

SYNERGY

Gepoolte Analyse von internationalen Fall-Kontroll-Studien zur Untersuchung der Synkanzerogenese von beruflichen Karzinogenen bei der Entwicklung von Lungenkrebs



Beate Pesch, Kurt Straif, Thomas Brüning und die SYNERGY Study Group

Ziel des Projektes SYNERGY ist eine gepoolte statistische Analyse von weltweit durchgeführten Fall-Kontroll-Studien zur Untersuchung der Kombinationswirkungen von beruflichen Karzinogenen bei der Entstehung von Lungenkrebs, auch im Zusammenwirken mit Rauchen. Dabei wird eingehend die Wirkung der Einzelstoffe im Niedrigdosisbereich ermittelt. Zur Erreichung dieses Ziels sind drei wissenschaftliche Arbeitspakete aufgestellt worden: Erstens wurde die epidemiologische Datenbasis der eingeschlossenen Studien mit einheitlich klassifizierten Berufs- und Branchenangaben aufgestellt. Zweitens wurde auf Grundlage der derzeit besten verfügbaren Expositionsinformationen und einer expertengestützten Bewertung der historischen Belastungen eine Expositionsdatenbank und eine projektspezifische Job-Expositionsmatrix entwickelt. Als drittes Arbeitspaket wurde die statistische Analyse der Kombinationswirkungen von Gefahrstoffen (einschließlich Rauchen) auf der Grundlage der erarbeiteten Datenbanken durchgeführt.

Das internationale Verbundprojekt SYNERGY diente erstmalig der Zusammenführung von 16 epidemiologischen Studien mit umfangreichen Messdaten zu Asbest, Quarzfeinstaub, polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK), Nickel, Chrom und hexavalentem Chrom (Cr(VI)) zur Untersuchung ihrer Wirkung bei der Entstehung von Lungenkrebs.

SYNERGY als Forschungsplattform für Beruf und Lungenkrebs

Mit detaillierten Daten zur Berufs- und Rauchbiographie von 19.370 Lungenkrebsfällen und 23.674 Kontrollen aus 16 Studien aus Europa, Kanada, China und Neuseeland konnte mit dem Projekt SYNERGY die weltweit größte Forschungsplattform zu Beruf und Lungenkrebs nachhaltig aufgestellt werden. Etwa 360.000 personengetragene und stationäre Messdaten wurden anhand eines detaillierten Protokolls zur Datenstruktur in eine Expositionsdatenbank überführt (Peters et al. 2011a). Nationale Klassifikationen der

Berufe und Branchen wurde in internationale Schlüsselsysteme überführt. Mit den personengetragenen Messdaten wurde eine Job-Expositionsmatrix (JEM) entwickelt, um die durchschnittliche Exposition am Arbeitsplatz in einer Vielzahl von Berufen zu berechnen (Peters et al. 2016).

Als Grundlage der Untersuchung von quantitativen Dosis-Effekt-Beziehungen und von Kombinationswirkungen bei der Entstehung von Lungenkrebs wurden somit drei umfangreiche Datenbanken aufgestellt:

- EpiSYN (Zusammenstellung der epidemiologischen Studien)
- ExpoSYN (Zusammenstellung der Messdaten für die ausgewählten Gefahrstoffe) und
- SYN-JEM (Job-Expositionsmatrix zur Ermittlung der durchschnittlichen beruflichen Exposition)

Risikoschätzung für eine Vielzahl von Berufen

Zusätzlich zu den ausgewählten Gefahrstoffen wurde das Lungenkrebsrisiko für berufliche Exposition gegenüber Dieselmotoremissionen, organischen Stäuben und eine Vielzahl von gewerblichen Berufen wie Bauarbeiter, Friseur und Köche ermittelt (Bigert et al. 2015; Consonni et al. 2015; Olsson et al. 2011; Olsson et al. 2013; Peters et al. 2012). Unter Federführung des IPA wurden Analysen für Schweißer, Feuerwehrleute, Bergarbeiter, Bäcker und den beruflichen sozialen Status durchgeführt (Behrens et al. 2013; Behrens et al. 2016; Bigert et al. 2016; Kendzia et al. 2013; Taeger et al. 2015).

