

Aus dem Bereich der Medizinischen Biometrie, Epidemiologie und Medizinischen Informatik
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil
Klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Metaanalyse zur genetischen Prädisposition beim Urothelkarzinom anhand von Polymorphismen

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin an der Medizinischen Fakultät der
Universität des Saarlandes**

2017

Vorgelegt von

Lena Wildenberg,

geboren am 14.09.1992 in Homburg

Tag der Promotion:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. M.D. Menger

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. S. Wagenpfeil

2. Berichterstatter:

Inhaltsverzeichnis

1. Inhaltsverzeichnis	3
2. Zusammenfassung	5
3. Aktueller Kenntnisstand zum Urothelkarzinom.....	7
3.1. Pathophysiologie des Urothelkarzinoms	7
3.2. Symptomatik.....	8
3.3. Diagnostik.....	8
3.4. Therapie	11
3.4.1.Lokal begrenzter Tumor.....	11
3.4.2.Lokal fortgeschrittener Tumor	12
3.4.3.Fernmetastasierter Tumor	13
3.5. Prognose	14
4. Gene und deren Polymorphismen	15
4.1. TACC3.....	15
4.2. MTR	15
4.3. UGT1A10	16
4.4. TP63.....	17
4.5. P53.....	18
4.6. ERCC2 / XPD	18
5. Metaanalyse: Material und Methodik	20
5.1. Arbeitshypothese und Fragestellung.....	20
5.2. Datensuche	20
5.3. Statistische Auswertung.....	22
6. Metaanalyse: Ergebnisse	24
6.1. TACC3 C/T Polymorphismus.....	24
6.2. MTR A2756G Polymorphismus.....	29
6.3. UGT1A A/C Polymorphismus	34
6.4. TP63 A/G Polymorphismus.....	40

6.5. P53 G72C Polymorphismus.....	50
6.6. XPD A751C Polymorphismus	64
7. Diskussion	80
7.1. TACC3.....	80
7.2. MTR	81
7.3. UGT1A	82
7.4. TP63.....	83
7.5. P53.....	85
7.6. ERCC2 / XPD	88
7.7. Schlusswort	91
8. Ausblick.....	92
9. Literaturverzeichnis	93
10. Abkürzungsverzeichnis.....	104
11. Danksagung	105

Zusammenfassung

Das Urothelkarzinom gehört zu den häufigeren Krebserkrankungen, sowohl beim Mann als auch bei der Frau, denn jedes Jahr erkranken in Deutschland ca. 22.000 Männer und 7.000 Frauen neu daran. Dies ist mit ein Grund, warum das Urothelkarzinom von vielen Arbeitsgruppen erforscht wird und es im allgemeinen Interesse steht, ob und wie stark bestimmte genetische Veränderungen, wie die hier untersuchten Single-Nucleotid-Polymorphismen, ein erhöhtes Erkrankungsrisiko tragen [1] [2].

Die Gene TACC3, TP63, p53 und ERCC2 haben verschiedenste Funktionen in der Zellteilung, -differenzierung, als Transkriptionsfaktor, in der Apoptose, im Zellzyklusarrest, sowie als Helikase bei der Transkription und Reparatur der DNA. Sie zählen somit zu ganz zentralen Elementen, die je nach Zustand sowohl Krebs entstehen lassen können als auch davor schützen sollen [3] [4] [5] [6]. Die beiden Gene MTR und UGT1A hingegen haben ihrer Funktion im Vitamin-B12-Haushalt und in der Toxinelimination. Auch sie konnten schon zuvor mit Krebserkrankungen assoziiert werden [7] [8]. Zumal die existierenden Studien teilweise zu sehr konträren Ergebnissen gekommen sind, soll hier ein Stück weiter geklärt werden, in wie weit einzelne Polymorphismen der Gene sich auf das Erkrankungsrisiko des Urothelkarzinoms auswirken.

Daher wurde im Rahmen dieser Dissertation eine Metaanalyse durchgeführt, die die SNP TACC3 C/T rs798766, MTR A2756G rs1805087, UGT1A10 A/C rs11892031, TP63 A/G rs710521, p53 G72C rs1042522 und XPD A751C rs13181 mit all ihren bisher dazu erschienen Studien auf ihren Zusammenhang mit dem Urothelkarzinom untersucht. Dabei wurden 81 Studien aus der Datenbank von PubMed eingeschlossen, aus denen die Daten von 28.400 Patienten und 36.200 Kontrollpersonen extrahiert wurden. Zu jeder Analyse, egal ob Gesamtanalyse der bestehenden Arbeiten, der Sensitivitätsanalyse oder der verschiedener Subgruppen, wurden eine Odds Ratio sowie ein 95%-Konfidenzintervall und der dazugehörige p-Wert ermittelt.

Die Ergebnisse der Arbeit zeigen, dass der Polymorphismus UGT1A A/C rezessiv (AA vs. CC+AC) sowie TP63 A/G rezessiv (AA vs. GG+AG) statistisch signifikant sind, d.h. das Wildtyp- und gleichzeitig das Risikoallel Adenin rezessiv vererbt, stellt in den beiden Polymorphismen ein nachgewiesener Risikofaktor dar. Bei dem p53 G72C Polymorphismus konnte in der asiatischen Subgruppe im dominanten als auch im rezessiven Modell die statistische Signifikanz erzielt werden. Das C-Allel erhöht somit das Risiko in Asien am Urothelkarzinom zu erkranken. Die kaukasische Subgruppe konnte zwar keine statistische Signifikanz vorweisen, allerdings zeigt deren konträre Tendenz der Werte, dass hier das C-Allel wohlmöglich vor einer Urothelkrebserkrankung schützen könnte. Leider können die

statistisch signifikanten Werte des MTR A2756G Polymorphismus nur mit Vorsicht begutachtet werden, da sie einer statistisch nachgewiesene Publikationsbias unterliegen.

English Summary

The urothelial carcinoma belongs to the more common cancer types in men and women. Every year about 22,000 men and 7,000 women in Germany get diagnosed with this type of cancer. That's the reason why many science laboratories focus on this issue and test the hypothesis, whether special genetic changes like SNPs are associated with an increased risk of cancer [1] [2].

The genes TACC3, TP63, p53 and ERCC2 have different functions in cell divisions and differentiations, as a transcription factor, in apoptosis, in cell cycle arrest as well as a helicase in transcription and repair of DNA. Thus, they belong to central structures, which are well known in their ability to either enable or inhibit cancer growth, depending on their genetic state [3] [4] [5] [6]. The genes MTR and UGT1A are involved in the Vitamin-B12 metabolism and the elimination of toxins. Former studies about those genes found a correlation with this kind of cancer before [7] [8]. The influence of specific SNPs concerning the risk to develop urothelial carcinoma is subject of this work. Existing studies have come to contradictory conclusions.

Therefore, this dissertation contains a meta-analysis to find a correlation between the SNP TACC3 C/T rs798766, MTR A2756G rs1805087, UGT1A10 A/C rs11892031, TP63 A/G rs710521, p53 G72C rs1042522 and XPD A751C rs13181 and occurrences of urothelial carcinoma. For this examination the data of 81 studies found on database PubMed have been used to analyze 28,400 patients and 36,200 controls. All analyses, the overall one, the analysis of sensitivity and several subgroups, determined an Odds Ratios as well as a 95% confidence level and the value of "p".

The results of this work indicate, that the Polymorphism UGT1A A/C recessive (AA vs. CC+AC) and TP63 A/G recessive (AA vs. GG+AG) are statistical significant. The recessively inherited wildtype as well as risk allele Adenine seems to be a risk factor in both polymorphisms. The p53 G72C polymorphism shows statistical significance in the dominant and recessive model concerning the Asian subgroup. According to this conclusion, the allele C increases the risk for Asians to develop an urothelial carcinoma. The analysis of the Caucasian subgroup didn't show a statistical significant result, but implies a contrary tendency, that the C allele could mitigate the chance of illness. Unfortunately there is a proven publication bias of the analysis of the MTR A2756G polymorphism and as a consequence the statistical significant results should be considered carefully.

Aktueller Kenntnisstand zum Urothelkarzinom

In Deutschland erkranken jedes Jahr ca. 22.000 Männer und 7.000 Frauen neu am Urothelkarzinom. Nur selten sind junge Menschen davon betroffen, denn der Harnblasenkrebs ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Das Risiko steigt ab dem 50. Lebensjahr stetig an und ist jährlich für ca. 5.000 Sterbefälle in Deutschland verantwortlich. Das zeigt wie groß die Tragweite dieser Erkrankung reicht und wie wichtig ihre Erforschung sein sollte [1].

Pathophysiologie des Urothelkarzinoms

Das Urothelkarzinom wird im überwiegenden Fall als Urothelkarzinom der Harnblase beschrieben und viel seltener im Nierenbecken, in den Harnleitern oder in der Harnröhre vorgefunden. Obwohl sie eher selten sind, werden sie hier nicht ausgeschlossen. In diesen Organen kann es auch zu anderen Krebserkrankungen kommen, wie dem Adenokarzinom oder dem Plattenepithelkarzinom, die mit 5 % aber überaus selten sind. Sie werden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Da somit das Urothelkarzinom der Blase die häufigste Variante darstellt, wird in dieser Arbeit „Blasenkrebs“ synonym mit dem Urothelkarzinom der Blase, aber auch den vor- und nachgeschalteten Harnwegen, gebraucht [9].

Das Urothelkarzinom ist nach dem Prostatakarzinom die zweithäufigste Tumorart des Urogenitaltraktes. 4,5 % der Krebserkrankungen beim Mann fallen auf die Harnblase, allerdings weit weniger, ca. 1,8 % sind es bei den Frauen. Das macht eine Verteilung von 2 bis 3 zu 1 der Urothelkarzinome auf die Männer im Vergleich zu den Frauen [2].

Ein Erklärungsversuch, wie es zu dieser Aufteilung kommen kann, bieten die Risikofaktoren, wie Nikotinabusus, der einen beträchtlichen Faktor ausmacht, und die berufliche Exposition mit Substanzen wie den aromatischen Aminen, z.B. β -Naphthylamin, was früher in Gummimischungen verwendet wurde. Auch Benzidin, Phenacetin und Dieselabgase tragen nachgewiesenermaßen zur Entstehung des Urothelkarzinoms bei. Berufsgruppen, die damit zwangsweise in Berührung kommen, sind Lackierer, Zahntechniker, Friseure und Arbeiter in der Gummiindustrie [10]. Andere Risikofaktoren sind eine niedrige Trinkmenge und Medikamente wie Cyclophosphamid, das als Chemotherapeutikum eingesetzt wird, oder Pioglitazon, das als Antidiabetikum nur noch selten Verwendung findet [11]. Der Risikofaktor, der jedoch zurzeit am meisten untersucht und diskutiert wird, ist die genetische Prädisposition mit all ihren Facetten. Die verminderte Aktivität der N-Acetyltransferase gilt als gesicherter isolierter Risikofaktor, ganz im Gegenteil zu vielen anderen genetischen

Veränderungen, wie den Single-Nucleotid-Polymorphismen. Sie werden beispielhaft an sechs SNPs in dieser Arbeit metaanalytisch untersucht, die damit zu der Diskussion der SNPs als Risikofaktor beiträgt [12] [13].

Symptomatik

Mehr als 70 % der Urothelkarzinome werden erst nach dem 65. Lebensjahr entdeckt. Die häufigste Symptomatik eines Urothelkarzinoms und somit auch meist das Leitsymptom ist die schmerzlose Makrohämaturie im Frühstadium. Außerdem können irritative Symptome, wie Harndrang, Pollakisurie und Dysurie auftreten. Immer wiederkehrende Zystitiden können zudem ein wegweisendes Symptom sein, das gerade bei Männern sehr suspekt ist und beim Arzt an ein Harnblasenkarzinom denken lässt. Im Spätstadium finden sich häufig Harnstauungsnieren aufgrund des unzureichenden Harnabflusses und Flankenschmerzen. Knochenschmerzen lassen in diesem Zusammenhang an ossäre Metastasen denken und Gewichtsverlust, sowie Nachtschweiß und Fieber sprechen für eine ausgeprägte B-Symptomatik, die sehr häufig bei neoplastischen Erkrankungen auftritt [14].

Diagnostik

Am Anfang einer Diagnostik steht immer eine umfassende Anamnese. Sie sollte neben dem Abfragen der Symptome und der Risikofaktoren auch eine Berufsanamnese und eine Familienanamnese beinhalten: Wichtig ist dabei den Kontakt mit Lacken und anderen Chemikalien, die oben aufgeführt sind, im Beruf zu identifizieren. Außerdem ist es von Belang, ob ein Verwandter bereits an einem Urothelkarzinom erkrankt ist.

Anschließend kann mit Hilfe eines Urin-Stix untersucht werden, ob eine nicht mit dem bloßen Auge sichtbare Mikrohämaturie vorliegt. Jedoch kann dieser Test falsch positiv ausfallen, da auch eine Hämoglobinurie und Myoglobinurie den Test ausschlagen lässt. Um das auszuschließen, sollte eine mikroskopische Untersuchung des Urinsediments auf Erythrozyten erfolgen. Bei der mikroskopischen Begutachtung des Urins können auch abgeschilferte Tumorzellen entdeckt werden, sollte der Tumor ein Grading von 2 oder 3 besitzen. Tumorzellen mit einem G1-Grading können dabei nur schlecht von entzündlichen Zellen unterschieden werden. Liegt eine Makrohämaturie und/oder eine Harnstauungsniere vor, so gibt eine Blutuntersuchung Aufschluss, ob es zu hämodynamisch relevanten Blutungen gekommen ist und eine Anämie vorliegt und/oder ob von einer Nierenschädigung

auszugehen ist. Experimentell konnten einige Urinmarker zur Frühdiagnostik gefunden werden, wie zum Beispiel UBC ® Rapid Test, NMP22 (das nukleäre Matrixprotein 22) und UroVysion [15]. Sie sind allerdings noch nicht hinreichend studiert und können noch nicht im Alltag verwendet werden [9], [14].

Zur klinischen Untersuchung, die einen Verdacht des Urothelkarzinoms aufwerfen, kommen apparative Untersuchungen hinzu, die den Verdacht erhärten oder entkräften sollen. Als nicht invasive Methode und damit Untersuchung der ersten Wahl sollte die Sonographie der Harnblase und der Nieren erfolgen. Sie gibt Aufschluss über einen direkten Nachweis des Tumors, sollte er sich im Nierenbecken oder der Blase befinden. Eine Lokalisation in den Harnleitern bleibt hiermit in den meisten Fällen allerdings verborgen. Die Sonographie kann das eventuelle Ausmaß der Harnstauungsnieren darstellen und damit einen Hinweis auf die Lokalisation des Tumors geben. Besteht ein hohes Maß an Harnstauung, sind eventuell die Ostien der Harnblase, der Harnleiter oder das Nierenbeckenkelchsystem betroffen [16].

Eine invasivere Methode, dafür ein eindeutigeres Bild, bieten die Urethrozystoskopie und die Ureterorenoskopie. Hierbei wird über die Urethra in die Blase eine Kamera eingeführt, die weiter über die Ureteren bis ins Nierenbeckenkelchsystem fortgeführt werden kann. Ziel ist es dabei alle denkbaren Stellen für einen Tumor der ableitenden Harnwege sichtbar zu machen und näher beschreiben zu können. Dabei zeigen sich häufig papilläre und blumenkohlartige Tumore, die häufig multizentrisch auftreten. Die Lokalisation, an der am häufigsten ein Tumor zu finden ist, stellt die Harnblasenhinter- und seitenwand dar. Eine solide Ausprägung spricht dabei für ein fortgeschrittenes Stadium. All das kann mit einer Spiegelung am deutlichsten dargestellt werden [9].

Sollte auch das nicht ausreichen, um z.B. ein Carcinoma in situ, ein flacher Krebsvorläufer, ausschließen zu können, kann noch eine Fluoreszenz-Zystoskopie erfolgen. Dabei wird dem Patienten der Fluoreszenzfarbstoff „Hexaminolävulinsäure“ in die Harnblase eingefüllt. Da sich dieser Farbstoff bevorzugt in Urothelzellen anreichert, kann unter Blaulicht eine rötliche Fluoreszenz des Urothelzellkarzinoms beobachtet werden. Auch diese Untersuchung gelingt am besten bei high-grade Tumorzellen [17].

All jene Untersuchungen dienen zur Erhärtung der Diagnose eines Tumors. Letztenendlich müssen aber unter Narkose Gewebeproben der auffälligen Areale entnommen werden, die dann von einem Pathologen mikroskopisch untersucht werden. Der Pathologe ermittelt so die Gewebsart des Tumors, dessen Grad der Malignität und die Eindringtiefe. Die Darstellung der ableitenden Harnwege kann zusätzlich auch durch ein Abdomen-CT mit Kontrastmittel erfolgen. Zusammen mit einem Thorax-CT kann damit auch ein Staging, d.h. eine Untersuchung auf das Ausmaß des nachgewiesenen Tumors, erstellt werden [9].

Mit den gewonnenen Informationen wird eine TNM-Klassifikation erzielt. Dabei beschreiben Ta, Tis und T1 bis T4 die Größe und damit die Eindringtiefe des Primärtumors. N1 und N2 stehen für den Befall von Lymphknoten und M1 für das Vorhandensein von Fernmetastasen, die sich bevorzugt in Knochen, Leber, Lunge, Peritoneum und Gehirn zeigen [18]. Das Präfix „p“ bedeutet, dass die Klassifikation histopathologisch bestätigt wurde. Die TNM-Klassifikation für das Urothelkarzinom der Harnblase ist hier in Abbildung 1 dargestellt [19].

Klassifikation	Tumor
T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht bewertet werden
T0	Kein Nachweis von Primärtumor
Ta	Nicht-muskelinvasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma in situ: „Flache Neoplasie“
T1	Tumor dringt in subepitheliales Bindegewebe ein
T2	Tumor dringt in Muskularis propria ein
T2a	Tumor dringt in oberflächliche Muskularis propria ein (innere Hälfte)
T2b	Tumor dringt tief in Muskularis propria ein (äussere Hälfte)
T3	Tumor dringt in perivesikales Gewebe ein:
T3a	Mikroskopisch
T3b	Makroskopisch (Extravesikale Masse)
T4	Tumor dringt in eines der folgenden ein: Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus, Vagina, Beckenwand
T4a	Tumor dringt ein in Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus oder Vagina
T4b	Tumor dringt ein in Beckenwand oder Abdominalwand
N	Regionale Lymphknoten
NX	Regionale Lymphknoten können nicht bewertet werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in einem Lymphknoten des wirklichen Beckenbereiches (ein hypogastrischer, obturatorischer oder präsakraler Lymphknoten oder ein Lymphknoten aus dem Bereich der Arteria iliaca externa)
N2	Metastase in mehreren Lymphknoten des wirklichen Beckenbereiches (ein hypogastrischer, obturatorischer oder präsakraler Lymphknoten oder ein Lymphknoten aus dem Bereich der Arteria iliaca externa)
N3	Metastasen der Lymphknoten an der Arteria iliaca communis
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Abbildung 1: TNM-Klassifikation des Urothelkarzinoms der Harnblase

Durch die Kombination der T-, N- und M-Kriterien ergeben sich daraus die Stadien nach UICC, „Union for International Cancer Control“ wie in Abbildung 2 gezeigt wird [19].

