Maken en herstellen van schoenen en laarzen

Werkzaamheid in de schoenen- en laarzenindustrie bleek in een aantal studies samen te hangen met een verhoogd risico voor adenocarcinoom van de neus. In Engeland en Italië zijn relatieve risico's van 10x en hoger gevonden ten opzichte van controle- groepen. Bij het ontstaan van deze tumoren speelt blootstelling aan leer-stof waarschijnlijk een erg belangrijke rol. Een minder duidelijk verband is gevonden tussen werkzaamheid in deze be- drijfstak en het voorkomen van blaastumoren. Het betrof hier een onderzoek in de hele lederindustrie waarin ook laarzen- en schoenmakers betrokken waren. Het bleek daarin niet mogelijk die verhoogde incidentie in verband te brengen met specifieke werk- zaamheden of met subgroepen uit de bedrijfstak, zoals dat wel

mogelijk was bij het optreden van aplastische anemie en leukemie bij schoenmakers die langdurig aan het oplosmiddel benzeen waren blootgesteld.

Leerlooien en -verwerken

Er is slechts weinig specifieke literatuur over carcinogene risico's in de leerlooierij en de leerverwerking. Er zijn in tegenstelling tot het vorige geen aanwijzingen dat er een verband bestaat tussen neuskanker en werkzaamheid als leerlooier. Een positief verband tussen werk in de leerindustrie (verder niet gespecificeerd) en blaaskanker werd in een aantal studies gemeld. De ene studie waarin dit specifiek bij looiers werd onderzocht gaf een relatief risico van 1,5, wat geen significant verschil bleek. Ook in deze bedrijfstak geldt dat automatisering en betere arbeidshygiëne blootstelling aan riskante stoffen sterk vermindert.

Bij een aantal andere beroepen is het onbekend waardoor de hogere incidentie voor blaastumoren wordt veroorzaakt: koks en keukenpersoneel (specerijen die o.a. saffrol bevatten?), kappers (haarkleurstoffen? (Maugh, 1979; Clemmesen, 1982; Jain, 1977)), werknemers in de parfum, cosmetica en toiletartikelen industrie (kleurstoffen, saffrol, heliotropine?), werknemers in de farmaceutische industrie, wevers, leerbewerkers (Viadana, 1976) en kleermakers. Soms worden bij een bepaald beroep in het ene land verhoogde incidenties gevonden die niet blijken (Blot, 1978) in een ander land. Dit is het geval in de auto-industrie. Grote verschillen in arbeidsomstandigheden doen dit eigenlijk ook wel verwachten. Dit wetende mag men niet blind varen op buitenlandse ervaringen. Er is maar één middel om de risico's van blaastumoren in een bepaald beroep in Nederland vast te stellen: zodra een goede kankerregistratie tot stand is gekomen een epidemiologische controle opzetten en nagaan hoe vaak blaaskanker in relatie tot het uitoefenen van dat beroep of het werken in een bepaald bedrijf voorkomt. Indien zo'n relatie wordt gevonden kan men op dezelfde wijze nagaan of getroffen maatregelen inderdaad effect sorteren. Wanneer dit het geval is, wordt de etiologie bevestigd (3.1.1).

3.3 Geneesmiddelen (Fischbein, 1979; Jackson, 1976; Kristič, 1978; Morrison, 1978; Scott, 1957)

Omdat patiënten voor therapeutische doeleinden worden blootgesteld aan hoge (dus biologisch sterk werkzame) doses van medicamenten, kan worden verwacht dat soms niet-gewenste bijwerkingen van deze stoffen worden ondervonden. Indien het ongemak hiervan gering is ten opzichte van de kwaal die men wil bestrijden, zijn deze tot op zekere hoogte voor de patiënt acceptabel. Helaas blijkt het bestaan van een aantal bijwerkingen pas na beëindiging van het voor toelating vereiste onderzoek op veiligheid en effectiviteit. Dit wordt eerst verricht op in-vitro systemen en proefdieren en in een later stadium op kleine groepen geselecteerde vrijwillige patiënten. Wanneer het inmiddels toegelaten geneesmiddel op grote schaal wordt toegepast, komen zeldzame maar soms belangrijke ongewenste bijwerkingen aan het licht. In dit verband worden slechts medicijnen behandeld die blaastumoren (zouden) kunnen induceren. Zoals besproken bij de industriële stoffen, is het te verwachten dat deze blaastumoren pas geruime tijd na de behandeling manifest zullen worden. Slechts een volledige registratie van alle gegevens maakt het mogelijk om achteraf het oorzakelijk verband te ontdekken en te bewijzen.

<u>Geneesmiddelen</u>				
stof	evaluatie	verband met blaastumoren	werking	gebruik
chloornafazine	H	1	cytostaticum	-
cyclofosfamide	H	1	cytostaticum	+
analgetica mengsels met fenacetine	H	2	pijnstillers	+
fenacetine	D	2	pijnstillers	+
azathioprine	H	3	immuunsuppres.	+
isoniazide	-	3	tuberculostat.	+

Evaluatie zie tabel 3.1

Verband met blaaskanker 1. Bewezen, 2. Waarschijnlijk, 3. Gesuggereerd.

Tabel 3.2 geeft een overzicht van de geneesmiddelen die in verband zijn gebracht met inductie van blaastumoren.

Fig. 3.3 GENEESMIDDELEN

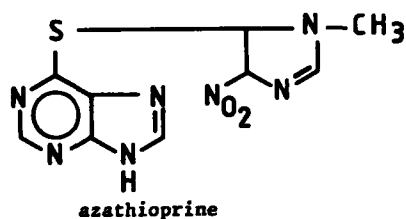
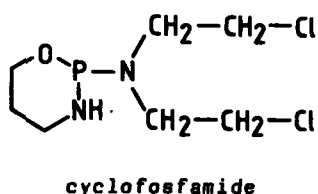
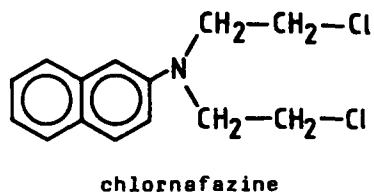
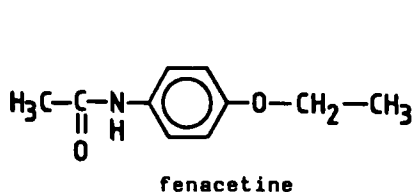


Fig. 3.3 geeft de structuurformules van de stoffen waarvoor dit verband enigermate vaststaat.

1. Chlornafazine

N-N-Bis(2-chloroethyl)-2-naftylamine, een van 2NA afgeleide mosterdverbinding, werd in de zestiger jaren gebruikt als geneesmiddel tegen de ziekte van Hodgkin. Reeds 2 tot 6 jaar na het begin van de behandeling ontstonden blaastumoren, zelfs na betrekkelijk lage doses van in totaal 4 gram. Daarom is het gebruik ervan in Denemarken al in een vroeg stadium gestopt. Chlornafazine werd enige jaren geleden al vrijwel nergens meer gebruikt. Ook bij proefdieren bleek het

carcinogeen. In muizen ontstonden longtumoren na intraperitoneale toediening en in ratten locale sarcomen na onderhuidse inspuiting. Naar het oordeel van IARC staat zowel voor de mens als voor proefdieren de carcinogeniteit vast.

2. Cyclofosfamide

Een alkylenderend agens dat wordt gebruikt als geneesmiddel bij tumorpatiënten. Het wordt oraal of per injectie toegediend bij lijders aan de ziekte van Hodgkin en non-Hodgkin lymfoom, meestal in combinatie met corticosteroid en vincristine. Verder wordt het gebruikt bij de behandeling van vele andere, veelal lymfoide tumoren. Omdat cyclofosfamide ook de werking van het lymfoide systeem sterk onderdrukt, wordt het ook gebruikt ter voorkoming van transplantaat-afstoting. De voornaamste giftige bijwerking is lymfopenie (vermindering van het aantal witte bloedcellen) en bij 4-36% komt blaasontsteking voor. Dit laatste hangt waarschijnlijk samen met de vorming van het metaboliet acroleïne en kan worden voorkomen wanneer gelijktijdig 2-mercaptoëthaan-natriumsulfonaat wordt gegeven. Epidemiologisch onderzoek toonde aan dat cyclofosfamide zelf ook tumoren opwekt: vooral acute myeloïde leukemie, maar ook blaastumoren (Morrison, 1978; Doll, 1972). Bij proefdieren (muizen en ratten) geeft het tumoren van verschillende aard; bij de rat ontstaan ook blaastumoren.