Im März 2017 wurde Schweißrauch von der Internationalen Krebsagentur als krebserzeugend für den Menschen eingestuft (IARC-Gruppe 1). Die im Rahmen von SYNERGY durchgeführte Risikoschätzung mit einer großen Zahl von Schweißern wurde bei dieser Einstufung berücksichtigt. Bislang wurden bei beruflich bedingtem Lungenkrebs von Schweißern im BK-Recht nur die Expositionen gegenüber Cr(VI) und Ni berücksichtigt. Die Exposition gegenüber Schweißrauch und die gesundheitlichen Auswirkungen sind jedoch weitaus komplexer. Das IPA führt zurzeit Analysen mit Zusatzdaten aus SYNERGY-Studien durch, die durch Einsatz von Zusatzfragebögen eine Abschätzung des Lungenkrebsrisikos nach Schweißverfahren ermöglichen.

Ermittlung der quantitativen Dosis-Effekt-Beziehungen von krebserzeugenden Gefahrstoffen insbesondere im Niedrigdosisbereich

Grenzwerte für krebserzeugende Gefahrstoffe werden derzeit risikobasiert abgeleitet und liegen heute aus Gründen der Prävention im Niedrigdosisbereich. Da das Krebsrisiko von Gefahrstoffen vorwiegend in industriebasierten Kohorten mit historisch hohen Belastungen untersucht wurde, sind belastbare Aussagen für den Niedrigdosisbereich aus diesen Studien nur schwer zu erzielen. Insbesondere sind in solchen Kohorten meist nur wenige Fälle mit Lungenkrebs aufgetreten. Zudem war oft eine Rauchadjustierung aufgrund fehlender Daten zum Rauchverhalten nicht möglich. Vor diesem Hintergrund wurde eine gepoolte Analyse von Fall-Kontroll-Studien mit einer sehr großen Fallzahl durchgeführt. In SYNERGY liegen für alle Studienteilnehmer detaillierte Rauchdaten vor, um eine entsprechende Rauchadjustierung der beruflichen Krebsrisiken durchführen zu können.

In der Regel fehlen in den meisten epidemiologischen Studien jedoch individuelle Messdaten für die Studienteilnehmer, so dass mit dem Prinzip einer JEM durchschnittliche berufliche Belastungen für einzelne Berufe oder Tätigkeiten aus Expertenschätzungen oder Sekundärdaten (z.B. Messexpositionsdatenbanken) hergeleitet werden müssen. Eine große Zahl von Messdaten aus Sekundärdatenbanken wie MEGA am Institut für Arbeitsschutz der DGUV (IFA) oder COLCHIC in Frankreich am Institut National de Recherche et de Sécurité wurde hier erstmalig für wissenschaftliche Zwecke zur Risikoschätzung für Lungenkrebs in der Datenbank ExpoSYN zusammengeführt.

In der SYN-JEM wurden diese Messdaten aus ExpoSYN mit aufwändigen statistischen Verfahren aufbereitet, um messtechnische Faktoren, Kalenderjahr und Region bei der Abschätzung der Exposition zu berücksichtigen. Die Messdaten wurden dann mit den Berufsbiographien der epidemiologischen Datenbank EpiSYN verknüpft, um die lebenslange (kumulative) Exposition zu berechnen.

Das Verfahren zur Berechnung der kumulativen Exposition der Fälle und Kontrollen wurde für die ausgewählten Gefahrstoffe eingehend beschrieben. Am Beispiel von Quarzfeinstaub wurden verschiedene Modellspezifikationen zur Berechnung der Exposition mit Sensitivitätsanalysen überprüft (Peters et al. 2011b; Peters et al. 2013). In SYNERGY wurden die kumulativen Belastungen gegenüber den Gefahrstoffen, wie in epidemiologischen Studien üblich, als Jahresdurchschnittliche Exposition (mit dem geometrischen Mittelwert) unter Verknüpfung mit der Dauer der Exposition ermittelt. Dieses Vorgehen unterscheidet sich zum Beispiel von der Berechnung der Faserjahre im Rahmen von Berufskrankheitenfeststellungsverfahren, in dem im Sinne eines worst-case-Szenarios das 90. Perzentil der Verteilung der Faserkonzentrationen nach BK-Report 1/2013 zugrunde gelegt wird.