	Stadien-Einteilung		
Stage 0a	Ta	N0	M0
Stage 0is	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2a-b	N0	M0
Stage III	T3a-b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Stage IV	T4b	N0	M0
	Any T	N1-3	M0
	Any T	Any N	M1

Abbildung 2: Stadien nach UICC des Urothelkarzinoms der Harnblase

Therapie

Wird die Diagnose frühzeitig genug gestellt, kann mit einer minimal-invasiven Methode das Harnblasenkarzinom therapiert werden. Wohingegen fortgeschrittene Stadien ein Entfernen der Harnblase notwendig machen. Im Folgenden werden die verschiedenen Therapiemöglichkeiten, abhängig vom Stadium der Erkrankung, genauer beschrieben. Dabei wird das TNM-Stadium sowie das Grading zur Hand genommen [20].

Unterteilung:

- Lokal begrenzter Tumor
- Lokal fortgeschrittener Tumor
- Fernmetastasierter Tumor

Lokal begrenzter Tumor

Von einem lokal begrenzten Tumor kann bei einem Carcinoma in Situ (pTis), das höhergradig eingeschätzt wird, und von pTa und pT1, egal welchen Gradings, ausgegangen werden. Das heißt es liegt ein nicht muskelinvasives Urothelkarzinom vor. Die zuvor erwähnte Probengewinnung des Tumors stellt hier gleichzeitig eine Therapieoption dar. Bei der transurethralen Resektion (TUR) des Tumors mit Hilfe einer Elektroschlinge wird zum einen der histologische Befund durch eine Probenentnahme gesichert und zum anderen der Tumor entfernt. Diese Methode ist das Mittel erster Wahl. Wie bereits erwähnt, kann zuvor ein Fluoreszenzfarbstoff zur Tumormarkierung genutzt werden. Eine Nachresektion ist in der Regel im Abstand von vier bis sechs Wochen nötig. Bei einem niedrig-gradiger pTa-Tumor genügt dagegen eine regelmäßige Spiegelung. Bei einem hoch-gradigen pT1-Tumor

hingegen muss auf eine Zystektomie zurückgegriffen werden, sollte der Tumor drei bis sechs Monate nach der Abtragung ein Rezidiv entwickelt haben [19] [21].

Als Zugabe zur transurethralen Resektion kann entweder ein lokales Chemotherapeutikum gewählt werden oder eine Immunmodulation erfolgen. Das Chemotherapeutikum stellt Mitomycin dar, das innerhalb von 6 Stunden nach der Resektion in die Blase gegeben wird und im Anschluss wöchentlich bis monatlich wiederholt wird. Zur Immunmodulation können bakterielle Erreger vom Typ Bacillus Calmette-Guérin in die Harnblase eingeführt werden. Sie sind abgeschwächte Tuberkulose-Bakterien, die beim pT1 und pTis im wöchentlichen Abstand nach der Resektion für ein Jahr eine Immunantwort in der Blase provozieren sollen. Beide Möglichkeiten sollen zur Rezidivreduktion beitragen und somit ein Voranschreiten der Erkrankung verhindern oder verlangsamen [9] [20] [22].

Bei der hier beschriebenen lokalen Tumorkontrolle müssen regelmäßig Blasenspiegelungen zur Verlaufskontrolle durchgeführt werden. Sie sollten erst alle drei und später alle sechs Monate erfolgen.

Lokal fortgeschrittener Tumor

Der muskelinvasive und damit fortgeschrittene Tumor ab pT2 oder auch Rezidivtumore werden mit einer radikalen Zystektomie und einer pelvinen Lymphadenektomie versorgt. Zusätzlich muss beim Mann die Prostata entfernt werden. Bei Frauen werden zusätzlich der Uterus, die Adnexe und eventuell auch das Vaginaldach chirurgisch entnommen. Unterstützend muss auch an eine Chemotherapie gedacht werden. Dabei können zwei bis vier Zyklen von Gemcitabin und Cisplatin präoperativ die Fünf-Jahres-Überlebensrate um fünf bis acht Prozent steigern. Wurden bei der Operation Lymphknotenmetastasen nachgewiesen, so empfiehlt sich eine postoperative Chemotherapie, sofern präoperativ keine stattgefunden hat [23].

Da bei der Operation die Blase entfernt wird, muss die Harnableitung durch andere Möglichkeiten hergestellt werden. Eine kontinente Harnableitung kann durch ein Stück Ileum, an das sowohl die Ureteren als auch die Urethra genäht werden, gewährleistet werden. Die Operationstechnik nennt sich „Ileumneoblase“, da das Ileumstück zur Blase umfunktioniert wird. Eine andere auch kontinente Lösung stellt der „Mainz-Pouch“ dar. Dabei wird ein ausgeschaltetes Darmsegment so vernäht, dass es über den Bauchnabel katheterisiert werden kann. Auch zur kontinenten Harnableitung gehört die „Ureterosigmoideostomie“, bei der die Ureteren ins Colon sigmoideum implantiert werden und so die Kontinenz über den M.

sphincter ani erfolgt. Dabei besteht allerdings die Gefahr eines Dickdarmkarzinoms durch den ständigen Kontakt der Darmschleimhaut mit Urin [14].

Eine inkontinente Harnableitung stellt zum einen das „Ileumkonduit“ dar. Es besteht aus den Ureteren, die in ein Stück Ileum drainieren und das wiederum den Harn durch die Haut nach außen abfließen lässt. Zum anderen besteht die Möglichkeit einer „Ureterokutaneostomie“. Dabei werden die geschienten Harnleiter direkt an der Haut aufgenäht. Bei beiden inkontinenten Varianten besteht die Notwendigkeit eines aufgeklebten Beutels auf der Haut, der den Urin auffängt. Alle Therapieoptionen beim lokal fortgeschrittenen Urothelkarzinom zielen auf vollständige Heilung hin [19].

Bei den kontinenten wie auch bei den inkontinenten Möglichkeiten der Harnableitung kann es zur Anastomoseninsuffizienz und damit zu Leckagen kommen. Auch können Stenosen und dadurch ein Harnstau auftreten und bei Lösungen, bei denen ein Stück Darm verwendet wird, muss auf dessen spezielle Resorptionseigenschaften geachtet werden [24]. Allgemein müssen die jeweiligen Vor- und Nachteile der Operationsmethoden gut abgewogen werden. Hinzu kommen Faktoren wie das Patientenalter, Voroperationen und natürlich der Patientenwunsch, die berücksichtigt werden sollten. Die gängigsten Methoden stellen dabei die „Ileumneoblase“ und das „Ileumkonduit“ dar.

Fernmetastasierter Tumor

Sollte das Urothelkarzinom bereits Metastasen aufweisen, so kann keine Heilung mehr erzielt werden. Mit Hilfe einer palliativen Chemotherapie, meist bestehend aus Gemcitabin und Cisplatin, soll der Krankheitsverlauf deutlich verlangsamt werden. Alternativ kann auch auf das MVAC-Schema zurückgegriffen werden, das aus den Bestandteilen Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin zusammengefügt ist. Diese Chemotherapiekombination wirkt weitaus toxischer und wird daher nur als zweite Wahl beim Urothelkarzinom betrachtet [25]. Besteht durch den Primärtumor in der Blase oder den Urethern ein Harnstau oder andere Komplikationen, so muss palliativ operiert werden um eine Harnableitung, z.B. mittels einer Zystektomie, zu gewährleisten.

Prognose

Bei ca. 70 % der Patienten, die unter einem Urothelkarzinom im oberen Harntrakt leiden, lassen sich später auch Tumore in der Harnblase finden. Es handelt sich hierbei um so genannte „Abtropfmetastasen“. Allerdings haben auch 25 % der Urothelkarzinompatienten, die zuerst einen Tumor in der Harnblase entwickelten, später auch Tumore in den Harnleitern und/oder dem Nierenbecken. Daraus sieht man, dass auch, wenn das Urothelkarzinom der Blase das weitaus häufigste ist, sollte der gesamte Harntrakt untersucht werden. Denn ohne eine sofortige Behandlung ist mit einer baldigen Metastasierung zu rechnen. Die 5-Jahres-Überlebensrate staffelt sich wie folgt: Bei einer maximalen Tumorausdehnung von T1 überleben 75 % die ersten 5 Jahre. Hat der Tumor T2 als Ausdehnung so sind es noch 50 % und bei T3 nur noch 25 %. Bestehen Lymphknoten- oder Fernmetastasen oder hat der Tumor T4 erreicht, so kann davon ausgegangen werden, dass weniger als 5 % der Patienten 5 Jahre und länger überleben [26].

Gene und deren Polymorphismen

TACC3

Das TACC3 Gen oder „Transforming Acidic Coiled-Coil Containing Protein 3“ Gen, das auf dem kurzen Arm des 4. Chromosoms an der Stelle 4p16.3 sitzt, codiert ein 90360 Da schweres Protein der Transforming acidic coiled-coil protein Familie. Es spielt eine Rolle in der Stabilisation und im Aufbau von mitotischen Spindeln, indem es selbst ein Motorprotein darstellt.

Genauer betrachtet ist es beteiligt an der mikrotubulus-abhängigen Verbindung des Nucleus und des Zentrosoms und an dem Prozess, der den zentrosom-vermittelten Zellkerntransport von neuronalen Vorläufern reguliert. Außerdem wirkt es als Teil des TACC3/ch-TOG/clathrin Komplexes als Stabilisator der Kinetochorfasern des Spindelapparates indem es als Brücke zwischen Mikrotubuli agiert und gleichzeitig die Festigkeit dieser Fasern erhöht. [27], [28]. Es ist somit in die Kontrolle des Zellwachstums und Zelldifferenzierung verstrickt, was eine zentrale Rolle in der Krebsentstehung darstellt. [3]

Unter seinen verwandten Signalwegen sind der Notch Signalweg und der RNA Transport.

Den Zusammenhang des TACC3 Gens und der Krebserkrankung des Glioblastoms wurde schon mehrfach herausgestellt [29], [30]. Weit weniger bekannt und untersucht ist hierbei der Zusammenhang des TACC3 Gens und der Blasenkrebserkrankung. Diese Arbeit beschäftigt sich gezielt mit dem Polymorphismus TACC3 C/T rs798766 und der Wahrscheinlichkeit, dass dieser intronische Polymorphismus Blasenkrebs begünstigt. Das Wildtypallel stellt hier Cytosin dar, wohingegen Thymin als ausgetauschte Base das mutante Allel darstellt und gleichermaßen auch unter Verdacht steht Blasenkrebs auszulösen [31]. Dieser Verdacht wird versucht mithilfe der anschließenden Metaanalysen zu stärken oder auszuräumen.

MTR

MTR stellt ein Gen dar, das sich auf dem langen Arm des Chromosoms 1 an der Stelle 1q43 befindet. Es codiert das Enzym Methionin-Synthase, auch als Homocystein-Methyltransferase bekannt, was den letzten Schritt in der Regeneration von Methionin aus Homocystein mithilfe des Cofaktors Methylcobalamin, auch bekannt als Vitamin B12, katalysiert [32]. Dabei wird eine Methylgruppe von Methyl-Cobalamin zu Homocystein

transferiert. Das gebildete Enzym, hat eine Masse von 140527 Da und besteht aus 1265 Aminosäuren.

Eine Fehlfunktion der Methionin-Synthase scheint Ursache für Neuralrohrdefekte zu sein [7], genauso wie eine megaloblastäre Anämie zu verursachen [33]. Außerdem sind andere Krebserkrankungen wie das Retinoblastom [34], Magenkrebs [35], Schilddrüsen- und Brustkrebs [36] im Gespräch.

Bekannterweise resultiert eine Mutation des MTR A2756G Gens darin, dass es eine Hochregulierung des genannten Enzympfades bewirkt und damit das Methyl-B12 Level stark erniedrigt. Das wiederum bewirkt oft, dass nicht genügend Methyl-B12 zur Verfügung steht und zu viel Homocystein vorliegt [37]. Bei dem Polymorphismus MTR A2756G rs1805087 wird vom Allel Adenin als Wildtyp ausgegangen, Guanin stellt hier das mutierte Allel da. Der SNP befindet sich an einer exonischen Stelle des MTR-Gens, wobei der Austausch von Adenin durch Guanin zu einem Austausch der Aminosäuren im Protein führt. Asparagin wird an dieser Stelle von der Aminosäure Glycin ersetzt. Wie der Zusammenhang zwischen dem SNP und Blasenkrebs aussieht, soll in dieser Arbeit geklärt werden.

UGT1A

UGT1A, das auf dem langen Arm des 2. Chromosoms an der Stelle 2q37 sitzt, gehört zur Familie 1 der UDP Glucuronosyltransferasen und UGT1A9 und UGT1A10 sind somit die Familienmitglieder A9 und A10 [38]. Sie gehören damit zu einem komplexen Genlocus, der viele verschiedene UDP Glucuronosyltransferasen codiert. Die Enzyme, die daraus aufgebaut werden, gehören zum Glukuronidierungsweg, der kleine lipophile Moleküle, wie z.B. Steroide, Bilirubin, Hormone und Medikamente, in wasserlösliche und wirksame Metaboliten umwandelt [39]. Speziell UGT1A10 besitzt Glucuronidaseaktivität in Bezug auf Mycophenolsäure, Coumarine und Chinoline. Wohingegen UGT1A9 auf die Phenole spezialisiert ist. Sie sind somit von großer Bedeutung in der Elimination von potenziellen Toxinen und endogenen Komponenten, wie etwa aromatischen Aminen, die zu den größten Risikofaktoren für Blasenkrebs zählen [8].

Erkrankungen, die mit dem UGT1A9 Gen assoziiert werden, sind zum Beispiel das Crigler-Najjar Syndrom, das in erster Linie durch ein erhöhtes Bilirubin gekennzeichnet ist [40]. Außerdem gehören der Östrogen- und Porphyrinmetabolismus zu den verwandten Signal- bzw Stoffwechselwegen [41]. UGT1A10 wird mit der Pericholangitis in Verbindung gebracht.

Unter seinen verwandten Stoffwechselwegen sind der Porphyrin-, der Chlorophyll- und der Tamoxifenstoffwechsel [42].

Der Polymorphismus UGT1A A/C rs11892031, der als Intron zwischen den Genen UGT1A9 und UGT1A10 liegt, soll hier als blasenkrebsverursachender Faktor beurteilt werden. Das Wildtypallel stellt hier Adenin dar, das zugleich das Risikoallel ist. Das mutierte Allel, nämlich Cytosin, soll eher vor Krebs schützen im Vergleich zu seinem Wildtyp [38]. Da die Base Cytosin homozygot vererbt überaus selten vorkommt und zur besseren Vergleichbarkeit zu den anderen Polymorphismen, kann nur der Genotyp AA im Vergleich zu den Genotypen AC und CC als rezessives Modell der Vererbung von Adenin untersucht werden.

TP63

Das TP63 Gen oder „Tumor Protein 63“, das auf dem langen Arm des 3. Chromosoms an der Stelle 3q28 liegt, codiert ein Transkriptionsfaktor der p53 Familie [43].

Die Funktionsdomänen der Proteine der p53 Familie beinhalten alle eine N-terminale Transaktivierungsdomäne, eine zentrale DNA-bindende Domäne und eine Domäne, die die Oligomerisierung der p53-Monomere vermittelt [44]. Alternatives Spleißen und andere Promotoren verursachen verschiedene Transkriptionsvarianten, die unterschiedliche Isoformen des Proteins hervorbringen und sich in ihrer Funktion unterscheiden. Sie sind beispielsweise bei der Bildung und Sanierung der Haut, des Herzens und der Regulation von Stammzellen beteiligt. Außerdem helfen sie bei der Elimination von geschädigten Eizellen und männliche Keimzellen [4].

Veränderungen in diesen Gene können zur ektodermalen Dysplasie, zur Lippen-Kiefer-Gaumenspalte [45], zur Ectrodactyly [46], dem Fehlen einzelner oder mehrerer Finger oder Zehen, oder dem ADULT-Syndrom führen [47]. Das ADULT-Syndrom ist durch Veränderungen und Fehlbildungen der Akren, der Haut und Nägel, der Tränendrüsen sowie der Zähne gekennzeichnet.

Wie der Zusammenhang zwischen dem TP63 A/G rs710521 Polymorphismus und Blasenkrebs aussieht, soll hier genauer untersucht werden. Der SNP liegt als Intron in der Nähe des TP63 Gens und besteht an dieser Stelle als Wildtyp aus Adenin und als Mutant aus Guanin [48]. Wie beim Polymorphismus zuvor stellt auch hier der Wildtyp den Risikofaktor dar, den es zu prüfen gilt.

P53

P53, auch „Tumorprotein 53“ genannt, liegt auf dem 17. Chromosom an der Stelle 17p13.1 und damit auf dem kurzen Arm. Als „Wächter des Genoms“ gehört es zu den bekanntesten Tumor-Suppressor-Genen [49]. Wie schon zuvor angesprochen, besitzen alle Proteine der p53 Familie drei Domänen: Eine zur Transaktivierung, eine, die DNA bindet und eine Oligomerisierungsdomäne [50]. Das codierte Protein spricht auf verschiedene zelluläre Stressoren an und reguliert dadurch andere Gene, wodurch es in den Zellzyklus eingreifen kann, wie zum Beispiel einen Zellzyklusarrest, Apoptose oder Alterung induzieren, aber auch DNA-Reparaturen oder Stoffwechselveränderungen einleiten [51]. Gene, die dafür von p53 aktiviert werden, sind zum Beispiel Inhibitoren der cyclin-abhängigen Kinasen, BAX und FAS-Antigene oder Bcl-2 [52]. In genetisch unveränderten Zellen liegt das p53-Protein an seinen Inhibitor (HDM-2) gebunden vor und wird dadurch inaktiviert. Der Gegenspieler, die ATM-Kinase, phosphoryliert bei genomschädigenden Reizen p53, was es wiederum aktiviert.

Wie auch bei TP63 führt alternatives Spleißen des Gens und alternative Promotoren zu verschiedenen transkribierten Varianten und Isoformen des Proteins. Außerdem hat sich gezeigt, dass identisch transkribierte Varianten mit anderen Translationsstartcodons andere Isoformen des Proteins erzeugen können [53]. Veränderungen in diesem Gen sind allgemein mit kanzerösen Erkrankungen assoziiert, wie beispielsweise dem Li-Fraumeni-Syndrom [5] oder dem Choroidalplexustumor und Osteosarkomen [54]. Dabei ist p53 selten der Verursacher der zellulären Entartung und vielmehr die Ursache, weshalb der Tumor über den Status weniger Zellen hinauswächst.

Ob und wie stark das Tumor-Protein 53 auch den Blasenkrebs mitverursacht, soll hier genauer untersucht werden. Der Polymorphismus p53 G72C, rs1042522, bei dem ein Basenaustausch an einer exonischen Stelle von Guanin zu Cytosin stattfindet, erfährt dadurch eine Veränderung der Aminosäure Arginin zu Prolin im späteren Protein. Ob und wie stark sich davon die Wahrscheinlichkeit erhöht, an Blasenkrebs zu erkranken, ist Gegenstand dieser Arbeit.