3. Fenacetine en analgetica-mengsels met fenacetine

Geen blaastumoren, maar wel urotheliale tumoren na lange chronische nierbekkenontsteking ontstaan na lang (10 jaar of meer) innemen van hoge doses (vaak 20 mg per kg lichaamsgewicht per dag) van de pijnstiller fenacetine (Vaught, 1979). Deze consumptie valt eerder onder de categorie misbruik dan gebruik van een pijnstiller. Er bestaan veel case-reports waarin een verband wordt gelegd tussen het optreden van nierbekkenkanker en het gebruik van mengsels pijnstillers waarin fenacetine voorkomt. Ook zijn gevallen beschreven van tumoren in de afvoerende urinewegen die samenhangen met dit misbruik van analgetica-mengsels. Uit analyse van deze gegevens kon echter geen conclusie worden getrokken over het

carcinogeen risico van fenacetine zelf. Recente, door IARC geciteerde studies komen tot dezelfde conclusies als oudere rapporten met betrekking tot de jonge leeftijd waarop deze tumoren worden gevonden, de hoge sterfte waartoe zij voeren en de grotere betrokkenheid van vrouwen bij het misbruik van pijnstillers. In een rapport wordt de ontwikkeling beschreven van een niet-detecteerbare tumor naar een chirurgisch opereerbaar papillair overgangscelcarcinoom in een periode van slechts vier maanden. Naar het oordeel van IARC is voldoende bewijs geleverd voor de carcinogeniteit van deze mengsels van pijnstillers, maar is het bewijs voor fenacetine alleen slechts beperkt. In het proefdier-onderzoek doet zich de omgekeerde situatie voor. In ratten werd na toediening van fenacetine vastgesteld dat tumoren ontstonden in de urinewegen en ook in de neusholte. Na toediening van fenacetine in een veel gebruikte combinatie met aspirine en cafeïne werd in ratten en muizen echter geen verhoogd aantal tumoren gevonden. In de rat verhoogt fenacetine het optreden van blaastumoren die worden opgewekt door N-nitroso-butyl-N-(4-hydroxybutyl)amine. In een ander onderzoek werden bij ratten tumoren in de blaas en in het nierbekken gevonden nadat zij waren behandeld met fenacetine, al dan niet in combinatie met cafeïne. De helft van de ratten die fenacetine, fenazon en cafeïne kregen, ontwikkelden leverceltumoren. Deze dierproeven leveren voor IARC voldoende bewijs voor de carcinogeniteit van fenacetine en slechts een beperkt bewijs voor de mengsels.

4. Azathioprine

Imuran is een immunosuppressivum dat vaak wordt gebruikt in combinatie met een corticosteroid om na niertransplantatie de afstoting van de ontvangen nier te voorkomen. Imuran wordt verder veel gebruikt ter voorkoming van (auto)immuunstoornissen, rheumatoïde arthritis, SLE etc. De meest gebruikte dosering bedraagt 2-5 mg/kg lichaamsgewicht/dag en als langdurende onderhoudsdosis wordt 1-3 mg gebruikt.

Behandeling met Imuran, in combinatie vaak met Prednison leidt tot verhoogd optreden van non-Hodgkin lymfoom, plaveiselcelcarcinoom van de huid, lever en galgangtumoren, mesenchymale tumoren en enkele andere, meer zeldzame waaronder blaastumoren. In dierproeven werden wel aanwijzingen voor carcinogeniteit gevonden. Bij muizen ontstonden lymfomen en bij ratten carcinomen van de gehoorgang maar de opzet en de verslaggeving van de proeven was zodanig dat geen conclusie over carcinogeniteit kon worden getrokken. Er bestaat dus voldoende bewijs voor de carcinogeniteit voor de mens, maar onvoldoende voor die voor proefdieren. Of bij de mens blaastumoren worden geïnduceerd is door het kleine aantal gevallen onzeker.

5. Isoniazide

Isoniazide (iso-nicotinezuurhydrazide), dat gebruikt wordt als geneesmiddel tegen tuberculose, is ervan verdacht bij de mens tumoren te induceren. Een aantal uitgebreide epidemiologische onderzoeken (Scott, 1957) kon dit niet bevestigen. Een onderzoek van Miller lijkt hiervoor bij vrouwen wel, maar bij mannen geen aanwijzingen op te leveren (Miller, 1978). IARC stelt daarom dat er geen reden is om isoniazide als een carcinogeen risico te beschouwen in doses die worden gebruikt voor therapie of preventie van tuberculose. Weliswaar is in enkele studies een marginale verhoging van het aantal longtumoren gevonden bij de behandelde patiënten (in andere studies bleek dit niet), maar omdat het ook mogelijk is dat een chronische ontsteking als tuberculose zelf het ontstaan van longtumoren kan bevorderen, kan men dit effect niet zonder meer aan het geneesmiddel toeschrijven. Tumoren op andere plaatsen zoals blaastumoren, die vroeger waren genoemd, blijken in recente studies niet verhoogd.

Bij gebruik van geneesmiddelen moet het veelal kleine risico van carcinogene inductie worden afgewogen tegen de ernst van het te behandelen lijden. Niets (Lerch, 1980) is geheel zonder risico. Dit geldt voor geneeskunde, beroep en dagelijks leven, ook waar het de omgang met carcinogene factoren betreft.

3.4 Natuurlijke stoffen

Reeds eerder is de adelaarsvaren behandeld waarvan de consumptie bij runderen chronische blaasontsteking veroorzaakt, op den duur gevolgd door blaastumoren. In Canada wordt ook een varen als groente gebruikt. Epidemiologisch onderzoek gaf echter geen enkel verband met optreden van blaastumoren (Howe, 1980). Verband tussen deze consumptie en blaasontsteking is niet vermeld.

Safrol en iso-safrol (Jackson, 1976) worden gebruikt in de parfum-industrie, voor bereiding van zepen, als geurstof en bij de productie van heliotropine, een geurstof. In kleine hoeveelheden komt safrol ook voor in muskaatnoten, gember, kaneel, anijs en zwarte peper. Deze stoffen veroorzaken levertumoren bij de rat, maar hun vermoede (Jackson, 1976) blaascarcinogene werking is door IARC onderzoek niet bevestigd. Het is daarom de vraag of deze stoffen iets te maken hebben met de waarneming dat blaastumoren relatief frequent optreden (zie 3.6) bij koks, overig keukenpersoneel, kappers en werknemers in de farmaceutische industrie. Van cycasine, een stof die in cycaszetmeel wordt aangetroffen, is een gering carcinogeen effect niet uit te sluiten.

3.5 Voedingsstoffen en genotmiddelen

Wat betreft deze categorie bestaat er verdenking van een blaascarcinogene werking tegen koffie (Howe, 1980), vooral oploskoffie, en tegen kunstmatige zoetstoffen als cyclamaat en saccharine (Wynder, 1980).

Voor de twee voornaamste kunstmatige zoetstoffen cyclamaat en saccharine is er naar het oordeel van IARC onvoldoende bewijs voor de carcinogeniteit voor de mens en slechts beperkte evidentie voor die voor proefdieren. Epidemiologisch onderzoek gaf geen duidelijk bewijs voor een verhoogd kankerrisico bij gebruikers van kunstmatige zoetstoffen. Uit 3 case-control studies is dit gebleken. De grootste studie was een bevolkingsonderzoek in 10 gebieden van de VS waarbij 3010 blaaskankerpatiënten en 5783 controle personen werden ondervraagd. De controles waren willekeurig gekozen uit de gebieden waar de patiënten woonden. Het

relatieve blaaskanker risico voor mensen met enig gebruik van deze zoetstoffen was 0,99 (0,89-1,10) voor mannen en 1,07 (0,89-1,29) voor vrouwen, dit te vergelijken met 1,0 voor de controlepersonen. In enkele subgroepen werden significante trends gevonden en wel een toenemend blaaskankerrisico bij toename van het dagelijks gebruik van zoetstoffen of van de totale gebruiksduur. Het betrof hier vrouwelijke niet-rokers (die een zeer laag basis-risico voor blaastumoren hebben) en mannelijke zware rokers (waarbij het basis-risico juist hoog is). Beide groepen stonden van meet af aan in de belangstelling vanwege de resultaten van het proefdieronderzoek. Hieruit was namelijk gebleken dat cyclamaten en saccharine als zwakke carcinogenen en/of als promotors kunnen werken.

Nitraat uit het voedsel wordt door bacteriën in het darmkanaal gereduceerd tot nitriet. Dit reageert met secundaire aminen onder vorming van nitrosaminen, stoffen die in dierproeven (Miyata, 1980) soms potente blaascarcinogenen zijn gebleken. Het dieet kan een belangrijke rol spelen in de weerstand tegen carcinogenese: essentiële vetzuren lijken bij de rat van belang (Monis, 1980). Verschillende studies op het gebied van blaaskanker-inductie door voedings- en genotmiddelen spreken elkaar tegen (Hirono, 1981; Anderson en Kissane, 1977; Van Slooten, 1963; Morrison, 1978; Dische, 1976; Kontogeorgos, 1978) zodat het op dit ogenblik niet mogelijk is definitieve uitspraken hieromtrent te doen. Dit geldt zeker niet voor het roken van sigaretten (voor filtersigaretten iets minder dan voor gewone) en pijptabak. Dit geeft een duidelijke verhoging van het aantal blaastumoren (Miyata, 1980; Stevens, 1979) en bevordert (Tola, 1980) het ontstaan van blaastumoren door andere carcinogenen. Carcinogene metabolieten zijn bij rokers in de urine aantoonbaar (Van Doorn, 1979; Henderson, 1979).

3.6 Spontane tumoren

Uit het voorgaande blijkt dat de zogenaamde spontane tumoren van de blaas waarschijnlijk het product zijn van langdurige inwerking van een groot aantal, deels nog onzekere kankerverwekkende en bevorderende factoren op het dekweefsel van de urinewegen. De blaas staat hierbij het langst met deze stoffen in

contact. Tryptofaanmetabolieten zijn altijd aanwezig. Wanneer het urotheel regelmatig wordt beschadigd door ontsteking of door kristallen (nierstenen), kunnen carcinogene factoren gemakkelijk in de cellen doordringen (zie 1.2.2) en deze tot tumorcel transformeren. De andere carcinogene factoren zijn vaak stoffen uit het dieet, geneesmiddelen en sigarettenrook. Tegen deze hoge en wisselende achtergrond is de werking van carcinogene stoffen uit het werkmilieu alleen maar vast te stellen wanneer zij een hoge carcinogene potentiaal bezitten. De werking van minder potente stoffen kan pas worden vastgesteld na het verzamelen en analyseren van alle relevante gegevens.