Wissenschaftliche Erkenntnisse zur Dosis-Effekt-Beziehung für Asbest und Lungenkrebs liegen bislang vor allem für Berufe mit einer hohen Exposition am Arbeitsplatz vor, beispielsweise bei der Herstellung und Verarbeitung von Asbestzement und Asbesttextilien. Weiterhin gibt es nur wenige Studien mit verlässlichen Risikoschätzungen zum Zusammenwirken von Asbest mit dem Rauchen für Lungenkrebs. Im Rahmen des Projektes SYNERGY wurde deshalb eine eingehende Analyse des asbestbedingten Lungenkrebsrisikos im Niedrigdosisbereich und im Zusammenwirken mit Rauchen vorgenommen. Die Ergebnisse wurden im März 2017 in der Fachzeitschrift *Epidemiology* publiziert (Olsson et al. 2017). Das Lungenkrebsrisiko war bei Männern bereits ab 0,5 Faserjahren auf etwa das 1,25fache erhöht.

Kombinationswirkung ausgewählter Kanzerogene

Grundsätzlich ist es eine große wissenschaftliche Herausforderung, das Zusammenwirken der Gefahrstoffe mit relativ geringen beruflich bedingten Lungenkrebsrisiken im Niedrigdosisbereich statistisch zuverlässig mit Messdaten zu ermitteln. Dies wurde auf einem SYNERGY-Symposium auf der internationalen Tagung EPICOH im August 2017 in Edinburgh eingehend diskutiert.

Weiterhin stellt sich in epidemiologischen Studien die Ermittlung der Interaktion mit dem Rauchen als stärksten Risikofaktor für Lungenkrebs als schwierig dar. In vielen industriebasierten Studien fehlen belastbare Daten zum Rauchverhalten. Auch war die Zahl der Nieraucher bei männlichen Lungenkrebsfällen in vielen Studien zu gering für eine gesonderte Risikoschätzung beruflicher Faktoren in dieser Fallgruppe. In SYNERGY wurden Daten von 8.522 Nierauchern erfasst (7.153 Kontrollen und 1.369 Lungenkrebsfälle).

Das Zusammenwirken von Rauchen und Asbest wurde weiterhin für niemals/jemals geraucht in Kombination mit niemals/jemals asbestexponiert ermittelt. Männliche Raucher ohne Asbestexposition hatten ein Odds Ratio von 9,23 (95% Konfidenzintervall 8,13-10,5), das im Falle einer Asbestexposition auf 11,9 (95% (KI) 10,5-13,3) anstieg. Bei Männern war das Zusammenwirken von Asbest und Rauchen überadditiv.

Aufgrund des starken Einflusses von Rauchen ist es oft schwierig, das Krebsrisiko für Gefahrstoffe ausreichend zuverlässig nach Rauchen zu adjustieren. Männer mit einem Tabakkonsum von 60 und mehr Packungsjahren hatten in SYNERGY ein etwa 100fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms oder kleinzelligen Lungenkrebses im Vergleich zu Nierauchern (Pesch et al. 2012). Auch gaben nur rund zwei bis drei Prozent der Männer mit Lungenkrebs in SYNERGY an, nie geraucht zu haben. Aufgrund der großen Zahl von Fällen und Kontrollen in SYNERGY konnte hier erstmalig das Lungenkrebsrisiko für verschiedene Berufe und Gefahrstoffexpositionen auch für Nieraucher eingehender berechnet werden. So zeigten männliche Nieraucher bei einer kumulativen Asbestfaserdosis von mehr als 1,2 Faserjahren ein Odds Ratio von 1,51 (95% KI 1,16-1,97) im Vergleich zu Nierauchern ohne Asbestexposition.

Eine große Herausforderung für die epidemiologische Analyse stellen Gefahrstoffe dar, die kombiniert am Arbeitsplatz auftreten („Mischexpositionen“). Große Schwierigkeiten ergeben sich insbesondere aus der engen Korrelation einiger Gefahrstoffe in Stoffgemischen. So sind Chrom und Nickel in Schweißrauch hoch korreliert und ebenso hexavalentes Chrom und Nickel bei der Verwendung von

hochlegierten Werkstoffen. Auch aufgrund der oft niedrigen Expositionen erreichten viele personengetragene Messwerte von Benzo[a]pyren, Cr(VI) und anderen Gefahrstoffen nicht die analytische Nachweisgrenze und erfordern neue statistische Verfahren. So wurden Imputationsverfahren eingesetzt, um Werte unterhalb der Nachweisgrenze anhand der Datenverteilung der messbaren Konzentrationen abzuschätzen (Lotz et al. 2013). Derzeit laufen noch weitere Auswertungen zu den Kombinationswirkungen zu PAK, Quarz, Chrom und Nickel am Institute for Risk Assessment Sciences in Utrecht. Weiterhin führt das IPA zurzeit eine Zusatzauswertung für Schweißer durch, bei der zusätzlich zu Cr(VI) und Ni noch weitere umfangreiche Messdaten zum Schweißrauch berücksichtigt werden.