ERCC2 / XPD

ERCC2 oder auch „excision repair cross-complementation group 2“ stellt das codierende Gen für das Enzym XPD oder “Xeroderma pigmentosum complementary group D” dar, das im Zellkern als Teil des Transkriptionsfaktors „II Human“ die Öffnung des DNA-Doppelstrangs veranlasst und daher als „Helikase“ bezeichnet wird [55]. Dies geschieht

nachdem der Präinitiationskomplex zusammengefügt wurde. Das Enzym ist somit ein Teil der Einleitung der Transkription. Eine sehr ähnliche Aufgabe besitzt XPD bei der DNA-Reparatur, bei der es zusammen mit XPB agiert [56]. Das Gen liegt auf dem menschlichen Genom auf dem 19. Chromosom an der Stelle 19q13.32 und codiert ein 87000 Da schweres Enzym.

Mutationen des ERCC2 Gens können zu Erkrankung Xeroderma pigmentosum Typ D führen, die dem Enzym XPD den Namen verleiht. Dies ist eine autosomal-rezessiv vererbte Hauterkrankung, bei der schon eine geringe Exposition von UV-Licht zu irreparablen Schäden der DNA führt. Die Schäden, meist veränderte Nucleotide, können von einer nicht mehr ausreichend funktionierenden DNA-Reparatur nicht ersetzt werden und dadurch schon früh Hautkrebs erzeugen [6].

Eine andere Erkrankung, die mit XPD-Mutationen einhergeht, ist die Trichothiodystrophie, die dadurch gekennzeichnet ist, dass den Patienten kurze, brüchige Haare wachsen und sie mit Wachstumsstörungen, Veränderungen der Haut und Nägel sowie meist mit einer Photosensitivität zu kämpfen haben [57]. Das Cockayne-Syndrom ist ebenso mit einem Fehler des ERCC2 Gens vergesellschaftet. Es fällt durch rote, schuppige Hautareale auf, die der Sonne ausgesetzt waren und durch eine verlangsamte körperliche und geistige Entwicklung, eine beschleunigte Alterung und verschiedene Gesichtsfehlbildungen [58].

Da dieses Gen bewiesenermaßen Hautkrebs verursacht, wird der exonische Polymorphismus XPD A751C, rs13181, daher metaanalytisch auf den Zusammenhang zu Blasenkrebs untersucht. Der SNP beschreibt den Basenaustausch des Wildtypallels Adenin durch das mutierte Allel Cytosin, was einen Aminosäureaustausch von Lysin durch Glutamin bewirkt und daher eine eventuell erhöhte Prädisposition zu Blasenkrebs aufweist.

Metaanalyse: Material und Methodik

Arbeitshypothese und Fragestellung

Zellteilung, sowie der Zellzyklusarrest und Apoptose stellen bekanntermaßen eine zentrale Rolle in der Krebsentstehung dar. Die hier behandelten Gene haben in der Chromosomenteilung, der Stammzellregulation, dem Zellzyklusarrest als Transkriptionsfaktor eine tragende Funktion, die bei genetischen Veränderungen dieser Gene auch in den Zellzyklus und damit in die Krebsentstehung eingreifen können. Ein hier untersuchtes Gen arbeitet an der Elimination von Toxinen aus dem Körper und kommt beim Urothelkarzinom daher auch als prädisponierender Faktor in Frage. Diese Veränderungen der Gene, hier Single-Nucleotid-Polymorphismen, d.h. Veränderungen, die auf dem Austausch einer Base entstehen, werden im Zusammenhang mit dem Urothelkarzinom ausführlich diskutiert [28] [32] [39] [4] [49] [55].

Es wurden bislang zahlreiche Studien zu dem Zusammenhang von jenen Polymorphismen und dem Erkrankungsrisiko von Blasenkrebs durchgeführt. Sie kommen auf ganz unterschiedliche Ergebnisse und bedürfen damit einer Metaanalyse, die diese Unterschiede und Gemeinsamkeiten näher bezeichnet und daraus ein Ergebnis zieht, das aussagekräftiger und damit verwertbarer ist. Da diese Untersuchungen zum Teil unter verschiedenen Voraussetzungen, zum Beispiel mit Patienten und Kontrollpersonen verschiedener Ethnien gemacht wurden, so wäre es auch von Vorteil diese Besonderheit zu berücksichtigen und die Studien auch getrennt nach diesen Kriterien zu analysieren. Ziel dieser Arbeit ist es, alle veröffentlichten Studien zu den Polymorphismen zu finden und sie in Metaanalysen zusammenzufassen.

Datensuche

Um sich einen Überblick über den bestehenden Datensatz zur genetischen Prädisposition zu Blasenkrebs zu verschaffen und um SNPs ausfindig zu machen, die gehäuft in diesem Zusammenhang untersucht werden, wurde eine erste Recherche mittels der Literaturdatenbank „PubMed“ durchgeführt. Mit der Hilfe sogenannter „Mesh-Terms“ wurde ein erster Suchbegriff erstellt, der wie folgt lautete:

„Genetic Predisposition to Disease“[Mesh] AND „Urinary Bladder Neoplasms“[Mesh] AND (English[lang] OR German[lang]) NOT („letter“[Publication Type] OR „review“[Publication Type] OR „metaanalysis“[Publication Type]) NOT („Urinary Bladder

Neoplasms/diagnosis[Mesh] OR „Urinary Bladder Neoplasms/therapy[Mesh]) AND “humans”[Mesh] NOT “Smoking”[Mesh]

Hiermit wurden 178 Artikel ausfindig gemacht, die dann dahingehend überflogen wurden, dass die Thematik mit eventuellen Single-Nucleotid-Polymorphismen zu jedem Artikel extrahiert wurde. (Stand: 14.August 2016)

Im Anschluss wurde der Suchbegriff oben so verändert, dass ausschließlich Metaanalysen mit der Thematik gesucht wurden. Der Suchbegriff lautete wie folgt:

„Genetic Predisposition to Disease“[Mesh] AND „Urinary Bladder Neoplasms“[Mesh] AND (English[lang] OR German[lang]) AND „metaanalysis“[Publication Type] NOT („Urinary Bladder Neoplasms/diagnosis[Mesh] OR „Urinary Bladder Neoplasms/therapy[Mesh]) AND “humans”[Mesh] NOT “Smoking”[Mesh]

Hiermit wurden weitere 63 Artikel gefunden, die dann auch soweit gelesen wurden, dass alle Polymorphismen, die auf Basenaustausch zurückzuführen sind, herausgestellt wurden. (Stand: 25.August 2016)

Alle Polymorphismen, häufig mehrere pro Artikel, der insgesamt 241 Suchergebnisse wurden dann manuell in die einheitliche Namensgebung der „reference-SNP-ID“-Nummer oder kurz „rs“-Nummer umgewandelt. Damit konnte eine bessere Vergleichbarkeit der Polymorphismen gewährleistet werden. Hilfreich für diese Übersetzung waren SNPedia [59] und viele weitere Artikel bei Pubmed, die verschiedene Bezeichnungen für einen Polymorphismus angeben.

Danach konnten zu einem Polymorphismus mit Hilfe der Suchfunktion alle Artikel, aufgeteilt in Studien und Metaanalysen, katalogisiert werden, die in wenigstens zwei Artikeln untersucht wurden. So entstand eine Liste aus 53 SNPs und den dazugehörigen Artikeln. Im nächsten Schritt wurden jene SNPs bei Pubmed mittels vielfältiger Suchbegriffe gesucht, die vielversprechender im Hinblick darauf sind, dass es wenige, vor allem neuere Metaanalysen gibt und mehrere neuere Studien. Leider stellte sich auch bei vielen vielversprechenderen Polymorphismen heraus, dass sie relativ aktuell in einer Metaanalyse behandelt wurden und somit nicht Teil dieser Arbeit sein werden.

Die 6 Polymorphismen, die in dieser Abhandlung metaanalytisch untersucht wurden, enthalten mindestens 5 neue Studien und nur wenige Metaanalysen wurden zu ihnen je angefertigt. Es wurde nach allen Studien gesucht, die bis Ende August 2017 veröffentlicht wurden. Sie entstammen dennoch wichtigen krebserzeugenden, bzw. davor schützenden Genen. Wie die Artikelsuche zu den einzelnen Polymorphismen aufgebaut war, wird im Kapitel der Ergebnisse genauer beleuchtet.

Statistische Auswertung

Die Statistische Auswertung erfolgte mit dem Computerprogramm StatsDirect Statistical Software Version 3.1.7.

Für diese Metaanalyse wurden nur Studien eingeschlossen, die eine Fall-Kontroll-Struktur aufweisen konnten. Alle hier verwendete Studien hatten Angaben zur Verteilung der Genotypen auf die Fall und Kontrollgruppen gemacht. Aus denjenigen Studien, die neben der Blasenkrebskrankung auch weitere Krebserkrankungen untersuchten, wurden nur die Daten extrahiert, die den Blasenkrebs bzw. das Urothelkarzinom untersuchten. Viele Artikel enthielten ebenso auch die Untersuchung anderer Polymorphismen und anderer Gene. Hier wurden nur die Daten des entsprechenden SNPs genutzt. Im Umkehrschluss wurden aber auch mehrere Studien aus einem Artikel in diese Metaanalyse hineingebracht, falls sie den gesuchten Polymorphismus im Zusammenhang zu Blasenkrebs z.B. in mehreren unabhängigen Patienten- sowie Kontrollgruppen in verschiedenen Ländern oder Regionen untersuchten. Waren in den Primärstudien die Blasenkrebskranken weiter in Untergruppen, wie beispielsweise „Raucher“ und „Nichtraucher“ oder „Kaffeetrinker, die mehr als zwei Tassen am Tag trinken“ und solche die weniger als 2 Tassen trinken, unterteilt, so wurden sie für diese Arbeit zu einer Gruppe zusammengefasst.

Die Daten wurden mittels Odds Ratio präsentiert, die ein Konfidenzintervall von 95% hat. Zur Auswertung der Daten und zur Erstellung der Forest Plots wurde das Fix Effects Modell verwendet, sofern der Cochran's Q Test einen P-Wert größer als 0,05 ergab. War dies nicht der Fall und p war kleiner als 0,05, wurde auf das Random Effects Modell zurückgegriffen.

Auf diese Weise wurden für die Polymorphismen das dominante, sowie das rezessive Vererbungsmodell des jeweiligen Risikoallels untersucht. Im Einzelnen heißt das, die Konstellation TT+CT vs. CC als dominanter Vererbungsfall und TT vs. CC+CT im rezessiven Fall des TACC3 C/T Polymorphismus wurden analysiert. Der MTR A2756G Polymorphismus wurde so als GG+AG vs. AA im dominanten Fall und GG vs. AA+AG im rezessiven Fall untersucht. AA vs. CC+AC, also der rezessive Fall war das einzige Vererbungsmodell, das vom UGT1A A/C untersucht werden konnte, da die Datenlage nichts anderes vorsah. Für den TP63 A/G SNP wurde sowohl AA+AG vs. GG, also der dominante Fall, als auch AA vs. GG+AG, der rezessive Fall, untersucht. CC+GC vs. GG und CC vs. GG+GC stellen das dominante und rezessive Modell des p53 G72C Polymorphismus dar. Der XPD A751C Polymorphismus wurde mittels CC+AC vs. AA, dem dominanten Modell, und CC vs. AA+AC, dem rezessiven Modell, untersucht.

Die Ergebnisse der Metaanalysen werden in Form von Forest Plots dargestellt und zu jedem der Forest Plots eine gepoolte Odds Ratio mit deren 95% CI errechnet. Zu allen Analysen wurden zusätzlich Funnel Plots erstellt und Egger Tests durchgeführt um einen eventuell vorliegenden Publication Bias zu erkennen. Alle Konstruktionen sowie Tests wurden mithilfe von dem Computerprogramm StatsDirect Statistical Software Version 3.1.7. erstellt und durchgeführt.

Metaanalyse: Ergebnisse

TACC3 C/T Polymorphismus

In die Metaanalyse des TACC3 T/C Polymorphismus wurden fünf Studien eingeschlossen. Nach einer Recherche bei Pubmed mit dem erweiterten Suchbegriff (((rs798766) OR TMM129) OR TACC3) AND (bladder cancer OR urinary cancer OR bladder neoplasms OR urothelial cancer) (Stand: 1.6.2017), bei dem 19 Artikel gefunden wurden, wurden manuell all jene Artikel herausgefiltert, die thematisch auf etwas anderes abzielten und somit keine für die Metaanalyse verwertbaren Daten hervorbrachten. Sie befassten sich vielmehr mit der Diagnostik und Therapie sowie anderen Fragestellungen, was bei sieben Artikeln der Fall war. Fünf Artikel untersuchten andere Genpolymorphismen als den von TACC3 C/T. Zuletzt, nachdem die übrigen Artikel genauer begutachtet wurden, mussten zwei [60], [61] zusätzlich ausgeschlossen werden, da sie keine Aufgliederung nach Genotypen hatten und lediglich Allelfrequenzen vorweisen konnten. Die für eine Metaanalyse wichtigen Daten fehlten somit.

Das folgende Flussdiagramm stellt den Verlauf übersichtlich dar.

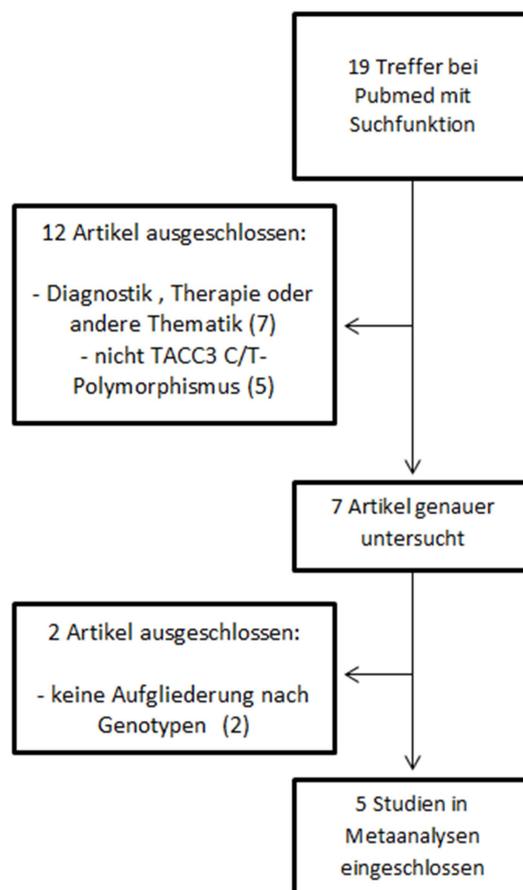


Abbildung 3: Flussdiagramm zum TACC3 C/T Polymorphismus

Autor	Jahr	Fälle	Kontrollen	Anteil Frauen F	Anteil Frauen K	Alter F	Alter K	Anteil Raucher F	Anteil Raucher K	Ethnie	Kontrollgruppe	Hardy-Weinberg-Equilibrium
[62] Figueroa et al.	2015	1147	1555	13%	13%	66 ± 10	65 ± 10	41%	41%	Neu England + Spanien	Krankenhaus	erfüllt
[61] Wang P et al.	2014	1210	1008	16%	0%	63 ± 13	62 ± 10	55%	52%	China	Gesellschaft	erfüllt
[63] Yates et al.	2013	231	261	30%	30%	64	66	79%	65%	Frankreich	Krankenhaus	erfüllt
[64] Ma et al.	2013	176	959	11%	0%	65 ± 13	62 ± 9	48%	53%	China	Gesellschaft	erfüllt
[31] Wang M et al.	2011	815	1141	20%	21%	65 ± 13	65 ± 8	54%	37%	China	k.A.	erfüllt
Summe:		3579	4924									

Tabelle 1: Eigenschaften der Studien zum TACC3 C/T Polymorphismus: k.A. = keine Angabe, F = Fälle, K = Kontrollen

Die fünf Studien, die schlussendlich in die Metaanalyse gelangt sind, weisen alle eine Fall-Kontroll-Struktur auf. Aus vier verschiedenen Ländern stammen die Daten der insgesamt 3579 Patienten sowie der 4924 gesunden Kontrollpersonen. Zwei Studien erstellten die Kontrollgruppe aus Patienten ohne Krebserkrankungen, Zwei Studien generierten ihre Kontrollgruppe aus der Bevölkerung. Eine Studie machte hierzu keine Angabe.

Der Anteil der Frauen schwankt, wie in Tabelle 1 gut ersichtlich, zwischen 0% und 30%. Auch die Angaben zum Anteil der Raucher unter den Studienteilnehmern zeigen erhebliche Unterschiede. Das Alter der Fall- und Kontrollgruppen liegt bei allen Studien bei ca. 63 Jahren und weist geringere Schwankungen auf als der Frauen- und Raucheranteil.

Alle fünf Studien erfüllten das Hardy-Weinberg-Equilibrium, womit eine Sensitivitätsanalyse diesbezüglich entfällt.

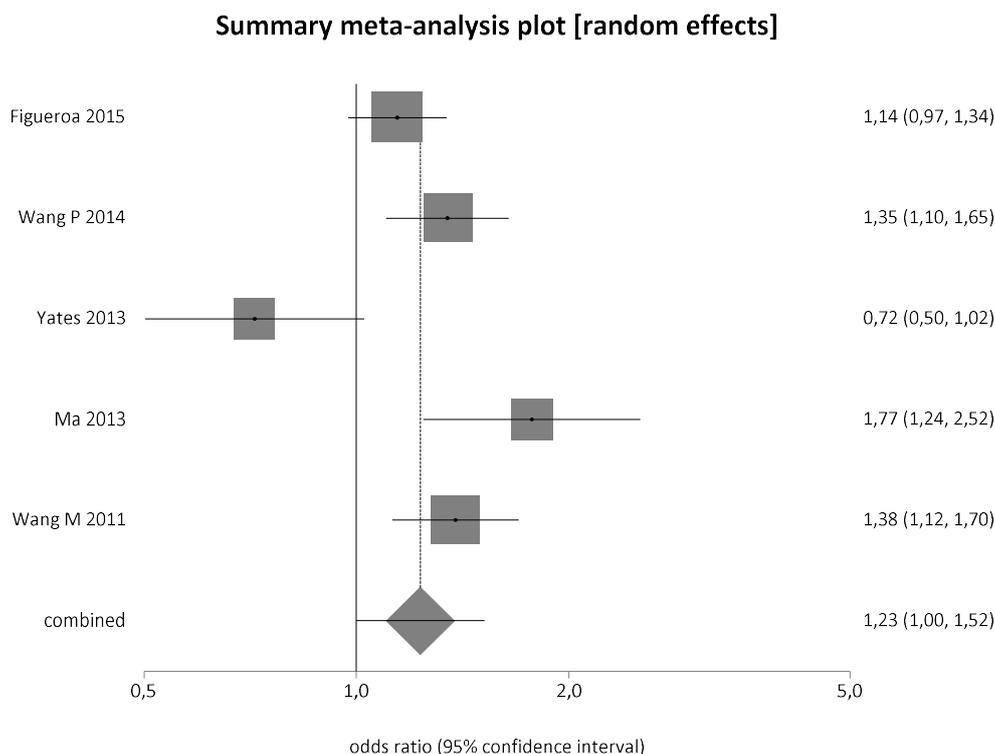


Abbildung 4: Forest Plot zum TACC3 C/T Polymorphismus (TT+CT vs. CC)

Zur Metaanalyse im dominanten Modell (TT+CT vs. CC) ergab der Cochran's Q Test einen Wert für p von 0,0035. Somit wurden die Studien im Random Effects Modell verrechnet und ergaben eine Odds Ratio von 1,23 (95% CI = 0,99987 - 1,517), was leider knapp an der statistischen Signifikanz vorbei ist, was auch der p-Wert mit 0,0501 zeigt.