3.7 Biotransformatie van carcinogene stoffen en tumor-inductie (Fischbein, 1979; Searle, 1976)

De meeste aromatische aminen, waartoe het merendeel van de blaascarcinogene stoffen behoort, lossen slecht in water op. Hierdoor kunnen zij, evenals vele andere lichaamsvreemde stoffen, niet worden uitgescheiden omdat de nier na ultrafiltratie van het bloed in de glomeruli deze stoffen in het tubulaire deel weer opneemt. Door biotransformatie worden de lichaamsvreemde stoffen of xenobiotica omgezet in beter in water oplosbare verbindingen. Deze kunnen wèl door de nier worden uitgescheiden.

De biotransformatie vindt voornamelijk plaats in de parenchym-cellen van de lever (alle stoffen die uit de darm in het bloed worden opgenomen passeren via de poortader eerst de lever voordat zij andere organen bereiken) en wel in het glad endoplasmatisch reticulum.

Biochemische analyse van het functioneren van celonderdelen vindt plaats met geïsoleerde celfracties. Bij de bereiding hiervan valt het endoplasmatisch reticulum uiteen in kleine blaasjes, microsomen genoemd. Naar deze preparatie-artefacten worden functies van dit celonderdeel vaak met de term "microsomaal" aangeduid.

De biotransformatie vindt in twee fasen plaats. Eerst wordt de stof zodanig veranderd dat nieuwe functionele groepen worden ingevoerd, vervolgens worden hieraan producten uit de eigen stofwisseling gekoppeld. Het nu goed in water oplosbare product

wordt weer opgenomen in het bloed en kan via de nier worden uitgescheiden.

De eerste stap van de biotransformatie wordt verzorgd door een keten van enzymen die op de membranen van het reticulum verankerd is, het mixed function oxidase systeem of monooxygenase. Een van de laatste schakels ervan staat bekend als cytochroom P450, een aan hemoglobine verwant pigment dat door koolmonoxide geremd wordt en bij deze remming een verandering van absorptiespectrum ondergaat welke bij 450 nm een top heeft. Door lichaamsvreemde stoffen worden ook de uitbreiding van het endoplasmatisch reticulum en de erop voorkomende enzym-systemen beïnvloed. Sommige, zoals fenacetine, verhogen behalve de activiteit van cytochroom P450 ook die van andere enzymen. Andere stoffen zoals methylcholanthreen verhogen meer specifiek de activiteit van cytochroom P450. Dit houdt in dat naar gelang de aard van de lichaamsvreemde stoffen (b.v. geneesmiddelen) waaraan de lever wordt blootgesteld, de verwerking van andere stoffen (bijvoorbeeld uit het werkmilieu) door de lever kan veranderen. Meestal kan een stof op meer dan één manier worden gemetaboliseerd en ontstaan meerdere metabolieten tegelijk. In veel gevallen is er een preferente reactie en komen andere reacties pas aan bod als deze preferente route overbelast wordt.

Deze omzettingen zijn primair bedoeld om de wateroplosbaarheid van de stof te verhogen. De giftigheid kan daarbij verminderen (detoxificatie) maar ook toenemen (bioactivering). Als $\text{Ar-N}_{\text{H}}^{\text{H}}$ een aromatisch amine voorstelt, dan wordt door O_2 en NADPH een oxidatie-reactie uitgevoerd die leidt tot een hydroxylering van het N-atoom, zodat $\text{Ar-N}_{\text{OH}}^{\text{H}}$ ontstaat. Naast deze verbinding ontstaan ook verbindingen die in de aromatische ring gehydroxylerd zijn $\text{HO-Ar-N}_{\text{H}}^{\text{H}}$, orthohydroxyaminen, die een tijd lang hebben gegolden als de carcinogene metabolieten. Zij komen inderdaad voor op plaatsen waar de tumoren ontstaan maar het zijn de N-hydroxyproducten waarvan het voorkomen altijd samengaat met de inductie van tumoren, ook bij het toedienen van de zuivere metabolieten. Omdat deze stoffen in de lever ontstaan is het niet te verwonderen dat sommige menselijke blaascarcinogene stoffen bij proefdieren juist levertumoren opwekken.

De N-hydroxyarylaminen zijn ook verantwoordelijk voor het ontstaan van methemoglobinemie die in ernstige gevallen tot

blauwkleuren van huid en lippen voert (cyanose) welke al in 1895 door Rehn in samenhang met de blaaskanker beschreven is (Weber, 1978). In rode bloedcellen wordt de ferro-verbinding hemoglobine door oxidatie voortdurend omgezet in de voor O_2 -transport ongeschikte ferri-verbinding hemiglobine of methemoglobine. Dat de concentratie ervan niet hoger wordt dan ca. 2% komt doordat twee reductie systemen: NADH-diaphorase en NADPH-afhankelijk methemoglobine reductase dit voortdurend terugomzetten tot hemoglobine. Een aantal giftige stoffen, waaronder deze blaascarcinogeen-metabolieten, remt deze reductie systemen. Een methemoglobine gehalte van 10% van het totaal Hb of hoger, veroorzaakt cyanose.

In de levercel wordt uridine-di-fosfoglucuronzuur aan de N-OH verbinding gekoppeld en ontstaat het N-glucuronide dat via het bloed wordt afgevoerd. Deze stof wordt als "proximate carcinogen" aangeduid. Bij de kat vindt geen glucuronidering doch een sulfatering plaats, deze verbinding bleek niet carcinogeen; 2NA induceert daarom bij de kat geen blaastumoren (Fokkens, 1973).

In de blaas zijn de glucuroniden bij neutrale pH stabiel, maar in lichtzure urine (mens, hond) treedt bij pH 5-6 snel hydrolyse op waardoor het vrije N-hydroxyarylamine weer ontstaat (ultimate carcinogen). Waarschijnlijk wordt deze verbinding geprotoneerd en gedehydrerd waarbij $Ar-N_{H}^{\oplus}$, het electrofiele arylnitrenium-ion ontstaat, dat covalente bindingen aangaat met DNA, RNA en eiwit van de cellen als het er in slaagt de cellen binnen te dringen.

3.7.1 Onderzoek naar blaascarcinogenen

Zoals in het voorgaande al min of meer werd aangeduid is helaas het onderzoek naar een verhoging van het voorkomen van blaastumoren bij de mens nog de zekerste methode om het carcinogene risico van onbekende of complexe factoren vast te stellen. Bij goede arbeidshygiëne en werkdiscipline zijn factoren buiten de beroepsmatige expositie waarschijnlijk het belangrijkste.

Door dierexperimenteel onderzoek kan niet meer dan een

verdenking worden gewekt en een additioneel bewijs worden geleverd. Wel kan het mechanisme van het proces worden bestudeerd. Tenslotte is de hoop gevestigd op nieuwe methoden voortkomend uit het proefdieronderzoek die bij de mens een evaluatie van het carcinogene risico of een vroege detectie mogelijk maken voordat het neoplastische proces in een slecht te genezen of moeilijk te behandelen fase is gekomen.

3.7.2 Epidemiologisch onderzoek

Het onderzoek van groepen personen kan bestaan uit:

1. Analyse van bestaande gegevens (sterfte- en ziektestatistieken). Hieruit kunnen belangrijke conclusies worden getrokken zoals de verdeling van blaastumoren en de sterfte hieraan als functie van de leeftijd en de verandering die deze verdelingen gedurende een reeks van jaren ondergaat (Kanker, CBS, 1978; Statistisch zakboek, 1978), de verschillen in incidentie tussen stads- en plattelands bevolking (Pater, 1979) en tussen een klein gebied met een bepaalde industrie en de rest van een land (Wigle, 1977).
2. Onderzoek waarbij de gegevens worden gegenereerd kan naar zijn aard experimenteel of observationeel zijn. Tot het experimentele onderzoek behoren laboratoriumproeven, klinische proeven of experimenten op grote schaal (interventie-onderzoek). Tot het observationele onderzoek behoren longitudinale studies waarin populaties in de tijd worden vervolgd en transversale waarbij populaties op één tijdstip met elkaar worden vergeleken.

3.7.3 Experimenteel epidemiologisch onderzoek

Bij de evaluatie van de therapie van blaastumoren wordt gebruik gemaakt van de experimentele methode (Essed, 1980; Van der Werf-Messing, 1964), wat in feite ook gebeurt wanneer men nieuwe bedrijfshygiënische maatregelen wil beoordelen bijvoorbeeld voor het voorkomen van blaastumoren (Ferber, 1976) in een benzidine fabriek. Dit is een voorbeeld van interventie-onderzoek.

3.7.4 Observationeel onderzoek

Deze onderzoeken omvatten het grootste deel van de hier geciteerde onderzoeken. Naar gelang de werkwijze wordt dit onderzoek in een 4-tal soorten onderscheiden.