Fazit

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass mit in SYNERGY entwickelten Datenbanken erfolgreich die bisher größte Datenbasis zur Erforschung von Beruf und Lungenkrebs aufgebaut werden konnte. Die Risikoschätzungen für eine Vielzahl von Berufen liefern verlässliche Angaben durch die großen Fallzahlen und eingehende Rauchadjustierung. So tragen diese Untersuchungen wesentlich zur Neubewertung des Krebsrisikos in diesen Berufen bei. Die bislang erzielten Risikoschätzungen für die ausgewählten Gefahrstoffe liefern wichtige Erkenntnisse für den Niedrigdosisbereich und deren Zusammenwirken, insbesondere auch mit dem Rauchen.

Die Autoren:
Prof. Dr. Thomas Brüning, PD Dr. Beate Pesch
 IPA

PD Dr. Kurt Straif
 International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon



SYNERGY study group

Koordinatoren

International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, FR

- K. Straif, A. Olsson, J. Schüz

Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS), Utrecht, NL

- H. Kromhout, S. Peters, R. Vermeulen

Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der DGUV (IPA), Bochum, D

- T. Brüning, B. Pesch, B. Kendzia, T. Behrens

Beteiligte Institutionen

Leibniz Institute for Prevention research and Epidemiology (BIPS), Bremen, D

- W. Ahrens, H. Pohlbeln

Institut für Epidemiologie, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Neuherberg, D

- H.E. Wichmann, I. Brüske

Institute for Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, University of Duisburg-Essen, D

- K.-H. Jöckel

Unité Mixte de Recherche Epidemiologique et de Surveillance Transport Travail Environnement (UMRESTTE), Université Claude Bernard, Lyon, FR

- J. Fevotte

Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), FR

- I. Stücker

Institut National de Recherche et de Sécurité, Nancy (INRS), FR

- R. Vincent, B. Savary

Roy Castle Lung Cancer Research Programme, University of Liverpool Cancer Research Centre, Liverpool, UK

- J.K. Field

Imperial College London, UK

- D. Hastie

Dipartimento di Scienza e Alta Tecnologia, Università degli Studi dell'Insubria, Como, IT

- A. Cattaneo

Epidemiology Unit, Fondazione IRCCS Ca' Granda—Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, IT

- D. Consonni

Department of Epidemiology, ASL RomaE, Rome, IT

- F. Forastiere

Epidemiology Unit Istituto Dermatologico dell'Immacolata, IDI-IRCCS-FLMM, Rome, IT

- C. Fortes

Cancer Epidemiology Unit, CPO Piemonte and University of Turin, IT

- F. Merletti, L. Richiardi

Department of Environmental Medicine and Public Health, University of Padova, IT

- L. Simonato

The National Institute for Public Health and Environmental Protection, Bilthoven, NL

- B. Bueno de Mesquita

The M Skłodowska-Curie Cancer Center and Institute of Oncology, Warsaw, PL

- J. Lissowska

The Nofer Institute of Occupational Medicine, Lodz, PL

- N. Szeszenia-Dabrowska

National Institute of Public Health, Bucharest, RO

- R. Dumitru

The Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, S

- P. Gustavsson, C. Bigert

Regional Authority of Public Health, Banska Bystrica, SK

- E. Fabianova

Institute of Hygiene and Epidemiology, Charles University, Prague, CZ

- V. Bencko

Masaryk Memorial Cancer Institute and Medical Faculty of Masaryk University, Brno, CZ

- L. Foretova

Faculty of Medicine, Palacky University, Olomouc, CZ

- V. Janout

National Centre for Public Health, Budapest, H

- P. Rudnai

Institute of Carcinogenesis, Cancer Research Centre, Moscow, RUS

- D. Zaridze

Occupational Cancer Research Centre, Cancer Care Ontario, Toronto, CDN

- M.-E. Parent

The Tisch Cancer Institute and Institute for Translational Epidemiology, New York, USA