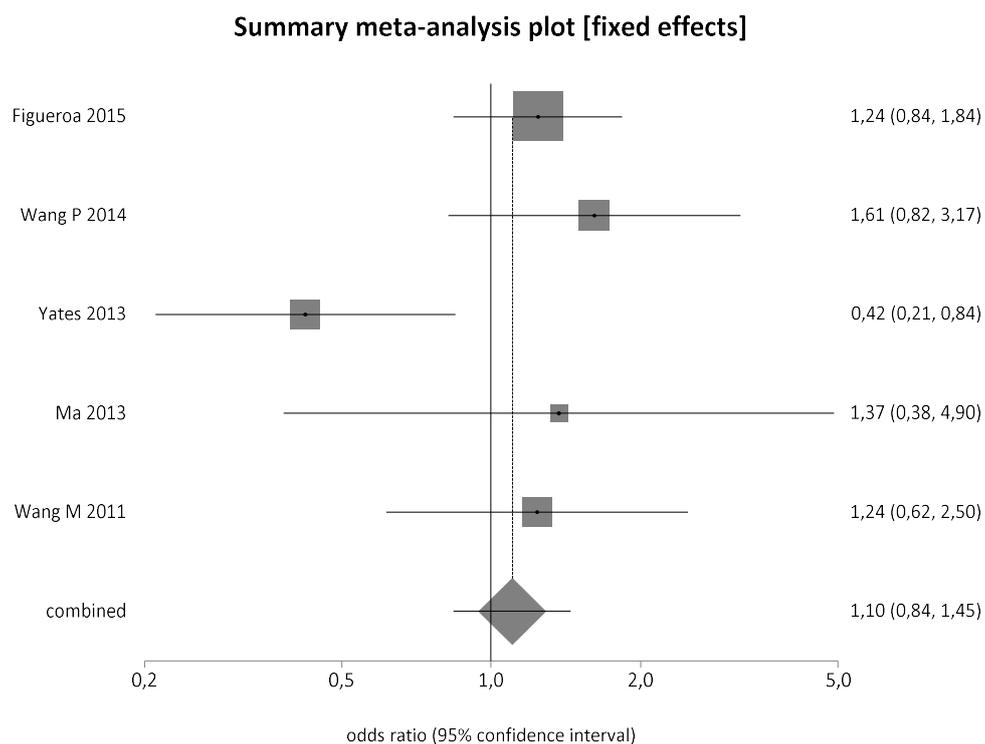


Abbildung 5: Forest Plot zum TACC3 C/T Polymorphismus (TT vs. CC+CT)

Der Cochran's Q Test für das rezessive Modell hatte als p-Wert 0,057 ergeben und es dadurch knapp zum Fixed Effects Modell gebracht. Die Metaanalyse ergab eine Odds Ratio von 1,103 (95% CI = 0,84 - 1,45), was zeigt, dass das Ergebnis nicht statistisch signifikant ist. Der p-Wert hier erbrachte 0,48, was dies bestätigt.

Zum Ausschluss einer Publication Bias wurden zu beiden Vergleichen Funnel Plots erstellt, sowie Egger Tests durchgeführt. Aufgrund der geringen Studienanzahl erscheint es allerdings schwierig die Symmetrie in den Funnel Plots zu erkennen. Die Egger Tests ergaben $p = 0,9168$ für das dominante Modell sowie $p = 0,8148$ für das rezessive Modell. Von einer Publication Bias kann folglich nicht ausgegangen werden.

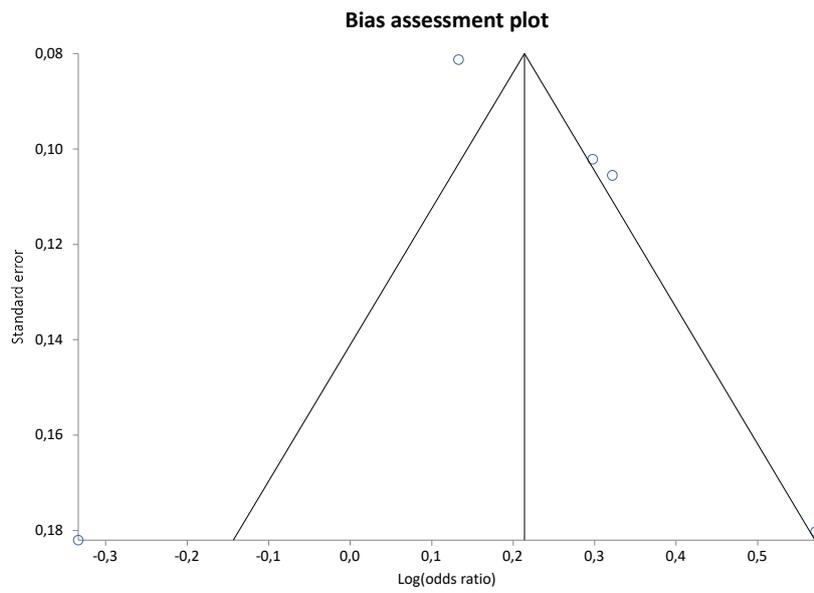


Abbildung 6: Funnel Plot zum TACC3 C/T Polymorphismus (TT+CT vs. CC)

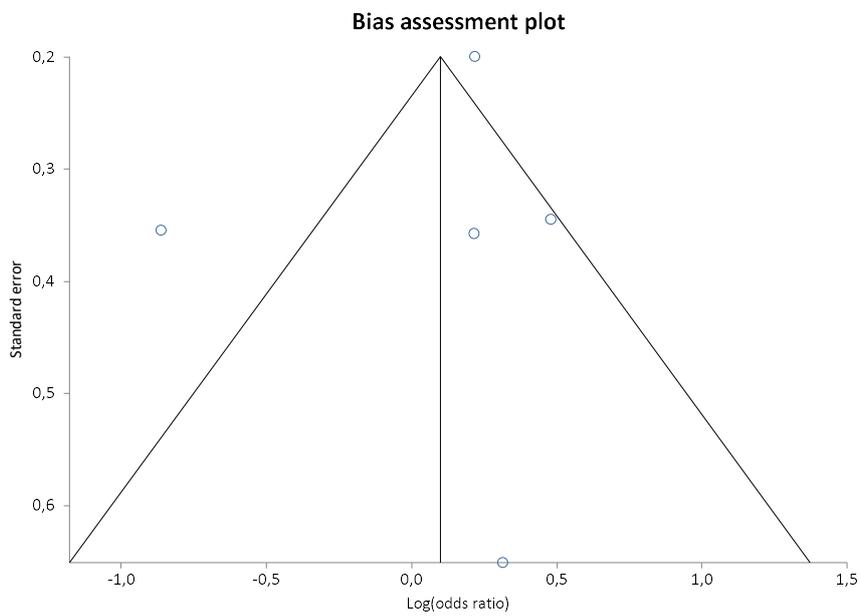


Abbildung 7: Funnel Plot zum TACC3 C/T Polymorphismus (TT vs. CC+CT)

MTR A2756G Polymorphismus

Die Metaanalyse des Single-Nucleotid-Polymorphismus A2756G des MTR-Gens umfasst sechs Studien, die zwischen 2007 und 2010 veröffentlicht wurden. Sie wurden wie folgt recherchiert. Mit dem Suchbegriff (((((rs1805087) OR D919G) OR Asp919Gly) OR MTR) OR A2756G) AND (bladder cancer OR urinary cancer OR bladder neoplasms OR urothelial cancer) (Stand: 27.8.2017) konnten elf Artikel gefunden werden, wovon zwei Artikel sich nicht um den Blasenkrebs drehten und drei eine andere Gesamthematik als die Auftreffhäufigkeit enthielt. Von den sechs Artikeln, die dann genauer begutachtet wurden, konnte ein Artikel im Volltext nicht auffindig gemacht werden [65]. Außerdem kann noch ein Artikel aus web-of-science hinzu, der auf pubmed nicht auffindbar war [66]. Dieser Verlauf wird in Abbildung 8 verdeutlicht.

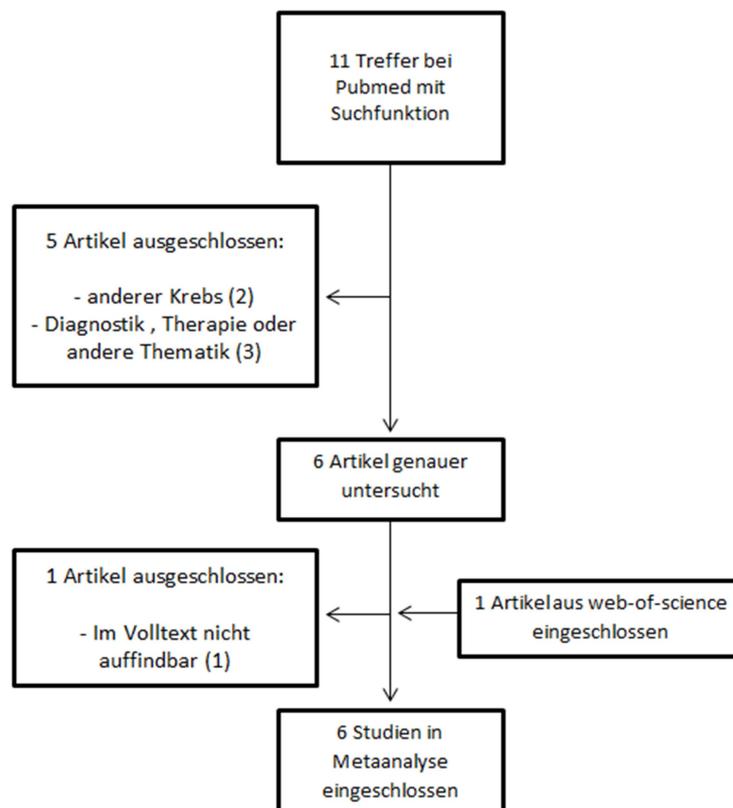


Abbildung 8: Flussdiagramm zum MTR A2756G Polymorphismus

Autor	Jahr	Fälle	Kontrollen	Anteil Frauen F	Anteil Frauen K	Alter F	Alter K	Anteil Raucher F	Anteil Raucher K	Ethnie	Kontrollgruppe	Hardy-Weinberg-Equilibrium
[66] Chung et al.	2010	150	300	31%	31%	65 ± 1	65 ± 1	54%	41%	Taiwan	Krankenhaus	erfüllt
[67] Rouissi et al.	2009	185	191	11%	11%	67 ± 10	67 ± 10	76%	47%	Tunesien	k.A.	erfüllt
[68] Ouerhani et al.	2009	90	110	11%	15%	69 ± 8	64 ± 11	81%	39%	Tunesien	k.A.	erfüllt
[69] Wang M et al.	2009	239	250	18%	22%	50% > 65	50% > 65	57%	40%	China	Krankenhaus	erfüllt
[70] Ouerhani et al.	2007	111	131	6%	6%	72 ± 8	72 ± 8	k.A.	k.A.	Tunesien	k.A.	erfüllt
[71] Moore et al.	2007	1082	1006	13%	13%	66 ± 10	66 ± 10	82%	63%	Spanien	Krankenhaus	erfüllt
Summe:		1857	1988									

Tabelle 2: Eigenschaften der Studien zum MTR A2756G Polymorphismus: k.A. = keine Angabe, F = Fälle, K = Kontrollen

Die beinhaltenden Studien erfüllen alle das Hardy-Weinberg-Equilibrium und bedürfen diesbezüglich deshalb keiner Sensitivitätsanalyse. Die Studien beinhalten zusammen 1857 Patienten und 1988 gesunde, d.h. nicht tumorerkrankte Kontrollpersonen, die in der Hälfte der Fälle im Krankenhaus dazu ausgewählt wurden. Drei der sechs Studien stammen aus Tunesien, zwei wurden in Asien erstellt und eine kaukasische Studie wurde in Spanien durchgeführt. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer bewegt sich nur wenig um die 67 Jahre. Es sind dabei kaum Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe ersichtlich. Jedoch herrscht ein deutlicher Unterschied zwischen den Raucheranteilen der Fall- und Kontrollgruppen, der so aussieht, dass in der Fallgruppe ca. 20 % mehr Raucher anzutreffen sind. Dies ist ein erheblicher Unterschied, der angemerkt werden soll. Der Frauenanteil schwankt zwischen den Studien, jedoch kaum zwischen den Fall- und Kontrollgruppen, was nicht weiter bedenklich ist.

Rechnerisch ergibt sich bei einer dominanten Vererbung des Allels G eine gewisse Inhomogenität der Daten, was der Cochran's Q Test mit $p < 0,0001$ beweist. Dadurch wurde auf das Random Effects Modell zurückgegriffen. Es ergab eine Odds Ratio von 1,63 bei einem 95 %-igen Konfidenzintervall von 1,06 bis 2,51. Da hier der Wert „1“ ausgeschlossen ist, kann davon ausgegangen werden, dass es sich um eine statistisch signifikante Erhebung der Sachlage handelt, was auch der p-Wert von 0,03 beweist.

Der Egger Test ergab allerdings im dominanten Fall einen p-Wert von 0,04. Dadurch muss von einer Publikationsbias ausgegangen werden, was auch der dazugehörige Funnel Plot mit einer eindeutigen Asymmetrie nach rechts zeigt. Das Ergebnis ist somit mit Vorsicht zu betrachten.

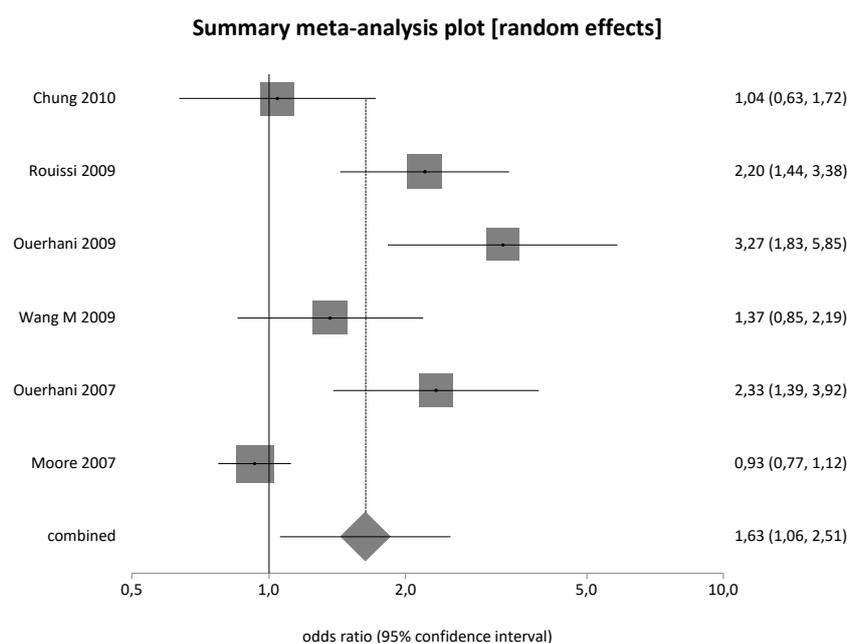


Abbildung 9: Forest Plot zum MTR A2756G Polymorphismus (GG+AG vs. AA)

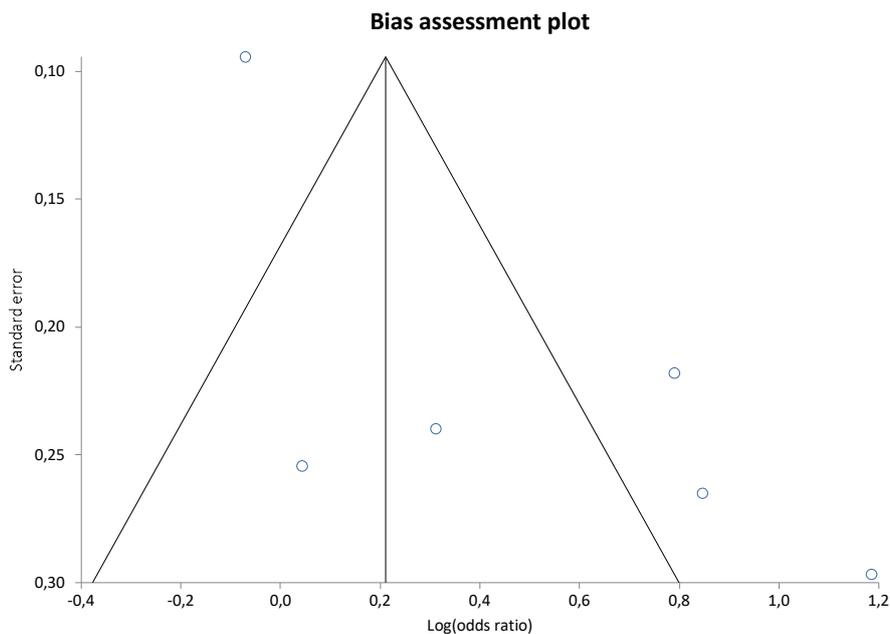


Abbildung 10: Funnel Plot zum MTR A2756G Polymorphismus (GG+AG vs. AA)

Im Fall der rezessiven Vererbung mussten für eine Metaanalyse zwei der Studien ausgeschlossen werden, da sie keinen Patienten mit Genotyp GG vorzuweisen hatten [66] oder eine Kontrollperson mit eben jenem Genotyp hatte [69]. Außerdem wurde bei Moore 2007 [71] keine Genotypenunterscheidung zwischen den Typen „AG“ und „GG“ vorgenommen. Dadurch musste auch diese Studie im rezessiven Fall ausgeschlossen werden. Mit den drei verbliebenen Studien, die genau die drei tunesischen sind, konnte eine Analyse durchgeführt werden. Es ergab sich eine Cochran's Q Test-Ergebnis von $p = 0,76$. Das somit verwendete Fixed Effects Modell errechnete eine zusammengefasste Odds Ratio von 2,04 bei einem 95 % CI von 0,73 bis 5,71, bei einem p-Wert von 0,17. Die Analyse kann nicht als statistisch signifikant betrachtet werden.

Der Egger Test und der Funnel Plot konnten aufgrund der geringen Studienanzahl nicht erstellt und errechnet werden.