1. Longitudinaal onderzoek (Follow up). Hierbij wordt het verloop van een proces (ziekte) met de tijd nagegaan in een aantal individuele patiënten. Een voorbeeld is het onderzoek waarbij het lot van patiënten werd nagegaan waarbij de gevonden tumor wel of niet gerelateerd was met beroepsmatige expositie (Fox, 1976).
2. Cohort-onderzoek. Hierbij wil men niet zozeer de afloop van een proces vaststellen doch een hypothese over de oorzaak toetsen en de invloed van een bepaalde factor op een proces vaststellen. Men vergelijkt daarbij een populatie waarin deze factor aanwezig is met een populatie waarbij deze ontbreekt of in veel mindere mate aanwezig is. Bij het onderzoek van het effect van beroepsmatige blootstelling op de ontwikkeling van blaastumoren is het nadeel van deze methode de zeer lange inductietijd en de betrekkelijk lage frequentie waarmee de afwijking optreedt: Men moet grote groepen mensen gedurende tientallen jaren volgen. Naar de tijd beschouwd kan kankeronderzoek beginnen voordat de te bestuderen oorzakelijke factor optrad (prospectief onderzoek) of daarna (retrospectief onderzoek). In het laatste geval wordt de onderzoektijd vaak aanzienlijk bekort. (De gebruikte terminologie verschilt overigens nogal bij verschillende auteurs.) Voorbeelden van een dergelijk onderzoek zijn het volgen van werknemers van een aantal gasfabrieken (Doll, 1972) en het vaststellen van het verloop van de ziekte (Werf-Messing, 1964) in afhankelijkheid van het klinisch stadium waarin hij werd ontdekt.
3. Case-control studie vindt plaats aan het kleine deel van de populatie waarbij de gezochte verschijnselen zich voordoen. Hier is het soms moeilijk om een goede controlegroep te vinden die alleen in het vóórkomen van de te onderzoeken

risicofactor verschilt. Vaak neemt men daarbij zijn toevlucht tot de methode van de gepaarde controles (matched controls) waarbij men bij elke persoon uit de testgroep één of enkele overeenkomende controles zoekt. Een ander nadeel is dat men pas na zeer lange tijd de relevante gegevens verzamelt en daarbij een zware wissel op het geheugen trekt, vooral als het gaat om beroepsmatige expositie die tien jaar of langer geleden plaats vond. Natuurlijk verkrijgt men bij deze methode de resultaten wel sneller en kan men met veel kleinere populaties werken. Voorbeelden van retrospectief onderzoek zijn de vaststelling van het carcinogene risico door beroepsmatige blootstelling aan aromatische aminen in de Duitse kleurstoffen industrie door Rehn in 1895, onderzoek naar het carcinogene risico van textielververs (Cartwright, 1979), werknemers in de leder-industrie (Decoufle, 1979), bij sigarettenrokers (Dische, 1976) en schatting van het percentage met het beroep samenhangende tumoren bij een grote groep van blaastumorpatiënten in Engeland (Davies, 1976) en in Finland (Tola, 1980).

4. Transversaal onderzoek vindt op één tijdstip plaats. Op een bepaald moment vergelijkt men een aantal populaties om uit verschillen in één kenmerk, bijvoorbeeld de incidentie van blaastumoren, de samenhang met andere factoren te kunnen vaststellen in de hoop een oorzakelijk verband te ontdekken. Ook van dit soort research zijn vele voorbeelden beschreven. Regionaal onderzoek werd in de VS (Blot, 1978) uitgevoerd om bij blanke en niet-blanke inwoners te zoeken naar samenhang tussen plaatselijke industrie-vestigingen en het voorkomen van blaaskanker. In een Canadees onderzoek (Howe, 1980) werd de invloed van het beroep en het gebruik van tabak, koffie en bepaalde voedingsmiddelen op het voorkomen van blaastumoren onderzocht. Een groot aantal onderzoeken (o.a. Wynder, 1980) naar dergelijke effecten van kunstmatige zoetstoffen is uitgevoerd.

3.7.5 Dierexperimenteel onderzoek

Het is slechts in zeer beperkte mate mogelijk potentieel-blaascarcinogene stoffen door middel van onderzoek aan proefdieren op te sporen (Crouch, 1979). De redenen hiervoor zijn de volgende.

1. Blootstelling van verschillende soorten dieren aan bekende sterke blaascarcinogenen voor de mens (2-naftylamine, 4-aminodifenyl en benzidine) gaf alleen in de hond dezelfde verschijnselen als bij de mens. In andere dieren ontstonden vaak andere tumoren (meestal van de lever) of in het geheel geen tumoren.

Bij de hond is de latentie-tijd lang, tot 10 jaar toe. Met een betrekkelijk klein aantal proefdieren kan men geen frequenties meten die in menselijke populaties worden gevonden. Als géén van 100 dieren de gezochte reactie vertoont (< 1:100) dan geeft dit resultaat weinig inlichtingen over een grote groep mensen (< 10.000:1.000.000).

2. Verhoging van de testdosis en/of expositieduur om de kans op het optreden van die afwijking te verhogen is niet louter een kwantitatieve aanpassing. Het gaat voorbij aan het welbekende feit dat er een groot verschil bestaat tussen 100x vallen van 1 meter en 1x vallen van 100 meter hoogte. In biochemische termen vertaald wil dit zeggen dat hogere doses efficiënte metabole routes kunnen overbelasten zodat nu ook het metabolisme van de stof langs andere wegen verloopt waarbij schadelijker verbindingen kunnen ontstaan, die bij lagere doses niet voorkomen.

Er bestaan grote verschillen tussen de diersoorten in metabolisme van stoffen en gevoeligheid van hun organen voor het induceren van bepaalde afwijkingen (Heywood, 1981). Verder is het proefdier geen goed model voor de mens in verschillende leeftijden, geslacht, zwanger of kinderloos, veranderd door aangeboren afwijkingen of verworven ziekten, geplaatst in zijn totale leefmilieu met zijn voedingspatroon, genotsmiddelen etc.

Al is de dierproef dan niet het ideale middel om grote aantallen stoffen betrouwbaar te onderzoeken op hun vermogen blaastumoren op te wekken, wel kan in een goed gedefinieerd scenario elke fase van de ontwikkeling van deze tumor worden bestudeerd en kan worden vastgesteld welke eigenaardigheden voorafgingen of ermee gepaard gaan: inductie van bepaalde enzymen (Matsushima, 1980) membraan afwijkingen (Friedell, 1978), het verschijnen van nieuwe receptoren (Kakizoe, 1978). Dit alles zou kunnen leiden tot een veel vroegere detectie van dergelijke tumoren bij bepaalde risicogroepen.

4. Maatregelen

4.1 Bedrijfshygiëne en expositiecontrole (Scott, 1957; Parkes, 1975)

4.1.1 Verbodsbepalingen

In Engeland gelden sinds 1967 de Carcinogenic Substances Regulations, die een onderdeel vormen van de in 1961 afgekondigde Factories Act. Hierin worden (Chem. Ind. Ass., 1976) de productie van 2-naftylamine, 4-aminodifenyl en 4-nitrodifenyl in elke vorm verboden. De productie van benzidine is eveneens verboden, maar niet die van bezidinehydrochloride indien dit een water-gehalte van minstens 33% bezit. Sinds 1967 mogen deze verboden stoffen ook niet meer worden ingevoerd. De mogelijkheid bestaat speciale vergunningen af te geven voor synthese of gebruik van deze stoffen, ondermeer voor research-doeleinden. In de VS gelden geen absolute verboden zoals in het Verenigd Koninkrijk. In Nederland onderzoekt de Nationale MAC-Commissie of het zinvol is een totaal verbod op de productie en verwerking van 2-naftylamine, 4-aminodifenyl en 4-nitrodifenyl in te stellen.

In Engeland is een aantal andere bewezen, waarschijnlijke en vermoede carcinogene stoffen tot "gecontroleerde stoffen" verklaard, en zijn regels afgekondigd voor het omgaan met deze verbindingen. Het gaat hierbij om: 1-naftylamine, o-tolidine, dianisidine, 3-3'-dichlorobenzidine en de ervan afgeleide zouten en verder om de productie van magenta en auramine. Eindproducten mogen slechts in de vorm van een oplossing of een pasta worden afgeleverd. In de VS (U.S. Dept. of Labor, 1974) is een aantal stoffen "gereguleerd". Behalve de hiervoor genoemde verboden en

gecontroleerde stoffen zijn dit: 2-acetylaminofluoreen, 4-dimethylaminoazobenzeen en 4-4'-methyleen-bis-2-chloroaniline. In zowel de Engelse als de Amerikaanse regelingen worden eisen gesteld aan de bouw en ventilatie van de fabriek en wordt voorgeschreven de stoffen slechts te gebruiken in gesloten en zoveel mogelijk geautomatiseerde systemen. Reparaties aan produktiesystemen mogen pas na decontaminatie geschieden. Omdat deze stoffen zowel via inhalatie als via penetratie door de huid in het lichaam kunnen binnendringen, wordt veel aandacht besteed aan hygiënische maatregelen en beschermende kleding. De OSHA-regeling gebiedt in bepaalde omstandigheden het gebruik van adembeschermingsmiddelen; zij geeft verder voorschriften voor gevarenaanduiding en het behandelen van ongevallen.