- P. Boffetta

National Cancer Institute, Bethesda, USA

- M. T. Landi, N. Caporaso

School of Public Health and Primary Care, Hong Kong

- Lap Ah Tse

Massey University, Wellington, NZ

- A. t'Mannetje, N. Pearce

Literatur

01. Behrens T, Gross I, Siemiatycki J, Conway DI, Olsson A, Stucker I, Guida F, Jockel KH, Pohlabein H, Ahrens W, Bruske I, Wichmann HE, Gustavsson P, Consonni D, Merletti F, Richiardi L, Simonato L, Fortes C, Parent ME, McLaughlin J, Demers P, Landi MT, Caporaso N, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Lissowska J, Fabianova E, Tardon A, Field JK, Dumitru RS, Bencko V, Foretova L, Janout V, Kromhout H, Vermeulen R, Boffetta P, Straif K, Schuz J, Hovanec J, Kendzia B, Pesch B, Brüning T. Occupational prestige, social mobility and the association with lung cancer in men. *BMC Cancer* 2016; 16: 395
02. Behrens T, Kendzia B, Treppmann T, Olsson A, Jöckel KH, Gustavsson P, Pohlabein H, Ahrens W, Brüske I, Wichmann HE, Merletti F, Mirabelli D, Richiardi L, Simonato L, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Lissowska J, Fabianova E, Tardon A, Field J, Stanescu DR, Bencko V, Foretova L, Janout V, Siemiatycki J, Parent ME, McLaughlin J, Demers P, Landi MT, Caporaso N, Kromhout H, Vermeulen R, Peters S, Benhamou S, Stucker I, Guida F, Consonni D, Bueno-de-Mesquita B, t 'Mannertje A, Pearce N, Tse LA, Yu IT, Plato N, Boffetta P, Straif K, Schuz J, Pesch B, Brüning T. Lung cancer risk among bakers, pastry cooks and confectionary makers: the SYNERGY study. *Occup Environ Med* 2013; 70: 810-814
03. Bigert C, Gustavsson P, Straif K, Pesch B, Brüning T, Kendzia B, Schüz J, Stucker I, Guida F, Brüske I, Wichmann HE, Pesatori AC, Landi MT, Caporaso N, Tse LA, Yu IT, Siemiatycki J, Pintos J, Merletti F, Mirabelli D, Simonato L, Jockel KH, Ahrens W, Pohlabein H, Tardon A, Zaridze D, Field J, t MA, Pearce N, McLaughlin J, Demers P, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Rudnai P, Fabianova E, Dumitru RS, Bencko V, Foretova L, Janout V, Boffetta P, Forastiere F, Bueno-de-Mesquita B, Peters S, Vermeulen R, Kromhout H, Olsson AC. Lung cancer risk among cooks when accounting for tobacco smoking: a pooled analysis of case-control studies from Europe, Canada, New Zealand, and China. *J Occup Environ Med* 2015; 57: 202-209