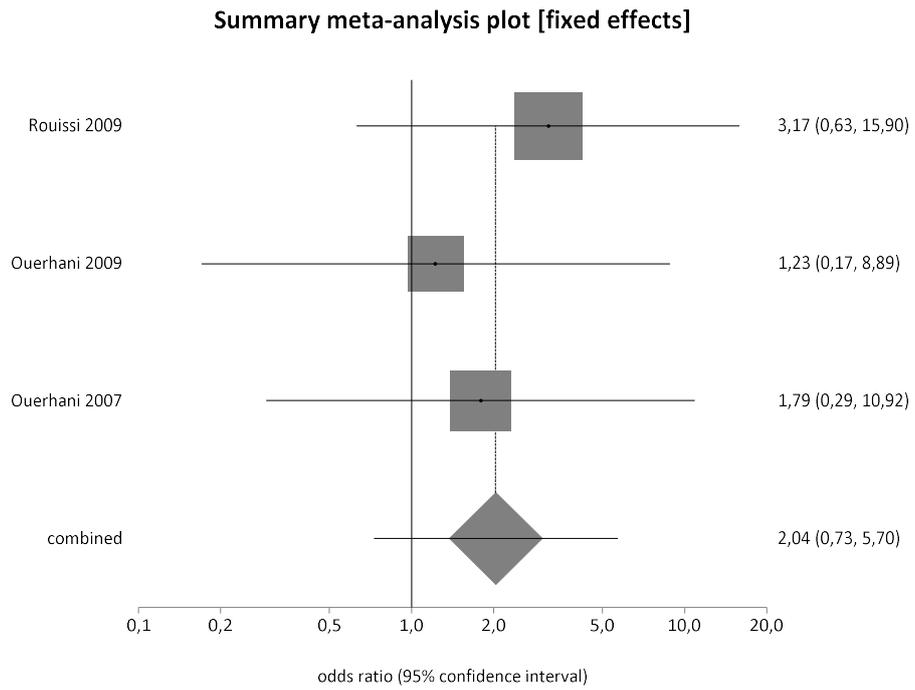


Abbildung 11: Forest Plot zum MTR A2756G Polymorphismus (GG vs. AA+AG)

UGT1A A/C Polymorphismus

Die Metaanalyse des UGT1A A/C Polymorphismus umfasst acht Studien aus vier verschiedenen Artikeln. Die Suche begann diesbezüglich mit dem Suchbegriff (((rs11892031) OR UGT) OR 2q37) OR UGT1A) AND (bladder cancer OR urinary cancer OR bladder neoplasms OR urothelial cancer) (Stand: 24.8.2017). Damit wurden 51 Artikel gefunden und direkt 41 davon wieder ausgeschlossen, weil sie in zehn Fällen nicht das Urothelkarzinom bzw. Blasenkrebs abdeckten, in weiteren 21 Fällen nicht den Polymorphismus untersuchten und in zehn Fällen eine andere Thematik enthielten.

Zehn Artikel wurden dann genauer untersucht auf ihre Tauglichkeit bei dieser Metaanalyse mitzuwirken. Dabei konnten zwei Artikel nicht gefunden werden, da sie noch nicht veröffentlicht wurden [72], [73]. Zwei weitere Artikel stellten eine Übersichtsarbeit über bekannte Polymorphismen zu verschiedenen Krebsarten dar. Sie sind keine Metaanalysen und enthalten auch keine eigenen Daten [74], [75]. Ein Artikel arbeitet ausschließlich mit Genkombinationen [76] und ein Artikel konnte keine Genotypen vorweisen [77] und mussten somit ausgeschlossen werden.

Abbildung 12 verdeutlicht diesen Ablauf der Studienrecherche.

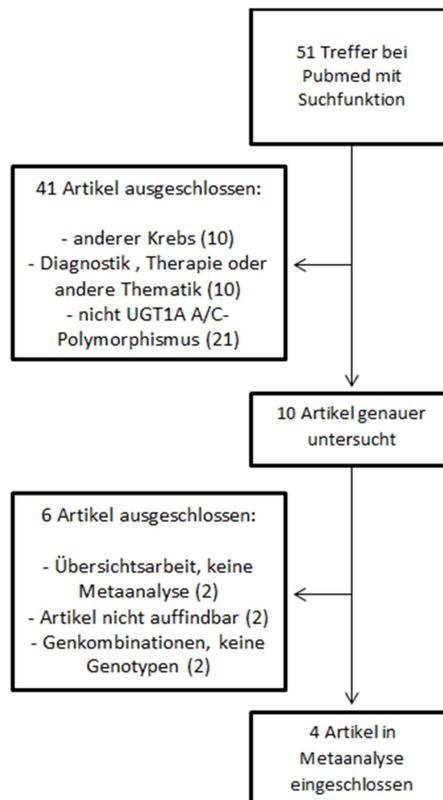


Abbildung 12: Flussdiagramm zum UGT1A A/C Polymorphismus

Autor	Jahr	Studie	Fälle	Kontrollen	Anteil Frauen F	Anteil Frauen K	Alter F	Alter K	Anteil Raucher F	Anteil Raucher K	Ethnie	Kontrollgruppe	Hardy-Weinberg-Equilibrium
[62] Figueroa et al.	2015		1149	1552	13%	13%	66 ± 10	65 ± 10	41%	41%	Neu England + Spanien	Krankenhaus	erfüllt
[78] Zhang et al.	2014		367	420	19%	21%	66 ± 12	65 ± 12	60%	40%	China	k.A.	erfüllt
[38] Selinski et al.	2012	Ungarn	224	75	40%	27%	69 ± 11	63 ± 13	70%	55%	Ungarn	k.A.	erfüllt
[38] Selinski et al.	2012	Ostdeutschland	217	200	14%	17%	65 ± 11	68 ± 10	67%	55%	Deutschland	Krankenhaus	erfüllt
[38] Selinski et al.	2012	Westdeutschland	1049	1425	17%	42%	67 ± 11	63 ± 16	80%	56%	Deutschland	Krankenhaus	erfüllt
[38] Selinski et al.	2012	Pakistan	101	60	13%	20%	59 ± 13	54 ± 14	67%	85%	Pakistan	k.A.	erfüllt
[38] Selinski et al.	2012	Venezuela	112	190	29%	59%	60 ± 12	36 ± 16	88%	37%	Venezuela	Krankenhaus	erfüllt
[8] Tang et al.	2012		4035	5284	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	kaukasisch	k.A.	erfüllt
Summe:			7254	9206									

Tabelle 3: Eigenschaften der Studien des UGT1A A/C Polymorphismus: k.A. = keine Angabe, F = Fälle, K = Kontrollen

Der Artikel von Selinski et al. 2012 [38] enthält verschiedene unabhängige Studien aus Ungarn, zwei aus Deutschland und je eine aus Pakistan und Venezuela. Die Studien wurden demnach auch einzeln hier aufgeführt und mit den anderen drei Studien verrechnet.

So enthält die Metaanalyse insgesamt 7.254 Blasenkrebspatienten und 9.206 gesunde Kontrollpersonen. Sie sind entweder krebsfreie Patienten oder die Art und Weise, wie sie dazu ausgewählt wurden, ist nicht genauer bekannt. Fünf der acht Studien wurden mit kaukasischen Studienteilnehmern durchgeführt, zwei Studien kommen aus dem asiatischen Raum und eine aus Südamerika. Bei allen Studien wird das Hardy-Weinberg-Equilibrium als erfüllt angenommen.

Der Anteil der Frauen schwankt in den Studien zwischen 15 % und 59 %, außerdem unterliegt auch das Alter der Teilnehmer großen Unterschieden zwischen 37 und 69 Jahren. Der Raucheranteil zeigt genauso Unterschiede, nämlich zwischen 37 % und 88 %.

Das A Allel steht hier unter Verdacht Blasenkrebs zu begünstigen. Da der Genotyp CC nur sehr selten vorliegt, in vielen Studien gar nicht existiert und einige Studien die Genotypen AC und CC zahlenmäßig nicht weiter differenziert haben, kann hier nur mit der rezessiven Vererbung von dem Allel A gerechnet werden.

Die Metaanalyse ergibt hier eine Odds Ratio von 1,26 bei einem 95 %-Konfidenzintervall von 1,15 bis 1,38. Der p-Wert liegt bei $< 0,0001$, was die statistische Signifikanz der Beobachtung bezeugt. Der Cochran's Q Test ergab einen Wert für p von 0,51, womit hier ein Fixed Effects Modell benutzt wurde.

Der Egger Test erbrachte eine Wertigkeit, die nicht an eine Publication Bias denken lässt, nämlich $p = 0,62$. Auch der Funnel Plot zeigt keine deutliche Asymmetrie, womit von einer Bias abgesehen werden kann.

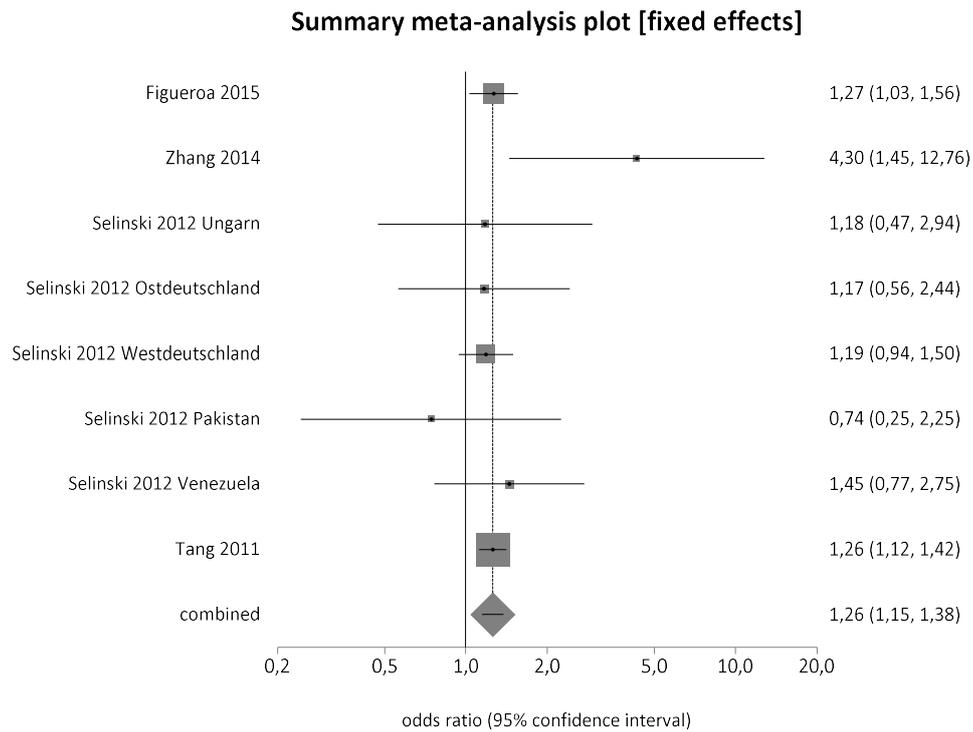


Abbildung 13: Forest Plot zum UGT1A A/C Polymorphismus (AA vs. CC+AC)

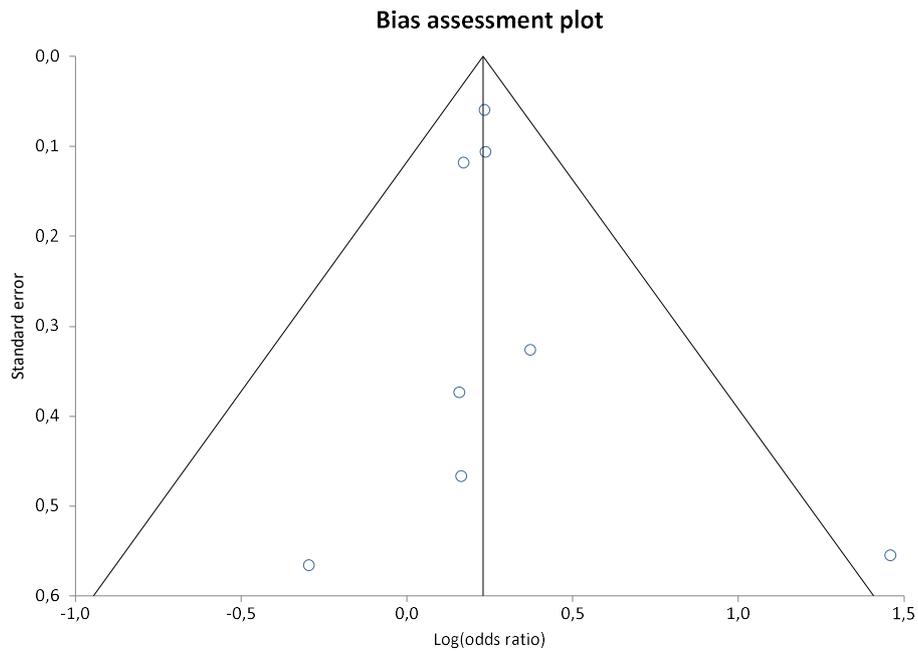


Abbildung 14: Funnel Plot zum UGT1A A/C Polymorphismus (AA vs. CC+AC)

Nimmt man für eine Subgruppenanalyse nur die kaukasischen Studien heraus, so ergibt sich zumindest im Forest Plot ein noch deutlicheres Bild mit einer Odds Ratio von 1,25 bei einem 95 %-Konfidenzintervall von 1,14 bis 1,37, was jedoch exakt genauso breit ist. Der p-Wert verändert sich hier nicht messbar mit $p < 0,0001$. Auch hier ist die Sachlage statistisch signifikant. Bei einem Cochran's Q Test von 0,99 wurde das Fixed Effects Modell zur Berechnung gewählt.

Der Egger Test erbrachte einen p-Wert von 0,27, was zusammen mit dem symmetrischen Funnel Plot gegen eine Publication Bias spricht. Die Daten sind somit glaubhaft und verwertbar.

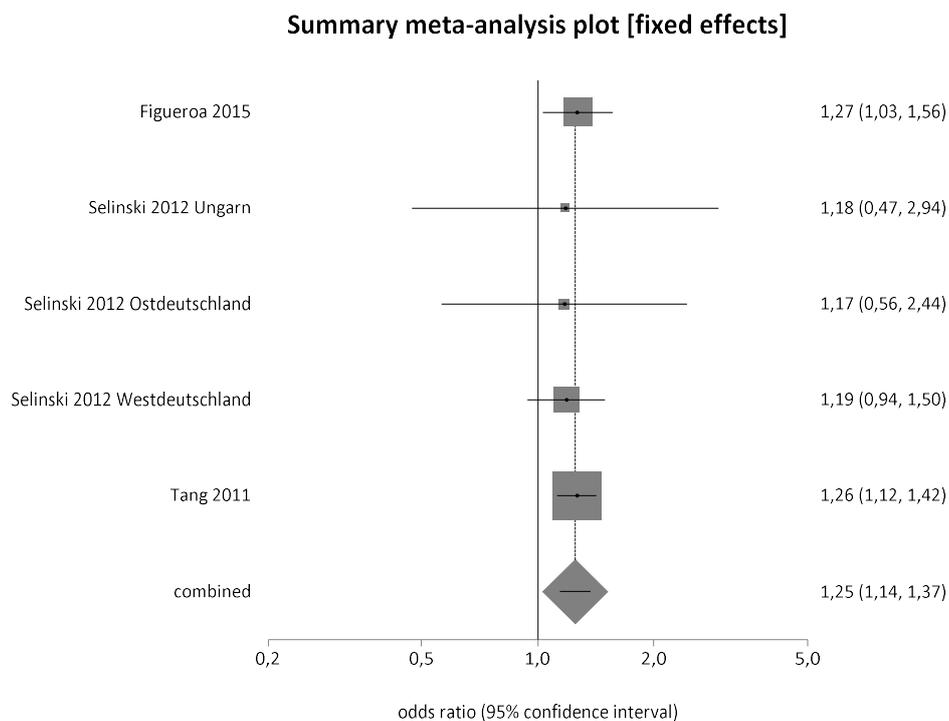


Abbildung 15: Forest Plot der kaukasischen Studien zum UGT1A A/C Polymorphismus (AA vs. CC+AC)

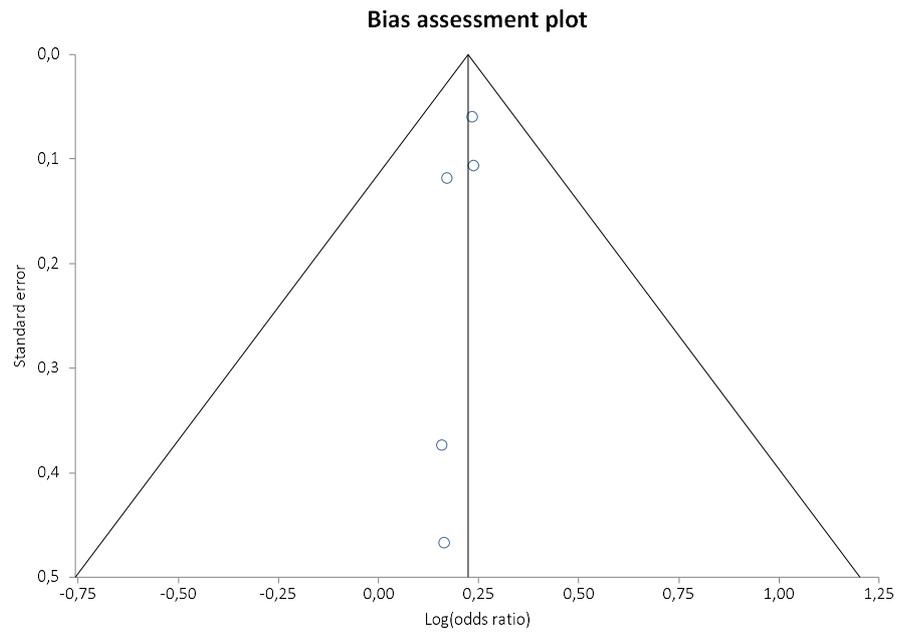


Abbildung 16: Funnel Plot der kaukasischen Studien zum UGT1A A/C Polymorphismus (AA vs. CC+AC)

TP63 A/G Polymorphismus

Die Metaanalyse des TP63 A/G Polymorphismus konnte aus zehn Studien aus vier Artikeln zusammengesetzt werden, die zwischen den Jahren 2009 und 2014 veröffentlicht wurden.

Die Recherche hierzu begann mit dem Suchbegriff (((((OR TP63 A/G) OR A/G 3q28) OR TP63) OR 3q28) OR rs710521) AND (bladder cancer OR urinary cancer OR bladder neoplasms OR urothelial cancer) bei Pubmed, die 61 Treffer hervorbrachte (Stand: 22.7.2017). 53 Artikel konnten direkt wieder ausgeschlossen werden, weil sie in 16 Fällen eine andere Krebserkrankung als den Blasenkrebs bzw. Urothelkarzinom untersuchten. 17 Artikel befassten sich mit einem anderen Single-Nucleotid-Polymorphismus als dem von TP63 A/G. Außerdem mussten weitere 20 Artikel aus der Metaanalyse herausgenommen werden, weil sie eine andere Thematik, als den Zusammenhang zwischen einer Blasenkrebserkrankung und dem Polymorphismus untersuchten, nämlich Therapieoptionen, Diagnostik oder ähnliches. acht Artikel, die von der Gesamthematik passten, wurden gelesen, wodurch vier Artikel als nicht brauchbar ausgeschlossen wurden. Sie arbeiteten ausschließlich mit Allelfrequenzen und nicht mit Genotypen [79], [77], [80], [72], wie sie für diese Arbeit verlangt wurden.

Abbildung 17 macht diesen Ablauf noch einmal deutlich.