Voor een benzidine-fabriek is door Ferber et al. (1976) een overzicht gegeven van bedrijfshygiënische maatregelen die expositie voorkomen en wordt een methode gegeven om de effectiviteit van deze maatregelen vast te stellen.

4.1.2 Toegestane concentraties

Noch in de Amerikaanse, noch in de Engelse regelingen worden uitspraken gedaan over toegestane niveaus van de stoffen in de werkomgeving en ook niet over die van de stoffen en hun metabolieten in uitademingslucht of lichaamsvloeistoffen. In de Engelse wetgeving wordt niet over environmental monitoring gesproken, in een publicatie van de Chemische Industrie (Chem. Ind. Ass.; 1976) wordt dit onderwerp in het kort behandeld. In de OSHA-standaard wordt aangegeven dat hiervoor geen regels worden gegeven maar dat aan het NIOSH is verzocht deze met voorrang op te stellen.

Omdat geen eenstemmigheid bestaat (Maugh, 1978) hoe experimentele carcinogeniteitsgegevens naar lage doses te extrapoleren, is het voor de meeste stoffen onzeker of en hoe een veilige blootstellingslimiet moet worden bepaald. Daarnaast bestaat nog het probleem (Lerch, 1980) dat in de bevolking de perceptie van een risico bijvoorbeeld de inductie van tumoren door uitwendige oorzaken, sterk kan verschillen van de beste risicoschatting die op grond van de huidige gegevens mogelijk is. Een uitweg voor dit vraagstuk zou kunnen liggen in het definiëren van expositie-niveaus, zódanig dat de kans op bepaalde afwijkingen bij blootgestelde werknemers niet significant groter wordt dan die voor de gehele beroepsbevolking.

4.2 Medische controle bij mogelijk contact met blaascarcinogene stoffen

4.2.1 Verschillende schema's

In Engeland is een aanname-keuring verplicht. Deze moet binnen 6 maanden na aanvraag van het werken met de gecontroleerde stoffen plaatsvinden. Zolang deze expositie voortduurt, dient dit onderzoek elk half jaar te worden herhaald. Hierbij is uitdrukkelijk bepaald dat cytologisch onderzoek van cellen uit het urinesediment dient te geschieden. Het onderzoek moet in het bedrijf door een vaste bedrijfsgeneeskundige worden verricht en de werknemers zijn verplicht hieraan mee te werken. In een register moet worden vermeld naam, adres, geboortedatum en verzekeringsnummer van de werknemer, de data van de perioden waarin met de genoemde stoffen werd gewerkt en de data waarop het onderzoek plaats vond.

In de VS wordt ook een intrede-keuring geëist, gevolgd door een jaarlijks terugkerend onderzoek. Uit deze medische onderzoeken moet blijken of de beschermende maatregelen de werknemers tegen beroepskanker vrijwaren. Deze eis wordt niet verder methodologisch uitgewerkt.

In de Nederlandse literatuur stelt Van Slooten (1963) dat onderzoek van urine op het voorkomen van rode bloedcellen onvoldoende is en dat regelmatig cystoscopisch onderzoek de betrokken werknemers te zeer belast. Daarom moet het accent op exfoliatief onderzoek van het urotheel komen te liggen. Of dit maandelijks moet gebeuren is, gezien de lage frequentie van blaastumoren, nog de vraag. Overwogen dient te worden om tijdens een in principe jaarlijks onderzoek in de urine vast te stellen of een hoge concentratie van mutagene metabolieten (Van Doorn, 1979) voorkomt en of andere metabolieten aanwezig zijn die duiden op een hoge belasting met lichaamsvreemde stoffen. In het bloed dient te worden vastgesteld of het methemoglobine gehalte (3.5) niet verhoogd is, hetgeen kan wijzen op expositie aan aromatische aminen. Op grond van deze bevindingen kunnen risicogroepen worden gedefinieerd waarbij frequenter onderzoek (2x per jaar of vaker) mogelijk wel zinvol is. De gevonden afwijkingen kunnen mede worden veroorzaakt door het overmatig roken van sigaretten. Dit moet wel worden vastgelegd omdat deze gewoonte ook bijdraagt en

wel in belangrijke mate (Higginson, 1979) aan het totale risico van de ontwikkeling van een urotheliale tumor. Het jaarlijks onderzoek dient ook na tewerkstelling elders, arbeidsongeschiktheid, werkloosheid of pensionering te worden voortgezet gezien de lange latentietijd van de de ziekte.

Afgezien van verschillen in carcinogene potentie zal men een minimum controleprogramma dienen uit te voeren bij alle werknemers die worden blootgesteld aan (vermoedelijke) blaascarcinogenen. Bij de aanstellingskeuring wordt een specifieke anamnese afgenomen, wordt cytologisch onderzoek van het urinesediment verricht en wordt de concentratie van thioethers bepaald. Het periodiek geneeskundig onderzoek omvat minstens éénmaal per jaar een cytologisch onderzoek van het urine sediment terwijl tweemaal per jaar een onderzoek naar het vóórkomen van hematurie en een bepaling van concentratie van thioethers worden verricht.

4.2.2 Medewerking van de betrokkenen

In de literatuur zijn slechts weinig gegevens vermeld over het functioneren van de voorgestelde onderzoekschemata's. Zavon (1973) geeft deze wel voor een Amerikaanse benzidine-fabriek. Aan het begin-onderzoek (dit omvatte ook cystoscopie) nam men wel deel, maar de bereidheid volgende cystoscopische controles te ondergaan hing sterk af van de individuele belasting die werd ondervonden. Werknemers bij wie geen tumor werd ontdekt, waren in het algemeen niet bereid dit onderzoek nogmaals te ondergaan, dit in tegenstelling tot collega's waarbij wel een tumor werd gevonden. Deze ondergingen de procedure tientallen malen tot zelfs 60x toe.

Van Slooten (1963) stelde een jaarlijkse cystoscopie op vrijwillige basis voor. Uit biologisch standpunt is dit rationeel: goedaardige papillomateuze tumoren ontdekt men gemakkelijker door cystoscopie dan door cytologische analyse van niet afwijkende cellen uit het urinesediment. Te vrezen is echter dat de deelname aan dit onderzoek gering zal zijn. Exfoliatief onderzoek is niet belastend en kan daarom wel verplicht worden gesteld.

4.3 Registratie

4.3.1 Registratie van beroepsziekten

In Nederland is in 1967 de WAO (Wet Arbeidsongeschiktheid) ingevoerd die leidde tot een wijziging van de ziektewet ten opzichte van wat in de Ongevallen-Wet van 1921 was bepaald. Er bestaat een aangifte-plicht voor ongevallen, voor beroepsziekten en voor vermoedelijke gevallen van beroepsziekten. In al deze gevallen wordt gerapporteerd aan het Directoraat-Generaal van de Arbeid; de afdeling Ongevallenregistratie legt de gegevens vast en verwerkt deze in nauwe samenwerking met het Centraal Bureau voor de Statistiek. Omdat de grens beroepsongeval-beroepsziekte soms niet duidelijk te trekken is, heeft de Medisch Adviseur bij de Arbeidsinspectie bepaald dat de Europese lijst van ca. 70 beroepsziekten wordt gehanteerd. Deze beroepsziekten worden ingedeeld naar de agentia waardoor zij worden veroorzaakt. Ziekten, veroorzaakt door het omgaan met aromatische aminen etc. die leiden tot methemoglobinemie en blaastumoren, behoren ertoe.

4.3.2 Expositie-Registratie

Registratie van de factoren die de gezondheid bedreigen en waaraan men tijdens het werk wordt blootgesteld, vindt helaas nog in onvoldoende mate plaats. In deze situatie is vruchtbaar retrospectief onderzoek bij ontdekking van vermoede beroepsziekte veroorzakende factoren welhaast onmogelijk. Het registreren van alle stoffen waarmee men beroepsmatig in aanraking komt, is zeer gecompliceerd, erg duur, tijdrovend en ongericht en daarom niet zinvol.

Het is nodig voor een beperkt aantal gezondheidsbedreigende situaties en stoffen een wettelijke registratie en een meldingsplicht op de producten voor te schrijven, afhankelijk van de verwachting van het vermoedelijk risico, het aantal mensen, frequentie en duur van de blootstelling. Overwegingen van bescherming van zekere bedrijfsgeheimen bij werkgevers en van vrees voor nadelige beïnvloeding van de loopbaan door vastlegging van

de expositie aan vermoede schadelijke factoren bij werknemers mogen nimmer prevaleren boven directe eisen van een goed beleid in de bedrijfsgezondheidszorg. In Nederland zal door de nieuwe Wet op de Arbeidsomstandigheden de overheid de mogelijkheid krijgen om de registratie van de gezondheidsbedreigende werksituaties wettelijk voor te schrijven. Voor het zover is dienen deze zorgvuldig te worden gekozen en gedefinieerd.