04. Bigert C, Gustavsson P, Straif K, Taeger D, Pesch B, Kendzia B, Schüz J, Stucker I, Guida F, Bruske I, Wichmann HE, Pesatori AC, Landi MT, Caporaso N, Tse LA, Yu IT, Siemiatycki J, Lavoue J, Richiardi L, Mirabelli D, Simonato L, Jockel KH, Ahrens W, Pohlabein H, Tardon A, Zaridze D, Field JK, t MA, Pearce N, McLaughlin J, Demers P, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Rudnai P, Fabianova E, Stanescu DR, Bencko V, Foretova L, Janout V, Boffetta P, Peters S, Vermeulen R, Kromhout H, Brüning T, Olsson AC. Lung Cancer Among Firefighters: Smoking-Adjusted Risk Estimates in a Pooled Analysis of Case-Control Studies. *J Occup Environ Med* 2016; 58: 1137-1143
05. Consonni D, De MS, Pesatori AC, Bertazzi PA, Olsson AC, Kromhout H, Peters S, Vermeulen RC, Pesch B, Brüning T, Kendzia B, Behrens T, Stucker I, Guida F, Wichmann HE, Brüske I, Landi MT, Caporaso NE, Gustavsson P, Plato N, Tse LA, Yu IT, Jockel KH, Ahrens W, Pohlabein H, Merletti F, Richiardi L, Simonato L, Forastiere F, Siemiatycki J, Parent ME, Tardon A, Boffetta P, Zaridze D, Chen Y, Field JK, t 'Mannertje A, Pearce N, McLaughlin J, Demers P, Lissowska J, Szeszenia-Dabrowska N, Bencko V, Foretova L, Janout V, Rudnai P, Fabianova E, Stanescu DR, Bueno-de-Mesquita HB, Schüz J, Straif K. Lung cancer risk among bricklayers in a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer* 2015; 136: 360-371
06. Kendzia B, Behrens T, Jöckel KH, Siemiatycki J, Kromhout H, Vermeulen R, Peters S, Van GR, Olsson A, Brüske I, Wichmann HE, Stucker I, Guida F, Tardon A, Merletti F, Mirabelli D, Richiardi L, Pohlabein H, Ahrens W, Landi MT, Caporaso N, Consonni D, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Gustavsson P, Marcus M, Fabianova E, t MA, Pearce N, Tse LA, Yu IT, Rudnai P, Bencko V, Janout V, Mates D, Foretova L, Forastiere F, McLaughlin J, Demers P, Bueno-de-Mesquita B, Boffetta P, Schuz J, Straif K, Pesch B, Brüning T. Welding and lung cancer in a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 1513-1525
07. Lotz A, Kendzia B, Gawrych K, Lehnert M, Brüning T, Pesch B. Statistical Methods for the analysis of left-censored variables. *GMS Med Inform Biom Epidemiol* 2013; 9: Doc05
08. Olsson AC, Gustavsson P, Kromhout H, Peters S, Vermeulen R, Brüske I, Pesch B, Siemiatycki J, Pintos J, Brüning T, Cassidy A, Wichmann HE, Consonni D, Landi MT, Caporaso N, Plato N, Merletti F, Mirabelli D, Richiardi L, Jockel KH, Ahrens W, Pohlabein H, Lissowska J, Szeszenia-Dabrowska N, Zaridze D, Stucker I, Benhamou S, Bencko V, Foretova L, Janout V, Rudnai P, Fabianova E, Dumitru RS, Gross IM, Kendzia B, Forastiere F, Bueno-de-Mesquita B, Brennan P, Boffetta P, Straif K. Exposure to diesel motor exhaust and lung cancer risk in a pooled analysis from case-control studies in Europe and Canada. 2017; *Am J Respir Crit Care Med* 183: 941-948