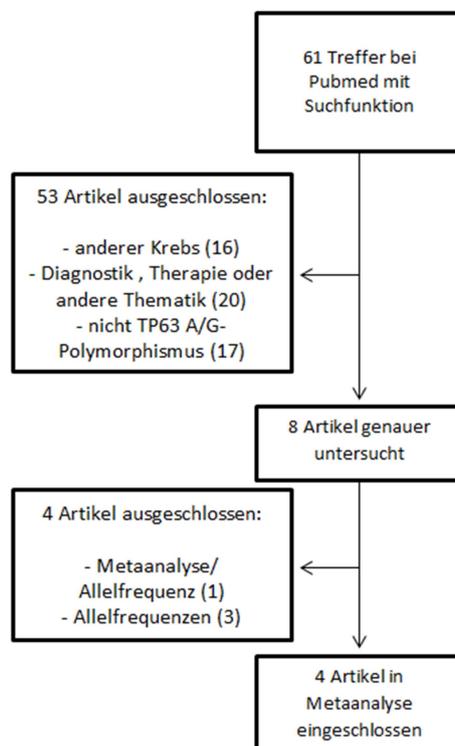


Abbildung 17: Flussdiagramm zum TP63 A/G Polymorphismus

Autor	Jahr	Studie	Fälle	Kontrollen	Anteil Frauen F	Anteil Frauen K	Alter F	Alter K	Anteil Raucher F	Anteil Raucher K	Ethnie	Kontrollgruppe	Hardy-Weinberg-Equilibrium
[81] Singh et al.	2014		225	240	11%	13%	60 ± 13	58 ± 12	70%	21%	Indien	Krankenhaus	erfüllt
[48] Lehmann et al.	2010	Ungarn	262	65	40%	27%	69 ± 11	63 ± 13	70%	55%	Ungarn	k.A.	erfüllt
[48] Lehmann et al.	2010	Ostdeutschland	215	189	14%	17%	65 ± 11	68 ± 10	67%	55%	Deutschland	Krankenhaus	erfüllt
[48] Lehmann et al.	2010	Westdeutschland	733	1069	17%	42%	67 ± 11	63 ± 16	80%	56%	Deutschland	Krankenhaus	erfüllt
[48] Lehmann et al.	2010	Pakistan	103	227	13%	20%	59 ± 13	54 ± 14	67%	85%	Pakistan	k.A.	erfüllt
[48] Lehmann et al.	2010	Venezuela	112	190	29%	59%	60 ± 12	36 ± 16	88%	37%	Venezuela	Krankenhaus	erfüllt
[82] Wang M et al.	2009	test set	230	255	18%	22%	64 ± 12	63 ± 12	57%	39%	China	Krankenhaus	erfüllt
[82] Wang M et al.	2009	validation set	185	210	17%	15%	64 ± 14	64 ± 11	52%	41%	China	Krankenhaus	erfüllt
[83] Stern et al.	2009	kaukasisch	489	578	20%	19%	55 ± 7	54 ± 8	81%	61%	Californien	Gesellschaft	erfüllt
[83] Stern et al.	2009	chinesisch	535	529	21%	23%	61 ± 10	62 ± 10	66%	55%	China	Gesellschaft	nicht erfüllt
Summe:			3089	3552									

Tabelle 4: Eigenschaften der Studien zum TP63 A/G Polymorphismus: k.A. = keine Angabe, F = Fälle, K = Kontrollen

Die Artikel von Lehmann et al. 2010 [48], von Wang M et al. 2009 [82] und von Stern et al. 2009 [83] enthalten mehrere unabhängige Studien, die einzeln in die Metaanalyse miteinbezogen wurden.

Die folgende Metaanalyse umfasst Daten aus sieben verschiedenen Ländern mit insgesamt 3.089 Blasenkrebspatienten sowie 3.552 gesunden Kontrollpersonen. Fünf Studien stammen aus dem asiatischen Raum, vier behandeln kaukasische Fälle und Kontrollen und eine Studie wurde in Venezuela gemacht. Die Kontrollgruppe wurde in drei Untersuchungen aus Patienten, die nicht unter Krebs leiden oder litten, bestückt, in zwei Studien aus Personen der Gesamtbevölkerung und fünf Studien machten dazu keine Aussage. Der Anteil der Frauen liegt zwischen 10 % und 23 %, wurde allerdings in den Lehmann et al. 2010 Studien [48] nicht angegeben. Das Alter der Studienteilnehmer bewegt sich im Mittel zwischen 55 und 64 Jahren und wurde auch in den Lehmann et al. 2010 Studien [48] nicht veröffentlicht. Neben diesen Daten zeigt Tabelle 4, dass der Raucheranteil unter den Teilnehmern erheblich schwankt und meistens in der Kontrollgruppe unter dem in der Fallgruppe liegt.

Im dominanten Modell ergab der Cochran's Q Test einen Wert für p von 0,42, was eine gewisse Ähnlichkeit der Werte beweist und damit das Fixed Effects Modell für die Metaanalyse vorschlägt. Die Odds Ratio ergab 1,17 mit einem 95 % CI von 0,95 bis 1,44 und einem p-Wert von 0,14. Das Ergebnis liegt somit außerhalb der statistischen Signifikanz.

Im rezessiven Modell errechnete sich p als 0,87 im Cochran's Q Test, wodurch auch hier das Fixed Effects Modell verwendet wurde. Die Odds Ratio ergab einen Wert von 1,22 mit dem 95 % CI von 1,10 bis 1,35 und $p = 0,0001$. Dieses Ergebnis im rezessiven Modell ist damit statistisch signifikant.

Zum Ausschluss einer Publication Bias wurden auch Funnel Plots zu den beiden Modellen angefertigt. Der Funnel Plot zum dominanten Modell könnte etwas seitenlastig sein, jedoch weist der Egger Test mit $p = 0,50$ auf keine Bias hin. Im rezessiven Modell ergab der Egger Test $p = 0,895$ und der Funnel Plot zeigte ein symmetrisches Bild. Es kann also davon ausgegangen werden, dass keine bedeutende Publication Bias vorliegt.

Summary meta-analysis plot [fixed effects]

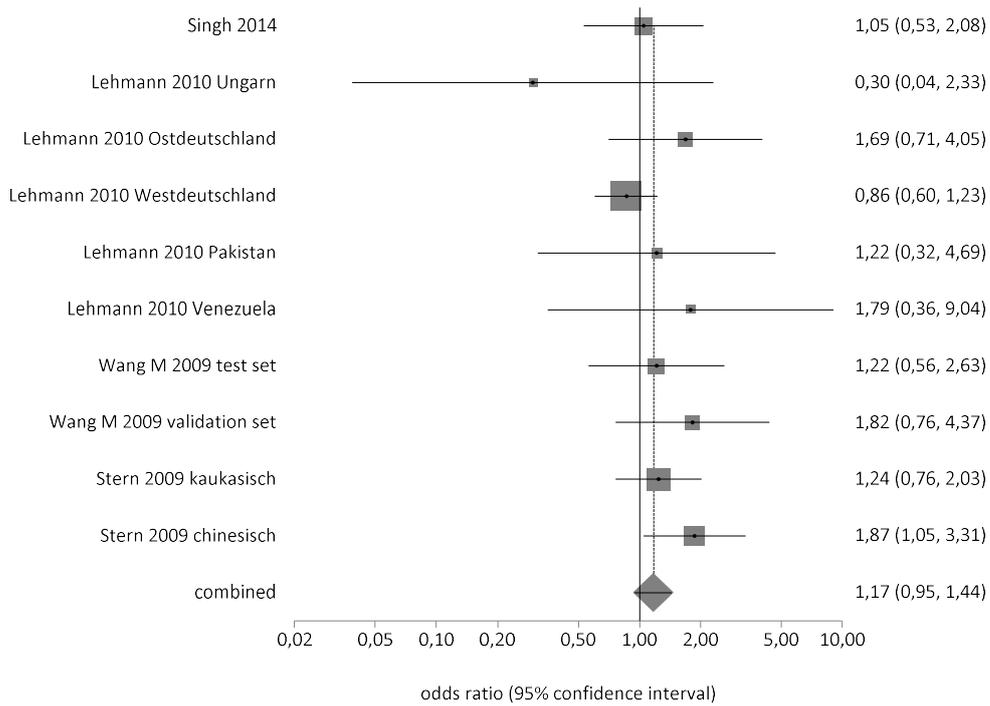


Abbildung 18: Forest Plot zum TP63 A/G Polymorphismus (AA+AG vs. GG)

Summary meta-analysis plot [fixed effects]

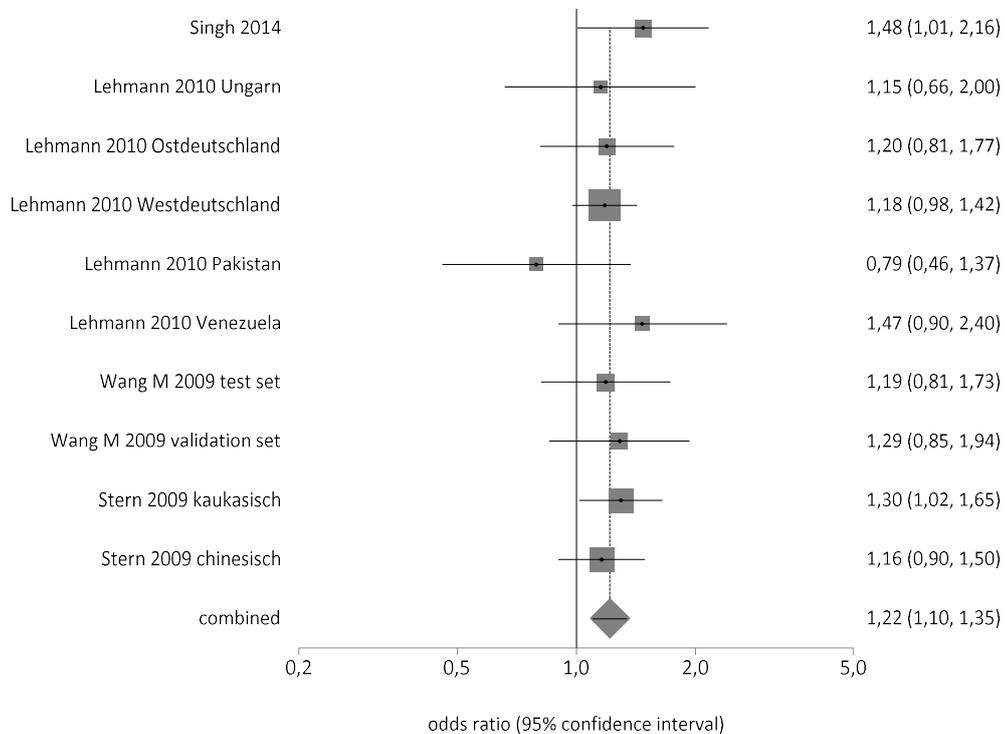


Abbildung 19: Forest Plot zum TP63 A/G Polymorphismus (AA vs. GG+AG)

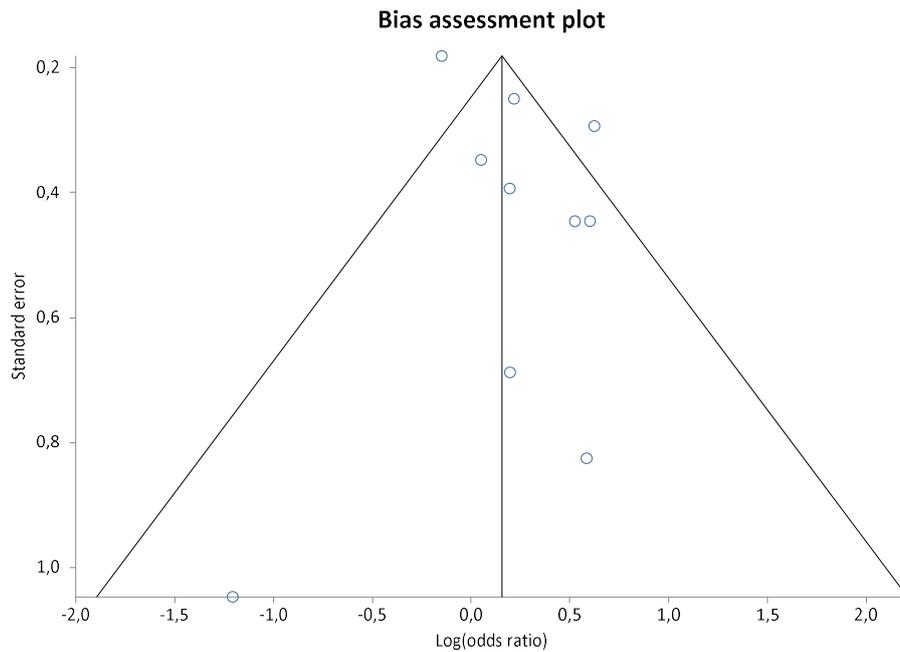


Abbildung 20: Funnel Plot zum TP63 A/G Polymorphismus (AA+AG vs. GG)

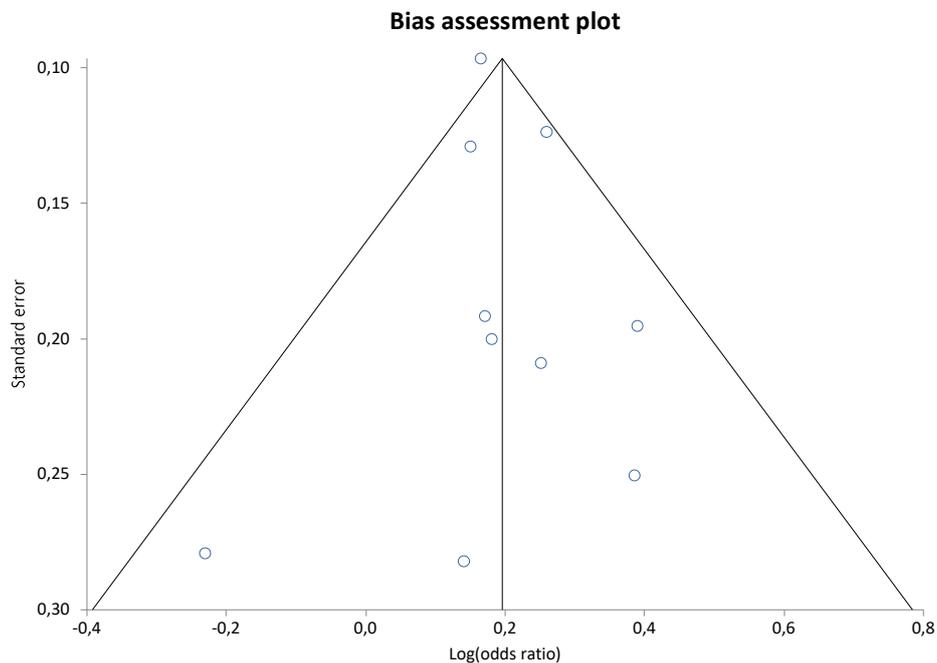


Abbildung 21: Funnel Plot zum TP63 A/G Polymorphismus (AA vs. GG+AG)

die chinesische Studie von Stern et al. 2009 [83], erfüllt als einzige das Hardy-Weinberg-Equilibrium nicht. Aus diesem Grund wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der diese Studie ausgeschlossen wurde. Die Analyse ergab bei einem Cochran's Q Test von $p = 0,62$ im Fixed Effects Modell eine Odds Ratio von 1,09 (95 % CI = 0,87 - 1,36) im

dominanten Modell und einen Wert für p von 0,46. Im rezessiven Modell ergab die Odds Ratio 1,23 (95 % CI = 1,0996 - 1,37) und p = 0,0003, bei einem Cochran's Q Test Ergebnis von p = 0,82. Damit ist bewiesen, dass der Ausschluss der chinesischen Studie von Stern et al. 2009 [83] nichts an der Signifikanz der Metaanalyse ändert.

Auch die Funnel Plots und Egger Tests mit p = 0,42 bei dominanter Vererbung und p = 0,83 bei rezessiver Vererbung sind mit den Werten einer Publication Bias der Metaanalyse zu vergleichen.

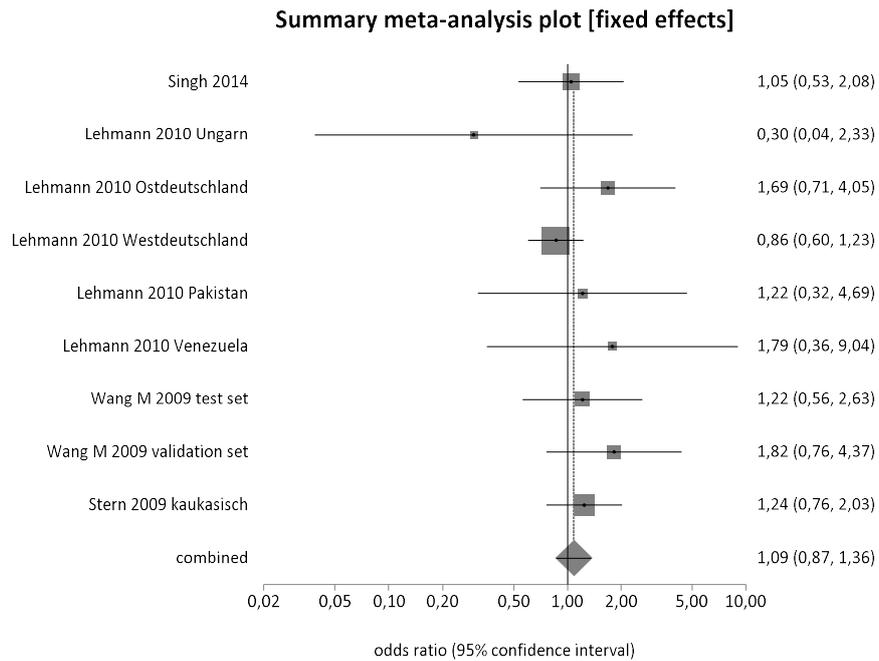


Abbildung 22: Sensitivitätsanalyse zum TP63 A/G Polymorphismus (AA+AG vs. GG)

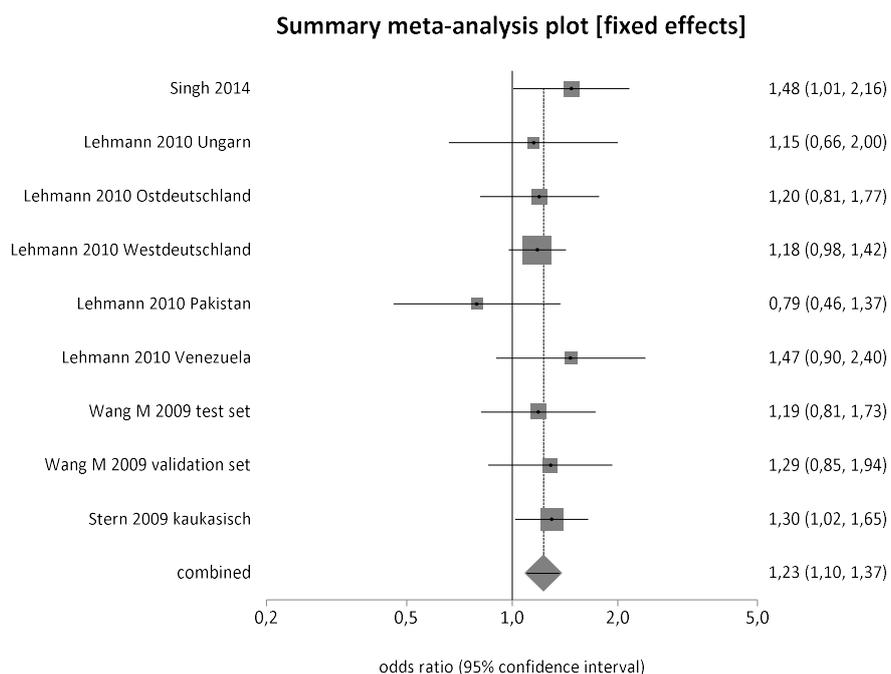


Abbildung 23: Sensitivitätsanalyse zum TP63 A/G Polymorphismus (AA vs. GG+AG)

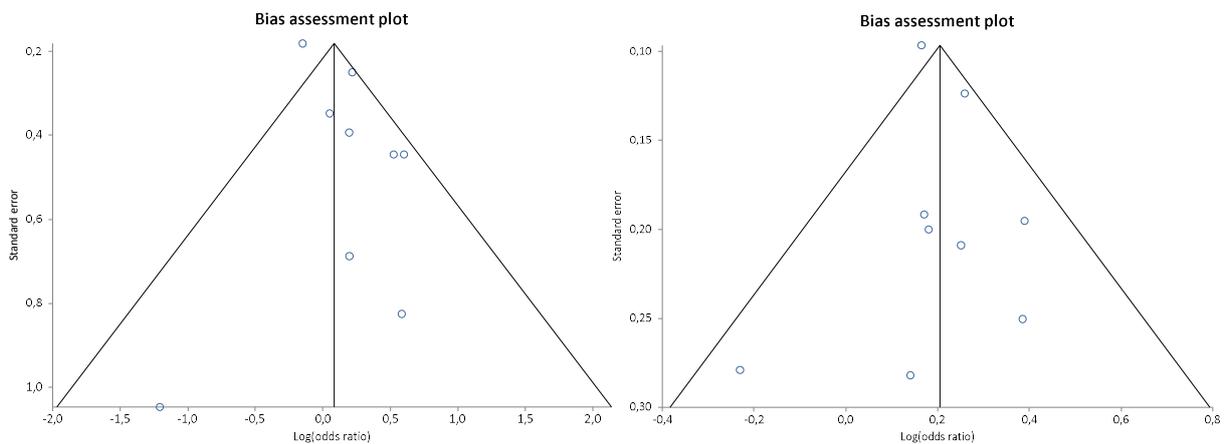


Abbildung 24: Funnel Plots zur Sensitivitätsanalyse zum TP63 A/G Polymorphismus (AA+AG vs. GG), (AA vs. GG+AG)

Fünf Studien stammen aus Asien, drei davon aus China. Sie wurden getrennt von den anderen Studien in einer statistischen Untersuchung behandelt und ergaben als zusammengefasste Odds Ratio 1,45 (95 % CI = 1,03 - 2,02) im Fixed Effects Modell bei einer dominanten Vererbung den p-Wert von 0,03. Rezessiv ergab sich eine Odds Ratio von 1,196 (95 % CI = 1,0186 - 1,404) im Fixed Effects Modell bei $p = 0,03$. Beide Ergebnisse werden als statistisch signifikant angesehen.