Op het gebied van deze wetgeving ligt de Nederlandse situatie op die in Engeland en de VS enkele jaren ten achter. Elementen uit beide regelingen zou men als voorbeeld kunnen nemen. Belangrijk is volledigheid: elk product dat een betreffende stof bevat moet worden gemerkt, elk proces waarbij deze stof kan ontstaan moet bekend zijn. In Engeland kent de wet speciale schadeloosstellingen toe (Somerville, 1980) aan hen die aan een bewezen beroepstumor lijden. Deze gaan uit boven de gewone ziekte- en invaliditeitsuitkeringen. Hierdoor wordt een betere behandeling van het lichamelijk ongemak mogelijk en verkrijgt men bovendien waardevolle gegevens die sneller leiden tot de herkenning van beroepskanker dan in ons land mogelijk is. De Amerikaanse regeling laat zien dat men om praktische redenen een minimum gehalte moet vaststellen waarvoor de regeling nog geldt en een aantal processen moet vrijgeven waarbij deze stoffen kunnen ontstaan (2-naftylamine ontstaat bij het verbranden van tabak). De vermelding van de aanwezigheid van de te controleren stoffen in tussenproducten en eindproducten is een voorwaarde voor een geoptimaliseerde, effectieve en evenwichtige opzet van de bedrijfshygiëne.

4.3.3 Kanker-registratie

De Stichting Medische Registratie werkt nauw samen met geïntegreerde kankercentra, een aantal grote ziekenhuizen en het Centraal Bureau voor de Statistiek. Het rapport: kanker, mortaliteit en morbiditeit (Kanker, CBS, 1978) is een resultaat van deze activiteit. De onlangs verschenen atlas van de geografische verdeling van een groot aantal verschillende tumoren in de Nederlandse bevolking is eveneens een erg waardevolle publicatie (CBS, Atlas kankersterfte, 1980).

Men zou wensen dat ook het beroep als variabele zou kunnen

worden gekozen. Bij de anamnese zal zeker meer aandacht (Van der Laan, 1978) aan de beroepsuitoefening dienen te worden besteed (Veys, 1974).

Wat de pathologisch-anatomische diagnose-registratie van kanker betreft (Van der Esch, 1979) zal het binnen afzienbare tijd mogelijk zijn om in geheel Nederland tot het gebruik van een uniform systeem te komen.

4.3.4 Therapie-registratie

Deze wordt (Essed, 1980) reeds op kleine schaal uitgevoerd. Bij een verdere uitbouw zullen bij de therapie registratie voor blaastumoren de grote kankercentra een belangrijke rol spelen. Dit zal niet alleen leiden tot snellere optimalisering van de behandeling maar ook tot snellere ontdekking van ongewenste neveneffecten zoals bij voorbeeld de inductie van blaastumoren door cyclofosfamide.

4.4 Wettelijke maatregelen

In Nederland is nog maar een pril begin gemaakt met de wettelijke preventie van beroepskanker. Voor slechts enkele kankerverwekkende stoffen zijn tot op heden wettelijke regelingen getroffen. Zo bestaat er een verbod jeugdigen in aanraking te laten komen met ioniserende straling en met benzeen en is synthese en gebruik van propaansulton absoluut verboden. Voor deze laatste stof bestond geen directe evidentie voor de schadelijkheid voor de mens, maar de giftigheid en carcinogeniteit in dierproeven was zodanig dat men overging tot een verbod van deze stof, die op dat ogenblik nog nauwelijks in gebruik was. Mogelijk is hierdoor veel narigheid voorkomen, juist zoals door het vrijwillig afzien van het gebruik van 4-aminodifenyl door de Engelse industrie. Een verbod van een alom in gebruik zijnde stof zal soms, hiervan is asbest een voorbeeld, op zeer grote moeilijkheden stuiten. Op dit ogenblik onderzoekt de Arbeidsinspectie of het zinvol is een verbod op productie en verwerking van 2-naftylamine, 4-aminodifenyl en 4-nitrobifenyl in te stellen. Gezien de al meer dan 10 jaar bestaande ervaring in Engeland met zo'n verbod moet men veronderstellen dat een verbod, mits voor-

zien van enkele mogelijkheden tot ontheffing, zeer wel uitvoerbaar is.

Een geschikte basis voor een wettelijke regeling is een voorstel van de International Labour Organization, ILO uit 1974 dat inhoudt:

1. Een (voorwaardelijk) verbod van nader vast te stellen stoffen,
2. Een vergunningstelsel voor het gebruik van carcinogene stoffen,
3. Vervanging van carcinogene stoffen door andere,
4. Het minimaliseren van de blootstelling,
5. Medische en arbeidshygiënische controle.

Ter voorbereiding van wettelijke maatregelen is door het DGA een voorstel voor een Beleidsprogramma Carcinogene Stoffen opgesteld dat mede gebaseerd is op een advies van de MAC Commissie dienaangaande. Aan de Gezondheidsraad was door het toenmalige Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne al eerder advies gevraagd om eveneens het begrip carcinogene stoffen te definiëren, deze stoffen te classificeren op basis van hun werkingsmechanisme, en een methode op te stellen voor de risicoschatting bij blootstelling aan lage doses en aanbevelingen te doen voor (onder meer epidemiologisch) onderzoek in de industrie.

Het is te hopen dat een wettelijke regeling voor carcinogene stoffen, spoedig gerealiseerd zal kunnen worden. Daarmee zal dan een deel van de achterstand die ons land heeft op andere landen op het gebied van de bedrijfsgezondheidszorg zijn ingelopen.

5. Conclusies

1. Inductie van blaastumoren door beroepsmatige blootstelling is voornamelijk een probleem bij mannelijke werknemers. Het aantal patiënten dat in Nederland per jaar overlijdt aan een door het beroep veroorzaakte blaastumor bedraagt naar raming ca. 15. Dit aantal is betrekkelijk klein, zowel op zich beschouwd, als in relatie tot het totaal (625) aantal mannen dat in Nederland per jaar aan deze tumor overlijdt.
2. Een aantal aromatische aminen heeft in het verleden in tal van landen grote problemen gegeven door inductie van blaastumoren met name in de kleurstoffen en in de rubber-industrie.

3. Aangezien talrijke carcinogene verbindingen uiteindelijk via de nieren worden uitgescheiden en in urine vaak genotoxische activiteit kan worden aangetoond, is het opmerkelijk dat het aantal blaastumoren gering is ten opzichte van het aantal tumoren in andere organen.
4. De inductie van blaastumoren is een multicausaal proces dat een lange latente periode omvat vooraleer de tumor klinisch manifest wordt. Een aantal tests is in ontwikkeling om vroegtijdig het bestaan van pre-neoplastische veranderingen aan te tonen.
5. Met behulp van dierexperimenteel onderzoek is het wel mogelijk vast te stellen of een bepaalde stof een voor de mens carcinogeen risico met zich brengt. Het is daarbij niet mogelijk vast te stellen of dan ook juist blaastumoren zullen ontstaan. Bij sterke blaascarcinogene stoffen blijkt slechts de hond op dezelfde wijze te reageren als de mens.
9. Registratie van expositie, tumor-diagnose mede in relatie tot beroepsuitoefening in de laatste decennia en therapie zullen leiden tot beter inzicht in de problematiek en verdere optimalisering van de behandeling.

BLAASTUMOREN

Geraadpleegde literatuur.

Alken, C.E. en J. Sökeland, 1979. Urologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Anderson, W.A.D. en J.M. Kissane ed., 1977. Pathology. CV Mosby Comp., Saint Louis.

Anonymus, 1978. Blaas-carcinogenen. De Veiligheid 54; 123.

Anon, 1979 Another Seveso feared. Clin. Toxicol. 15(3); 355-356.

Bloom, W. en D.W. Fawcett, 1975. A Textbook of Histology. W.B. Saunders Comp., Philadelphia.

Blot, W.J. en J.F. Fraumeni, 1978. J. Natl. Cancer Inst. 61; 1017-1023. Geographic patterns of bladder cancer in the United States.

Bryan, G.T., 1983. Pathogenesis of human bladder cancer. Environmental Health Perspectives 49; 201-207.

Cartwright, R.W., S.M. Bernard, R.W. Glashan en B.K. Gray, 1979. Bladder cancer amongst dye users. Lancet ii; 1073-1074.

Centraal Bureau van de Statistiek, 1980. Atlas van de kankersterfte in Nederland; 1969-1978. Staatsuitgeverij Den Haag.

Chem. Ind. Ass., 1976. Tumours of the bladder in the chemical industry.

Clemmesen, J., 1982. Epidemiologic studies into the possible carcinogenicity of hair dyes. Biol. Zbl. 100; 415-427.

Crouch, E. and R. Wilson, 1979. Interspecies comparison of carcinogenic potency. J. Tox. Env. Hlth. 5; 1095-1118.

Davies, J.M., S.M. Somerville en D.M. Wallace, 1976. Occupational bladder tumour cases identified during ten years' interviewing of patients. Brit. J. Urol. 48; 561-566.

Decoufle, P., 1979. Arch. Env. Health 33-37.

Deelman, H.T., 1956. Leerboek der pathologische anatomie. De erven F. Bohn, Haarlem.

Dische, S., M.I. Saunders, M. Lee en M.H. Benett, 1976. Cigarette smoking and cancer of bladder and lung. Brit. Med. J.; 1174-1175.

Doll, R. en Peto, R., 1981. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risk of cancer in the United States today. J. Natl. Cancer Institute 66; 1191-1308.

Doll, R., M.P. Vessey, R.W.R. Beasley and A.R. Buckley, 1972. Mortality of gasworkers - final report of a prospective study. Brit. J. Ind. Med. 29; 394-406.

Doorn, R. van, R.P. Bos, Ch.M. Leydekkers, M.A.P. Wagenaar-Zegers, 1979. Thioether concentration and mutagenicity of urine from cigarette smokers. Int. Arch. Occup. Env. Hlth. 43; 159-166.