09. Olsson AC, Vermeulen R, Schuz J, Kromhout H, Pesch B, Peters S, Behrens T, Portengen L, Mirabelli D, Gustavsson P, Kendzia B, Almansa J, Luzon V, Vlaanderen J, Stucker I, Guida F, Consonni D, Caporaso N, Landi MT, Field J, Brüske I, Wichmann HE, Siemiatycki J, Parent ME, Richiardi L, Merletti F, Jockel KH, Ahrens W, Pohlabeln H, Plato N, Tardon A, Zaridze D, McLaughlin J, Demers P, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Rudnai P, Fabianova E, Stanescu DR, Bencko V, Foretova L, Janout V, Boffetta P, Bueno-de-Mesquita B, Forastiere F, Brüning T, Straif K. Exposure-Response Analyses of Asbestos and Lung Cancer Subtypes in a Pooled Analysis of Case-Control Studies. *Epidemiology* 2017; 28: 288-299
10. Olsson AC, Xu Y, Schuz J, Vlaanderen J, Kromhout H, Vermeulen R, Peters S, Stucker I, Guida F, Bruske I, Wichmann HE, Consonni D, Landi MT, Caporaso N, Tse LA, Yu IT, Siemiatycki J, Richardson L, Mirabelli D, Richiardi L, Simonato L, Gustavsson P, Plato N, Jockel KH, Ahrens W, Pohlabeln H, Tardon A, Zaridze D, Marcus MW, ,t MA, Pearce N, McLaughlin J, Demers P, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Rudnai P, Fabianova E, Dumitru RS, Bencko V, Foretova L, Janout V, Boffetta P, Fortes C, Bueno-de-Mesquita B, Kendzia B, Behrens T, Pesch B, Brüning T, Straif K. Lung cancer risk among hairdressers: a pooled analysis of case-control studies conducted between 1985 and 2010. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 1355-1365
11. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jöckel KH, Johnen G, Pohlabeln H, Olsson A, Ahrens W, Gross IM, Bruske I, Wichmann HE, Merletti F, Richiardi L, Simonato L, Fortes C, Siemiatycki J, Parent ME, Consonni D, Landi MT, Caporaso N, Zaridze D, Cassidy A, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Lissowska J, Stucker I, Fabianova E, Dumitru RS, Bencko V, Foretova L, Janout V, Rudin CM, Brennan P, Boffetta P, Straif K, Brüning T. Cigarette smoking and lung cancer--relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer* 2012; 131: 1210-1219
12. Peters S, Kromhout H, Olsson AC, Wichmann HE, Brüske I, Consonni D, Landi MT, Caporaso N, Siemiatycki J, Richiardi L, Mirabelli D, Simonato L, Gustavsson P, Plato N, Jöckel KH, Ahrens W, Pohlabeln H, Boffetta P, Brennan P, Zaridze D, Cassidy A, Lissowska J, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Fabianova E, Forastiere F, Bencko V, Foretova L, Janout V, Stucker I, Dumitru RS, Benhamou S, Bueno-de-Mesquita B, Kendzia B, Pesch B, Straif K, Brüning T, Vermeulen R. Occupational exposure to organic dust increases lung cancer risk in the general population. *Thorax* 2012; 67: 111-116
13. Peters S, Kromhout H, Portengen L, Olsson A, Kendzia B, Vincent R, Savary B, Lavoue J, Cavallo D, Cattaneo A, Mirabelli D, Plato N, Fevotte J, Pesch B, Brüning T, Straif K, Vermeulen R. Sensitivity analyses of exposure estimates from a quantitative job-exposure matrix (SYN-JEM) for use in community-based studies. *Ann Occup Hyg* 2013; 57: 98-106
14. Peters S, Vermeulen R, Olsson A, Van GR, Kendzia B, Vincent R, Savary B, Williams N, Woldbaek T, Lavoue J, Cavallo D, Cattaneo A, Mirabelli D, Plato N, Dahmann D, Fevotte J, Pesch B, Brüning T, Straif K, Kromhout H. Development of an Exposure Measurement Database on Five Lung Carcinogens (ExpoSYN) for Quantitative Retrospective Occupational Exposure Assessment. *Ann Occup Hyg* 2011a; 56: 70-79
15. Peters S, Vermeulen R, Portengen L, Olsson A, Kendzia B, Vincent R, Savary B, Lavoue J, Cavallo D, Cattaneo A, Mirabelli D, Plato N, Fevotte J, Pesch B, Brüning T, Straif K, Kromhout H. Modelling of occupational respirable crystalline silica exposure for quantitative exposure assessment in community-based case-control studies. *J Environ Monit* 2011b 13: 3262-3268
16. Peters S, Vermeulen R, Portengen L, Olsson A, Kendzia B, Vincent R, Savary B, Lavoue J, Cavallo D, Cattaneo A, Mirabelli D, Plato N, Fevotte J, Pesch B, Brüning T, Straif K, Kromhout H. SYN-JEM: A Quantitative Job-Exposure Matrix for Five Lung Carcinogens. *Ann Occup Hyg* 2016; 60: 795-811
17. Taeger D, Pesch B, Kendzia B, Behrens T, Jöckel KH, Dahmann D, Siemiatycki J, Kromhout H, Vermeulen R, Peters S, Olsson A, Brüske I, Wichmann HE, Stucker I, Guida F, Tardon A, Merletti F, Mirabelli D, Richiardi L, Pohlabeln H, Ahrens W, Landi MT, Caporaso N, Pesatori AC, Mukeriya A, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Gustavsson P, Field J, Marcus MW, Fabianova E, ,t MA, Pearce N, Rudnai P, Bencko V, Janout V, Dumitru RS, Foretova L, Forastiere F, McLaughlin J, Paul Demers PD, Bueno-de-Mesquita B, Schüz J, Straif K, Brüning T. Lung cancer among coal miners, ore miners and quarrymen: smoking-adjusted risk estimates from the synergy pooled analysis of case-control studies. *Scand J Work Environ Health* 2015; 41: 467-477