Zum Ausschluss einer Publikationsbias wurden Funnel Plots erstellt und Egger Tests durchgeführt, mit dem Ergebnis, dass die Funnel Plots ein symmetrisches Bild aufweisen und die Egger Tests mit $p = 0,66$ im dominanten Fall und mit $p = 0,63$ im rezessiven Fall auf keine Bias hinweisen.

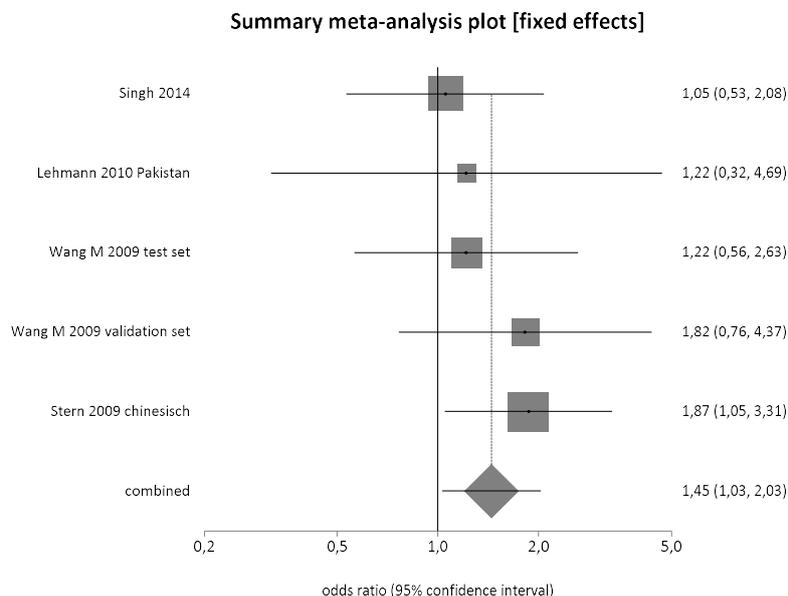


Abbildung 25: Forest Plot zu asiatischen Studien zum TP63 A/G Polymorphismus (AA+AG vs. GG)

Summary meta-analysis plot [fixed effects]

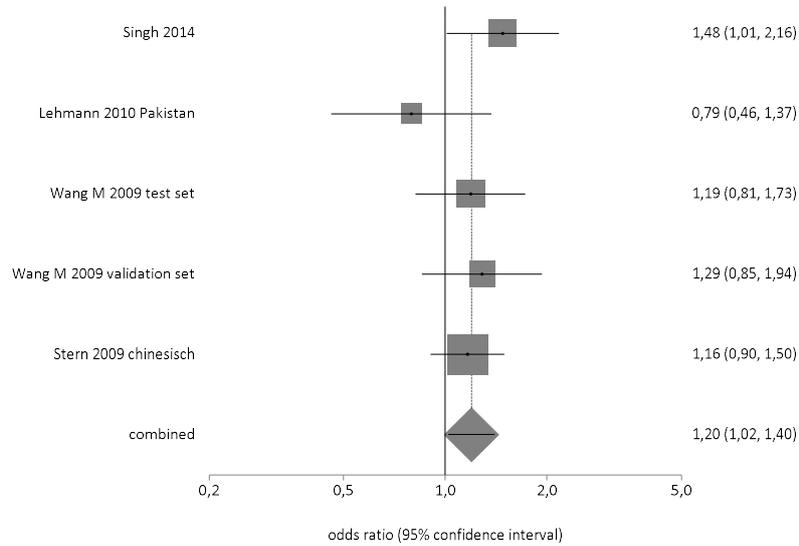


Abbildung 26: Forest Plot zu asiatischen Studien zum TP63 A/G Polymorphismus (AA vs. GG+AG)

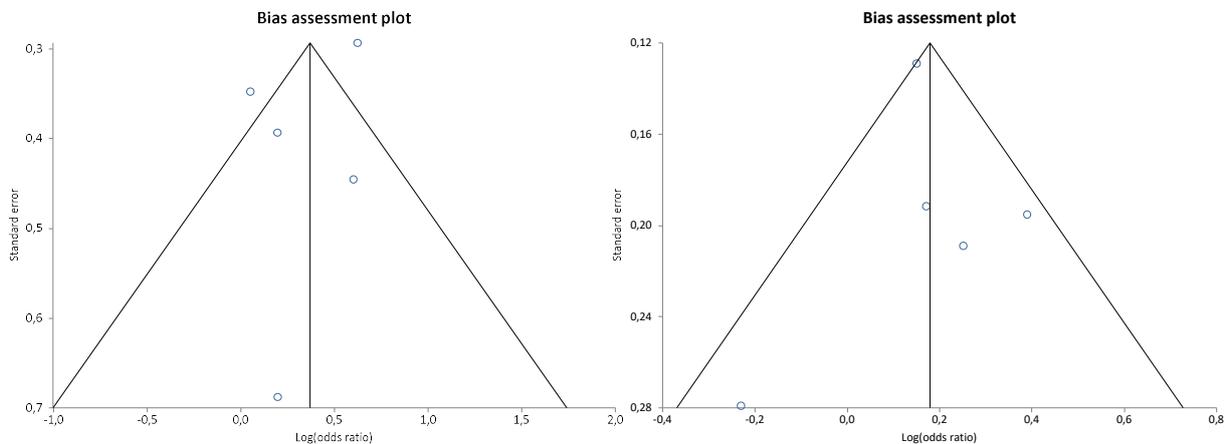


Abbildung 27: Funnel Plots zu asiatischen Studien zum TP63 A/G Polymorphismus (AA+AG vs. GG), (AA vs. GG+AG)

Die vier kaukasischen Studien aus Deutschland, Kalifornien und Ungarn hatten deutlich andere Ergebnisse als die asiatischen. Sie berechneten eine Odds Ratio von 1,0096. Ihr 95 %-Konfidenzintervall lag zwischen 0,77 und 1,32 im Fixed Effects Modell bei angenommenem dominantem Erbgang. Da der Wert „1“ hierbei enthalten ist, kann nicht von einer statistischen Signifikanz der Entstehung von Blasenkrebs durch den Polymorphismus ausgegangen werden, was auch $p = 0,95$ zeigt. Im rezessiven Modell sieht es anders aus.

Die Odds Ratio errechnet sich als 1,21 (95 % CI = 1,06 - 1,39) im Fixed Effects Modell. Hier kann von statistischer Signifikanz gesprochen werden bei einem Wert für p von 0,005.

Auch die Egger Tests auf Publication Bias ergaben mit $p = 0,98$ im dominanten Fall und mit $p = 0,898$ im rezessiven Fall keine Hinweise auf eine Bias. Die Funnel Plots bestätigen dies.

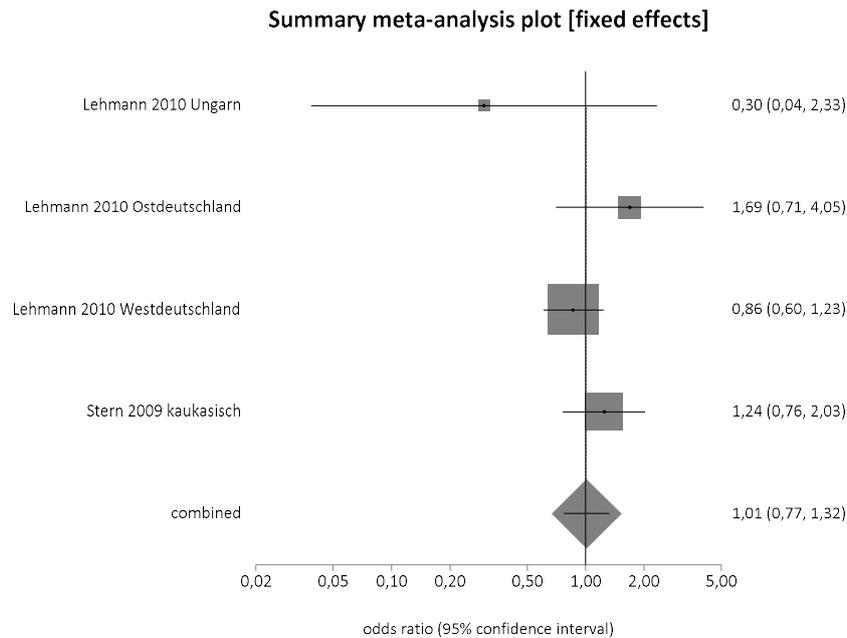


Abbildung 28: Forest Plot zu kaukasischen Studien zum TP63 A/G Polymorphismus (AA+AG vs. GG)

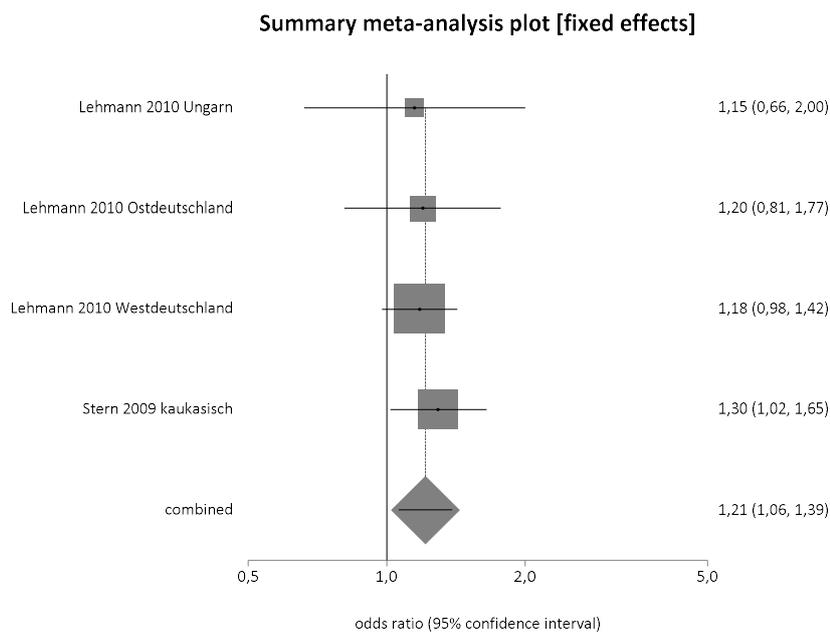


Abbildung 29: Forest Plot zu kaukasischen Studien zum TP63 A/G Polymorphismus (AA vs. GG+AG)

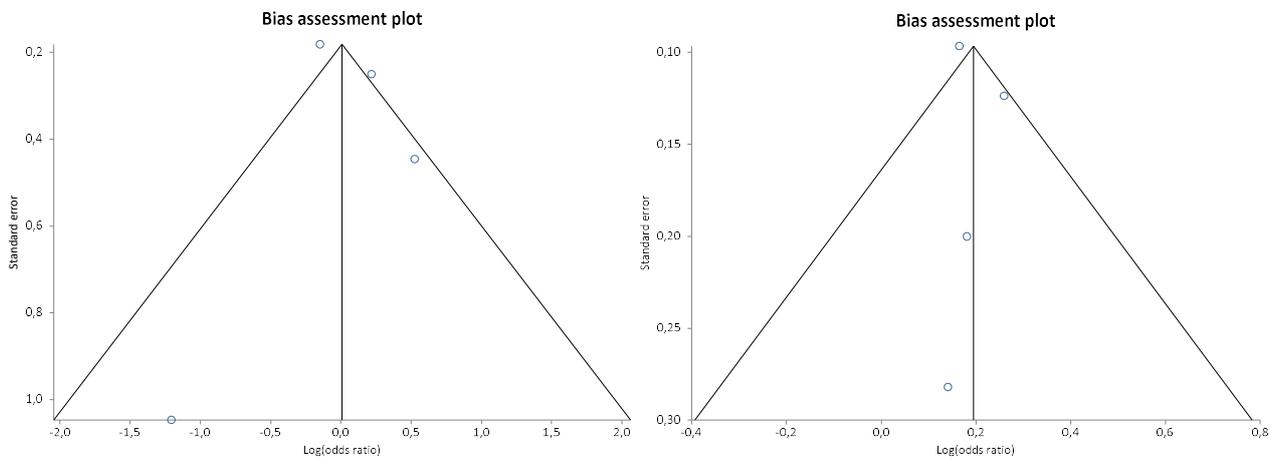


Abbildung 30: Funnel Plots zu kaukasischen Studien zum TP63 A/G Polymorphismus (AA+AG vs. GG), (AA vs. GG+AG)

P53 G72C Polymorphismus

Zum G72C-Polymorphismus des p53-Gens wurden insgesamt 23 Studien in die Metaanalyse mit aufgenommen. Hierzu wurden mittels eines komplex verbundenen Suchbegriffs auf Pubmed 119 Artikel gefunden und weiter auf ihre Tauglichkeit untersucht bei dieser Metaanalyse mitzuwirken. Der Suchbegriff lautete: (((((((rs1042522) OR p53 susceptibility) OR p53 codon 72) OR P72R) OR Arg72) OR codon 72) OR Arg72Pro) OR G72C) AND (bladder cancer OR urinary cancer OR bladder neoplasms OR urothelial cancer) (Stand: 1.6.2017).

Abbildung 31 verdeutlicht in Form eines Flussdiagramms den Ablauf der Literaturrecherche.

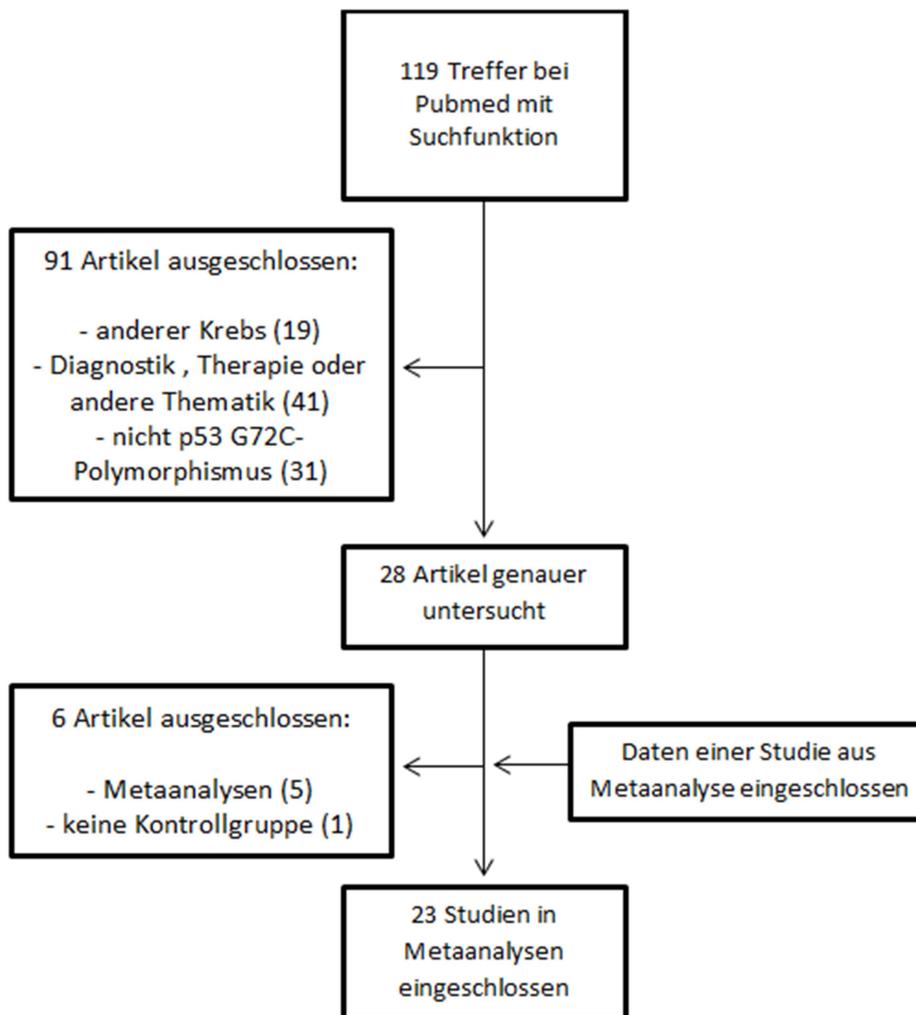


Abbildung 31: Flussdiagramm zum p53 G72C Polymorphismus

Von den 119 Artikeln mussten 19 ausgeschlossen werden, weil es sich dabei um Studien handelte, die andere Krebsarten wie etwa den Gallenblasenkrebs oder den Prostatakrebs untersuchten. 41 Studien befassten sich mit der Thematik rund um Diagnostik und Therapie

des Blasenkrebses und nicht um seine genetische Prädisposition. Auch andere Polymorphismen zum p53-Gen mussten für diese Metaanalyse ausgeschlossen werden, was bei 31 Studien der Fall war.