Druckrey, H., D. Schmähel, W. Dischler en A. Schildbach, 1962. Quantitative Analyse der experimentellen Krebserzeugung. Naturwiss. 49; 17-28.

Esch, E.P. van der, A.A. de la Fuente, J.R. Landman en R. Seiverling, 1979. Mogelijkheden tot kankerregistratie in Nederland. T. Soc. Geneesk. 57; 619-622.

Essed, E., M.E. Boon, P.J. Donker, 1980. Blaaskanker, staging en behandeling. Ned. T. Geneesk. 124(20); 786-792.

Ferber, K.H., W.J. Hill en D.H. Cobb, 1976. An assessment of the effect of improved working conditions on bladder tumor incidence in a benzidine manufacturing facility. Am. Ind. Hyg. Ass. J.; 61-68.

Fischbein, L., 1979. Potential industrial carcinogens and mutagens. Studies in environmental science 4. Elsevier Scientific Publishing Comp., Amsterdam, New York.

Fokkens, W., 1968. Enige aspecten van de industriële genese van blaastumoren. T. Soc. Geneesk. 46; 280-289.

Fokkens, W., 1973. Oorzaken van blaascarcinoom. Ned. T. Geneesk. 117; 1088-1094.

Fokkens, W., 1982. Gericht onderzoek naar risicofactoren ten aanzien van blaascarcinoom. T. Soc. Geneesk. 60; 828-830.

Fox, A.J. en G.C. White, 1976. Bladder cancer in rubber workers. Do screening and doctors' awareness distort the statistics? Lancet 1; 1009-1011.

Friedell, G.H., 1978. Current concepts of the aetiology, pathogenesis and pathology of bladder cancer. Urological Research 6; 179-182.

Goodman, L.S. en A. Gilman, 1975. The pharmacological basis of therapeutics, 5th ed. Macmillan publ. co., New York.

Gupta, M.N., 1976. Carcinogenic substances CTS Abstracts 11; 257-259.

Haley, Th.J., 1975. Benzidine revisited: a review of the literature and problems associated with the use of benzidine and its congeners. Clin. Tox. 8(1); 13-42.

Health Hazard Alert, 1980. Benzidine-, o-tolidine-, and o-dianisidine-based dyes. DHHS (NIOSH) Publication 81-106.

Henderson, P.Th., 1979. Thioethers in urine als biologische parameter van expositie. T. Soc. Geneesk. 57; 657-663.

Heywood, R., 1981. Target organ toxicity. Toxicology Letters 8; 349-358.

Hicks, R.M., 1983. Effect of promotors on incidence of bladder cancer in experimental animal models. Env. Health Persp. 50; 37-49.

Higginson, J. en C.S. Muir, 1979. Environmental carcinogenesis: Misconceptions and limitations to cancer control. JNCI 63(6); 1291-1298.

Hirono, I., 1981. Natural carcinogenic products of plant origin. CRC Crit. Rev. in Toxicol.; 235-277.

Howe, G.R., J.D. Burch, A.B. Miller, G.M. Cook, J. Esteve, B. Morrison, P. Gordon, L.A. Chambers, G. Fodor en G.M. Winsor, 1980. Tobacco use, occupation, coffee, various nutrients and bladder cancer. J. Natl. Canc. Inst. 64(4); 701-713.

IARC Working Group, 1982. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Supplement 4. IARC monographs Volumes 1 to 29. IARC, Lyon, France, 1982.

Jackson, C.D. en K.P. Baetke, 1976. Causative agents in the induction of bladder cancer. Ann. Clin. Lab. Sci. 6(3); 223-232.

Jain, M., R.W. Morgan and L. Elinson, 1977. Canad. Med. Ass. J. 19(117); 1131-1133. Hair dyes and bladder cancer.

Javadpour, M., 1984. Bladder Cancer. Int. Perspectives in Urology. Nr. 12. Williams and Wilkins, Baltimore/London.

Kakizoe, T., T. Kawachi en M. Okada, 1978. Concanavalin A agglutination of bladder cells of rats treated with bladder carcinogens; a rapid new test to detect bladder carcinogens. Canc. Lett. 5; 285.

Kakizoe, T., T. Kawachi en T. Sugimura, 1979. Agglutination of bladder cells by Concanavalin A during the early phase of treatment of rats with N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine. Cancer Res. 39; 3353-2256.

Kanker, morbiditeit en mortaliteit, CBS, 1978.

Kontogeorgos, I. en J.G. Gow, 1978. Carcinoma of the bladder. Int. J. Urol. and Nephrol. 10(4); 285-292.

Koss, L.G., 1975. Tumors of the urinary bladder. Atlas of tumor pathology series II, Fasc 11. Amer. Reg. of Pathol., Washington DC.

Kristič, 1976. Ultrastruktur der Säugetierzelle. Springer Verlag, Berlin.

Kristič, 1978. Die Gewebe des Menschen und der Säugetiere. Springer Verlag, Berlin.

Kumar, S., P. Wilson, P. Brenchley, G. Taylor en B. Björklund, 1978. Frequent elevation of tissue polypeptide antigen in the sera of workers exposed to bladder carcinogens. Int. J. Cancer 22; 542-545.

Kummer, R. en W.F. Tordoir, 1975. Phenyl-beta naphthylamine (PBNA), another carcinogenic agent? T. Soc. Geneesk. 53; 415-419.

Laan, G. van der, 1978. Beroepen met een verhoogd kankerrisico. T. Soc. Geneesk. 56; 161-163.

Laan, G. van der, en R.L. Zielhuis, 1980. Kanker en beroep. Ned. T. Geneesk. 124(20); 792-800.

Lerch, I., 1980. Risk and fear. New Scientist ; 8-11.

Manz, A., 1976. Harnwegkarzinome bei Beschäftigten der Gasindustrie. Münch. Med. Wschr. 118(3); 65-68,

Maugh, T.H., 1979. Cancer and environment: Higginson speaks out. Sci. 205; 1363-1366.

Maugh, Th.H., 1978. Chemical carcinogens: How dangerous are low doses? Sci. 202; 37-41.

Merletti, F., E. Heseltine, R. Saracci, L. Simonato, H. Vaino, en J. Wilbourn, 1984. Target organs for carcinogenicity of chemicals and industrial exposures in humans: a review of results in the IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Cancer Res. 44(5); 2244-2250.

Miller, C.T., C.I. Neutel, R.C. Nair, L.D. Marrett, J.M. Last en W.E. Collins, 1978. Relative importance of risk factors in bladder carcinogenesis. J. Chron. Dis. 31; 51-56.

Miyata, Y., A. Hagiwara, T. Nakatsuka and G. Murasaki, 1980. Effects of caffeine and saccharin on DNA in the bladder epithelium of rats treated with N-butyl-N-(3-carboxypropyl)nitrosamine. *Chem. Biol. Interact.* 29; 291-302.

Monis, B. en A.R. Eynard, 1980. Incidence of urothelial tumors in rats deficient in essential fatty acids. *J. Natl. Canc. Inst.* 64(1); 73-79.

Morgan, W.K.C., 1979. Industrial carcinogens: the extent of the risk. *Thorax* 34; 1363-1366.

Morrison, A.S., 1979. Public Health value of using epidemiologic information to identify high-risks groups for bladder cancer screening. *Semin. Oncol.* 6(2); 184-188.

Morrison, R., 1978. Cancer of the urinary bladder - epidemiology and aetiology. *Urol. Res.* 6; 183-184.

Nationale MAC-lijst, 1985. Arbeidsinspectie P 145.

Newhouse, M.L., 1978. Mortality study of bleachers and dyers. *Ann. Occup. Hyg.* 21; 293-296.

Pamakcu, A.M., S. Yalçiner, J.F. Hatcher en G.T. Bryan, 1980. Quercetin, a rat intestinal and bladder carcinogen in Bracken Fern (*Pteridium aquilinum*). *Canc. Res.* 40; 250-252.

Parkes, H.G., 1979. The identification and control of occupational bladder cancer. *IARC Sci. Publ.* 75; 47-57.

Parkes, H.G., 1975. Occupational Bladder Cancer. *The Practitioner* 214; 80-86.

Pater, A. en F. de Waard, 1979. Incidentie van kanker in Rotterdam, Den Haag en Friesland. *T. Soc. Geneesk.* 57; 244-251.

Porter, K.R. en M.A. Bonneville, 1966. Fine structure of cells and tissues. Lea and Febiger, Philadelphia.

Raalte, H.G.S. van, 1979. Welk deel van de totale kankersterfte komt op rekening van het beroep? T. Soc. Geneesk. 57; 398-401.

Raalte, H.G.S. van, G. van der Laan, R.L. Zielhuis, 1980. Kanker en beroep, ibidem 124(29); 1217-1218.

Saffiotti, U. en J.K. Wagoner ed., 1976. Occupational carcinogenesis. Annals of the New York academy of sciences 271.

Schubert, G.E. en M. Steinert, 1978. Das Harnblasenkarzinom im Biopsiegut der vergangenen 50 Jahre. Änderungen der Häufigkeit, der Alters- und Geschlechtsverteilung. Gfr-Urologe Ausg. 17(6); 361-366.

Scott, T.S. en M.H.C. Williams, 1957. The control of industrial bladder tumours. Brit. J. Ind. Med. 14; 150-163.

Scott, T.S. en A. Munn, 1976. Bladder cancer CTS Abstracts 11; 187-190.

Searle, Ch.E., 1976. Chemical carcinogens. ACS-Monograph 173, Washington DC.

Slaga, T.R., 1983. Overview of tumor promotion in animals. Env. Health Persp. 50; 3-14.

Slooten, E.A. van, 1963. Blaascarcinoom. Ned. T. Geneesk. 107(40); 1803-1810.

Smith, H.A., T.C. Jones and R.D. Hunt, 1974. Veterinary Pathology. Lea and Febiger, Philadelphia.

Somerville, S.M., J.M. Davies, W.F. Hendry en G. Williams, 1980. Bladder cancer as a prescribed industrial disease. Brit. Med. J. 280(2617); 867.

Statistisch zakboek, 1978.

Steinborn, J., 1984. Chemische Induktion des Blasenkarzinoms. Abl. Arbeitsmed. 34; 258-263.

Stellman, J.M. en D. Hoffman, 1977. Occupational bladder cancer. *Lancet* ii; 563-564.

Stevens, R.G. en S.H. Moolgavkar, 1979. Estimation of relative risk from vital data: Smoking and cancers of the lung and bladder. *J. Natl. Cancer Inst.* 63(6); 1351-1357.

Sumi, Y., I. Hirono, S. Hosaka, I. Heno en M. Miyakawa, 1981. Tumor induction in germ-free rats fed Bracken (*Pteridium aquilinum*). *Canc. Res.* 41; 250-252.

Tola, S., M. Tenho, M.L. Korkala, E. Järvinen, 1980. Cancer of the urinary bladder in Finland. *Int. Arch. Occup. Environm. Hlth.* 46; 43-51.

U.S. Dept. of Labor, 1974. Occupational safety and health. part 910: Occupational safety and health standard. *Federal Register* 39(20); 3756-3759.

Veys, C.A., 1974. Bladder tumours and occupation: a coroner's notification scheme. *Brit. J. Ind. Med.* 31; 65-71.

Viadana, E., I.D.J. Bross en L. Houten, 1976. Cancer experience of men exposed to inhalation of chemicals or to combustion products. *J. Occup. Med.* 18(12); 787-792.

Voogt, H.J. de, P. Rathert en M.E. Beyer-Boon, 1977. *Urinary Cytology. Phase Contrast Microscopy and analysis of stained smears.* Springer und Verlag, Berlin, New York.

Voogt, H.J. de, 1979. *Urologische Cytologie.* *Ned. T. Geneesk.* 123(13); 530-535.

Werf-Messing, B. van der, 1964. Radiologische behandeling van blaaskanker. *Ned. T. Geneesk.* 108(39); 1852-1856.

Wigle, D.T., 1977. Bladder cancer: possible new high-risk occupation. *Lancet* ii; 83-84.

Wynder, E.L., 1983. Tumor enhancers: underestimated factors in the epidemiology of lifestyle-associated cancers. *Env. Health Persp.* 59; 14-21.

Zavon, M.R., U. Hoegg en E. Bingham, 1973. Benzidine exposure as a cause of bladder tumors. *Arch. Environm. Hlth.* 27; 1-7.

Zollinger, H.U., 1976. *Pathologische anatomie.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

BLAASTUMOREN

Lijst van technische termen

Ames test	Mutageniteitstest met behulp van door Bruce Ames geconstrueerde <i>Salmonella typhimurium</i> bacterie-stammen. Het merendeel der geteste carcinogene stoffen blijkt mutagene activiteit te bezitten. Deze test wordt daarom als screeningsmethode gebruikt. Mutagene metabolieten van zelf niet mutagene stoffen kunnen worden ontdekt na incubatie van de stof met leverextracten.
Aminen	Van ammoniak af te leiden verbindingen door een of meer H-atomen door alifatische of aromatische groepen te vervangen.
Anaplasie	Dedifferentiatie van cellen.
Aromatisch	Van benzeen af te leiden organische verbindingen.
Atypie	Van het normale type afwijkende celvorm.
Basale cellen	Urotheliale cellen waarvan de kern nabij de basale membraan gelegen is.
Basale membraan	Intracellulaire stof tussen dekweefsel en eronder liggend bindweefsel.
Biopsie	Verwijdering van een weefselstukje uit het levende weefsel om een diagnose te kunnen stellen.
Carcinogeen	Kankerverwekkend, in staat een kwaadaardig gezwelgroei op te wekken.
Carcinoma in situ	Tot het slijmvlies beperkt carcinoom
Carcinoom	Kwaadaardige woekering van epitheliale (= dekweefsel) cellen.
Ceiling value	Vastgestelde maximale concentratie van een giftige stof die nimmer mag worden overschreden.
Cystectomie	Operatieve verwijdering van de blaas.

Cystoscoop	Blaasspiegel, buisvormig instrument waarmee via de urinebuis het inwendige van de blaas kan worden geïnspecteerd en waarmee kleine operatieve ingrepen kunnen worden uitgevoerd.
Cytochrom	Een van de oxidatieve fermenten in de ademhalingsketen van cellen.
Cytologisch onderzoek	Microscopisch onderzoek naar celveranderingen, kenmerkend voor bepaalde ziekten.
Cytostatica	Celgroei-remmende stoffen.
Cytotoxiciteit	Giftige werking op bepaalde cellen.
Diagnostiek	Het totaal van middelen om tot vaststelling van de aard van een ziekteproces te komen.
Endoscopie	Visuele inspectie van een lichaamsholte.
Enzym	Eiwit met biokatalytische activiteit.
Epidemiologie	Leer van de verbreiding van ziekten, studie van de relaties van verschillende factoren die frekwentie en verbreiding van ziekten in menselijke populaties bepalen.
Etiologie	Studie van ziekteoorzaken.
Exfoliatief	Met behulp van "afgeschilferde" losse cellen.
Expositie	Blootstelling aan een bepaalde concentratie gedurende een vastgestelde tijd.
Fasecontrast	Microscopische techniek die studie van ongekleurde en nog levende cellen toelaat, gebruikmakend van verschillen in straalbreking van verschillende celbestanddelen.
Fibrasacroom	Bindweefseltumor met vezelige elementen.
Fixeren	Het onoplosbaar maken en conserveren van weefselbestanddelen.
Hyperplasie	Weefseltoename door celvermeerdering.
Incidentie	Het aantal nieuwe gevallen van een ziekte in een populatie (b.v. per 10^5) per tijdseenheid (b.v. per jaar).

Lesie	Beschadiging.
Lumen	Holte.
Macroscopisch	Met het blote oog zichtbaar.
MAC-waarde	Een bestuurlijk vast te stellen Maximale Aanvaarde Concentratie van een gas, damp, nevel of van stof in lucht op de werkplek. Bij de vaststelling ervan wordt zoveel mogelijk als uitgangspunt gehanteerd dat die concentratie bij herhaalde expositie ook gedurende een langere tot zelfs een arbeidsleven omvattende periode - voor zover de huidige kennis reikt - in het algemeen de gezondheid van zowel de werknemers alsook van hun nageslacht niet benadeelt.
Maligne	Kwaadaardig; d.i. zich uitbreidend buiten het weefsel waarin het gezwel ontstaan is.
Metabolisme	Stofwisseling.
Metastase	Uitzaaiing van tumorcellen.
Methemoglobine	Door oxidatie onwerkzaam voor zuurstoftransport geworden rode bloedkleurstof.
Microfilamenten	Dunne draadvormige structuren in de grondsubstantie van een cel, alleen electronenmicroscopisch zichtbaar.
Microscopisch	Slechts onder het microscoop zichtbaar.
Mucosa	Slijmvlies
Neoplastisch	Nieuwvorming betreffend.
Nierbekken	Holte in de nier via welke de urine afgevoerd wordt naar de ureteren.
Nierpapil	Pyramidevormige structuur met afvoerbuizen via welke de urine naar het nierbekken wordt afgevoerd.
Nucleolus	Kernlichaampje.
Overgangsepitheel	De urinewegen bekleedend dekweefsel dat van een samengetrokken toestand in een zeer uitgerekte toestand kan overgaan.
Papilloma	Boomvormig vertakt epitheliaal gezwel dat het lumen ingroeit.

Parabasale cellen	Urotheel cellen waarvan de celkernen tussen de dekcellen en de basale cellen gelegen zijn.
Parenchym	Grondweefsel van grote organen.
Pathogenese	Ontwikkeling van een ziekteproces.
Polyploidie	Toestand waarin het erfelijk materiaal in een cel meervoudig aanwezig is.
Ppm	Parts per million b.v. mg/kg.
Recidive	Het wederom voorkomen van een ziekte.
Salmonella-microsomentest	Synoniem voor Ames test.
Screening	Massaal onderzoek van een bevolking op het voorkomen van een bepaalde ziekte.
Submucosa	Onder het slijmvlies gelegen bindweefsel-laag.
TLV	Threshold limit value, drempelwaarde, ongeveer overeenkomend met MAC-waarde.
Toxisch	Giftig.
Tumor	Gezwel, hier bedoeld door nieuwvorming.
Ulcereren	Zweervormen.
Ureter	Urineleider (voert van nierbekken naar blaas).
Urethra	Urinebuis (voert urine uit de blaas weg).
Urine sediment	Na centrifugeren neergeslagen vormelementen uit de urine.
Urotheel	De urinewegen bekleedend dekweefsel.