Nach einer genaueren Sichtung der Datenlage wurde eine weitere Studie [84] aufgrund dessen ausgeschlossen, dass sie keine Kontrollgruppe vorzuweisen hatte. Insgesamt waren auch 5 ältere Metaanalysen dabei, die aus heutiger Sicht stark ergänzungswürdig sind, weil zum einen neuere Publikationen fehlen und zum anderen auch von den älteren Studien einige nicht aufgeführt sind. [85], [86], [87], [88], [89].

Aus einer älteren Metaanalyse [86] musste der Datensatz der Studie Biro E 2000 [90] entnommen werden, da der Originaltext nicht auffindbar war.

Der Artikel von Lin 2017 [91] enthält zwei getrennte Untersuchungen, eine die streng nur Blasenkrebspatienten enthält und eine mit Urothelkarzinom im oberen Harntrakt. Eine Erkrankung, die weitaus seltener als der Blasenkrebs ist, aber trotzdem zum Formenkreis des Urothelkarzinoms gehört und folglich in die Metaanalyse mit aufgenommen werden muss. So versteht sich, dass aus den 23 Artikeln 24 eigene Studien zu finden sind.

Somit konnten 24 Studien, die alle eine Fall-Kontroll-Struktur aufweisen, eingeschlossen werden:

Aus 13 verschiedenen Ländern wurden insgesamt 4.763 Patienten und 6.513 gesunde Kontrollpersonen in die Berechnungen aufgenommen. Dabei kommen acht Studien aus Taiwan, drei aus Japan und zwei aus Indien, was den asiatischen Raum, im Vergleich zu den 6 kaukasischen Studien aus den USA, Texas, sowie Spanien, Griechenland, Slowakei und der Türkei, mit insgesamt 16 überproportional gut abdeckt,.

Wie in der Tabelle 5 ersichtlich, schwanken sowohl die Frauenanteile in Fall- und Kontrollgruppen zwischen 0 % und über 50 %, als auch das mittlere Alter zwischen 53 und über 70 Jahren. Der Anteil der Raucher in den beiden Gruppen ist ebenso variabel. Außerdem sind die Zigarettenkonsum-Grenzen in den Studien sehr unterschiedlich gewählt, was es schwierig macht, die Studien in dieser Hinsicht zu vergleichen.

Zwölf der Studien generierten ihre Kontrollgruppen aus Patienten, die keine Krebserkrankung haben oder hatten, vier Studien hatten Kontrollpersonen aus der Gesellschaft, eine Studie sogar beides und sieben hatten keine Angabe diesbezüglich gemacht.

Abbildung 32 zeigt die Metaanalysen des dominanten Modells (CC+GC vs. GG). Es wurde hier das Random Effects Modell verwendet, da der Cochran's Q-Test einen Wert für p von

0,0007 ergibt und sich die Stichproben, hier Studien, somit signifikant unterscheiden. Das Odds Ratio liegt hier bei 1,048 (95 % CI = 0,915 - 1,201). Der p-Wert ergab 0,50.

Im rezessiven Modell (CC vs. GG+GC) in der Abbildung 33 wurde ebenfalls ein Random Effects Modell gewählt (Cochran's Q-Test: $p=0,0014$) mit dem Odds Ratio von 1,108 (95 % CI = 0,918 - 1,336) und $p = 0,29$.

Beide Modelle des p53 G72C Polymorphismus haben somit keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

Zum Ausschluss eines eventuell vorliegenden Publication Bias wurden zudem für beide Modelle des Polymorphismus Funnel Plots konstruiert und Egger Tests durchgeführt. Beide Funnel Plots zeigten ein in etwa symmetrisches Erscheinungsbild und auch die Egger-Tests unterstrichen das Ergebnis mit ihren Werten von $p=0,577$ für das dominante Modell und $p=0,767$ für das rezessive Modell. Somit kann davon ausgegangen werden, dass kein Publikation Bias vorliegt.

Autor	Jahr	Krebsart	Fälle	Kontrollen	Anteil weiblich F	Anteil weiblich K	Alter F	Alter K	Raucher F	Raucher K	Ethnie	Kontrollgruppe	Hardy-Weinberg-Equilibrium
[92] Elhawary et al.	2017	Blase	52	104	8%	8%	62 ± 11	62 ± 11	81%	77%	Saudi	Krankenhaus	erfüllt
[91] Lin et al.	2017	Blase	46	188	44%	53%	59 ± 1	75,5% < 59	37%	36%	Taiwan	Krankenhaus	erfüllt
[91] Lin et al.	2017	obere Trakt	185	188	50%	53%	59 ± 1	75,5% < 59	25%	36%	Taiwan	Krankenhaus	erfüllt
[93] Hosen et al.	2015	Blase	102	140	15%	12%	67 ± 14	63 ± 10	62%	61%	Bangladesch	Krankenhaus	k.A., erfüllt
[94] Pineda et al.	2014	Blase	1032	1100	13%	13%	65-69	65-69	43%	25%	Spanisch	Krankenhaus	erfüllt
[95] Lin et al.	2013	Blase	199	140	36%	41%	67 ± 11	72 ± 4	k.A.	k.A.	Taiwan	Gesellschaft	k.A., nicht erfüllt
[96] Lin et al.	2012	Blase	223	569	38%	58%	68 ± 11	48 ± 17	k.A.	k.A.	Taiwan	Gesellschaft + Krankenhaus	erfüllt
[97] Lin et al.	2011	Blase	127	427		40%		66 ± 11	k.A.	k.A.	Taiwan	Gesellschaft	erfüllt
[98] Zhang et al.	2011	Blase	120	120	48%	47%	54 ± 8	53 ± 9	45%	27%	China	k.A.	erfüllt
[99] Santos et al.	2011	Blase	94	159	19%	35%	67 ± 13	55 ± 21	84%	21%	Brasilien	Gesellschaft	erfüllt
[100] Pandith et al.	2010	Blase	108	138	15%	47%	74% > 50	68% > 50	83%	54%	Indien	Krankenhaus	erfüllt
[101] Srivastava et al.	2010	Blase	200	265	13%	8%	63 ± 8	64 ± 7	73%	64%	Indien	k.A.	erfüllt
[102] Horikawa et al.	2008	Blase	227	267	24%	23%	68 ± 13	61 ± 12	k.A.	k.A.	Japan	Krankenhaus	erfüllt
[103] Chung et al.	2008	Blase	170	402	28%	31%	62 ± 1	62 ± 1	51%	34%	Taiwan	Krankenhaus	erfüllt
[104] Ye et al.	2008	Blase	615	598	22%	27%	64 ± 11	63 ± 11	74%	54%	Texas	Krankenhaus	k.A., nicht erfüllt
[105] Wu X et al.	2006	Blase	615	598	22%	27%	64 ± 11	63 ± 11	74%	54%	Texas	Krankenhaus	k.A., nicht erfüllt
[106] Chen et al.	2004	Blase	59	81	27%	31%	36% > 70	33% > 70	60%	46%	Taiwan	Gesellschaft	k.A., nicht errechenbar
[107] Mabrouk et al.	2003	Blase	47	34	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Tunesien	k.A.	erfüllt
[108] Kuroda et al.	2003	Blase	112	175	0%	0%	69	65	83%	81%	Japan	Krankenhaus	erfüllt
[109] Soultzis et al.	2002	Blase	50	99	18%	k.A.	66 ± 11	k.A.	k.A.	k.A.	Griechenland	k.A.	k.A., nicht erfüllt
[110] Törüner et al.	2001	Blase	121	114	17%	17%	60 ± 11	59 ± 14	72%	64%	Türkei	Krankenhaus	erfüllt
[111] Chen et al.	2000	Blase	58	59	k.A.	0%	67	63	k.A.	0%	Taiwan	Gesellschaft	erfüllt
[90] Biro et al.	2000	Blase	50	145	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Slovakei	k.A.	k.A., erfüllt
[112] Wu WJ et al.	1995	Blase	151	403	24%	k.A.	70 ± 10	35 ± 16	73%	64%	Japan	k.A.	erfüllt
Summe:			4763	6513									19 erfüllt

Tabelle 5: Eigenschaften der Studien zum p53 G72C Polymorphismus: k.A. = keine Angabe, F = Fälle, K = Kontrollen,

Summary meta-analysis plot [random effects]

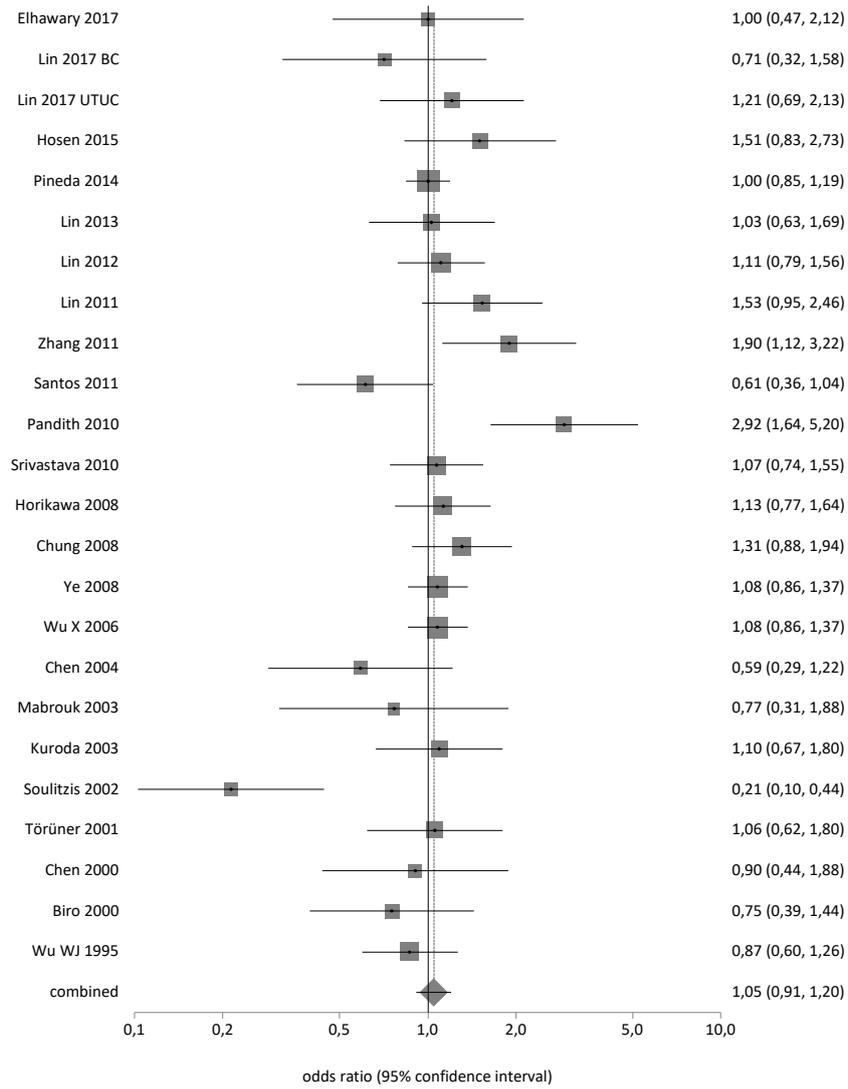


Abbildung 32: Forest Plot zum p53 G72C Polymorphismus (CC+GC vs. GG)

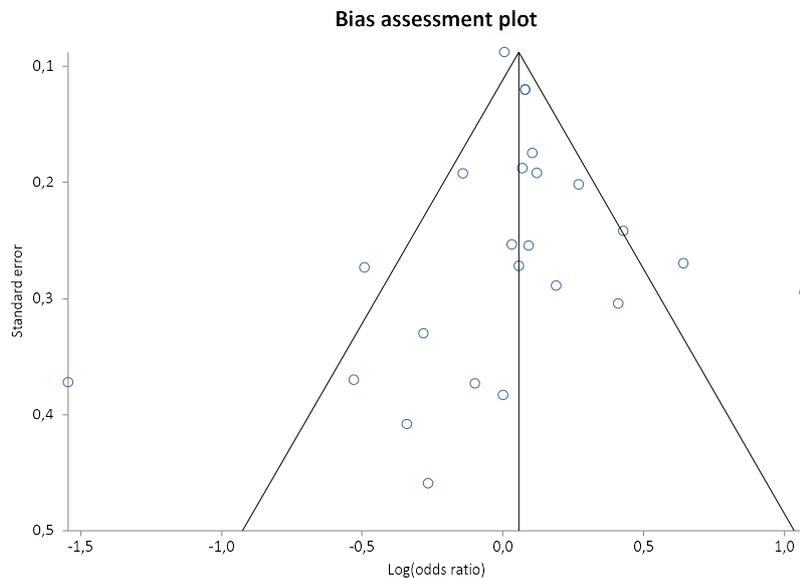


Abbildung 33: Funnel Plot zum p53 G72C Polymorphismus (CC+GC vs. GG)

Summary meta-analysis plot [random effects]

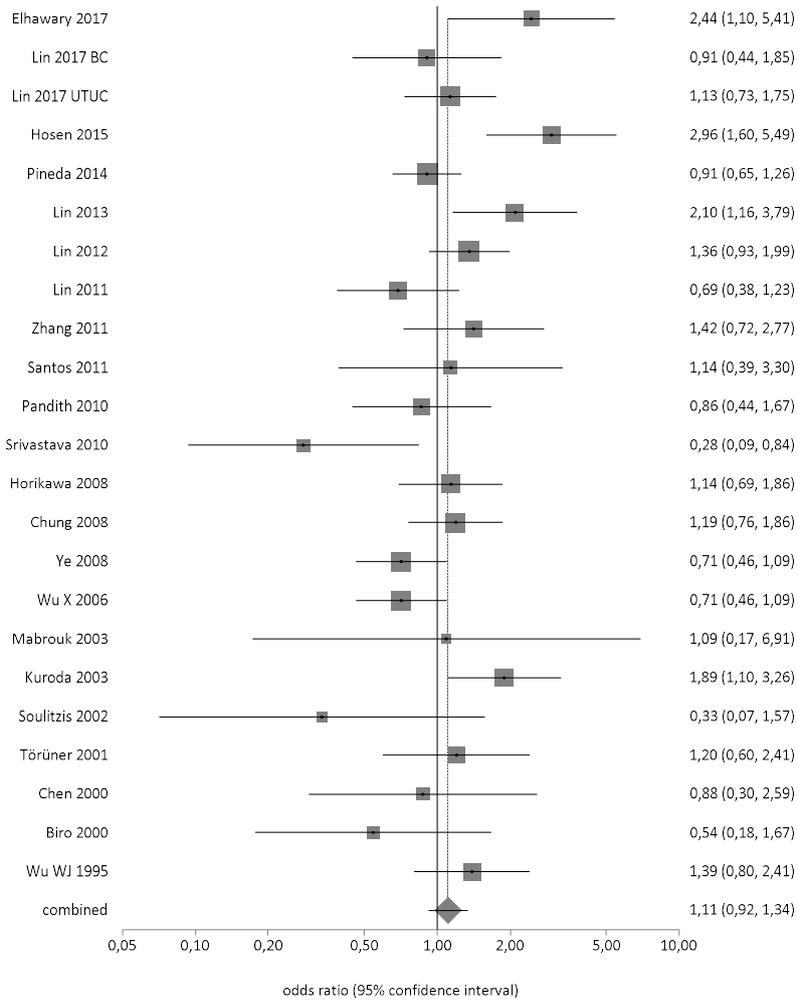


Abbildung 34: Forest Plot zum p53 G72C Polymorphismus (CC vs. GG+GC)

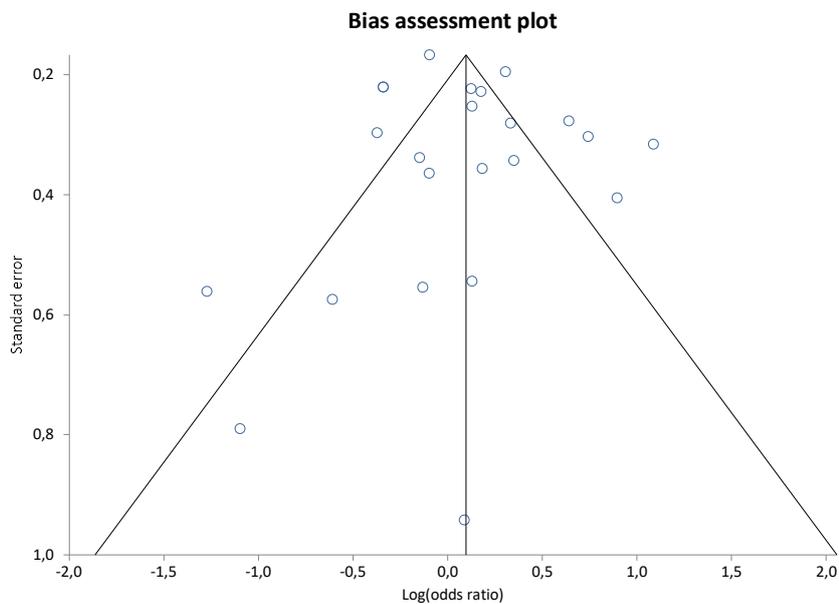


Abbildung 35: Funnel Plot zum p53 G72C Polymorphismus (CC vs. GG+GC)

In der rezessiven Analyse musste leider auf die Studie Chen 2004 [106] verzichtet werden, da diese zahlenmäßig die Gengruppen von CC und GC zusammengefasst hat und keine einzelnen Daten der Gengruppen vorlagen.

Der Artikel von Lin 2017 [91] enthält zwei getrennte Untersuchungen, eine die streng nur Blasenkrebspatienten enthält und eine mit Urothelkarzinom im oberen Harntrakt. Eine Erkrankung, die weitaus seltener als der Blasenkrebs ist, aber trotzdem zum Formenkreis des Urothelkarzinoms gehört und folglich in die Metaanalyse mit aufgenommen werden muss.

Das Hardy-Weinberg-Equilibrium wurde in 17 Studien als erfüllt angegeben, sieben Studien machten dazu keine Angabe. Mit Hilfe eines Onlinerechners [113] konnte aus den Studiendaten zweier Studien das HWE nachgewiesen werden. vier Studien erfüllten nicht das HWE und zu einer Studie war kein Test diesbezüglich möglich. (siehe Tabelle 1)

Aufgrund dieser Sachlage wurde eine Sensitivitätsanalyse mit Ausschluss dieser fünf Studien angefertigt.

Im dominanten Modell ergab sich eine Odds Ratio von 1,12 (95 % CI = 0,97 - 1,28) mit $p=0,11$ und im rezessiven Modell eine Odds Ratio von 1,17 (95 % CI = 0,97 - 1,41) mit $p=0,11$. In beiden Fällen wurde das Random Effects Modell verwendet.

Folglich ergab auch eine Metaanalyse ohne die Studien, die kein Hardy-Weinberg-Equilibrium erfüllten, kein statistisch signifikantes Ergebnis. Die ausgeschlossenen Studien haben somit keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis.

Auch die Funnel Plots sowie die Egger Tests zeigten ein vergleichbares Bild. So belief sich der p-Wert des Egger Tests im dominanten Modell auf 0,62 und im rezessiven Modell auf 0,65. Auch hier ist von keiner Publikationsbias auszugehen.

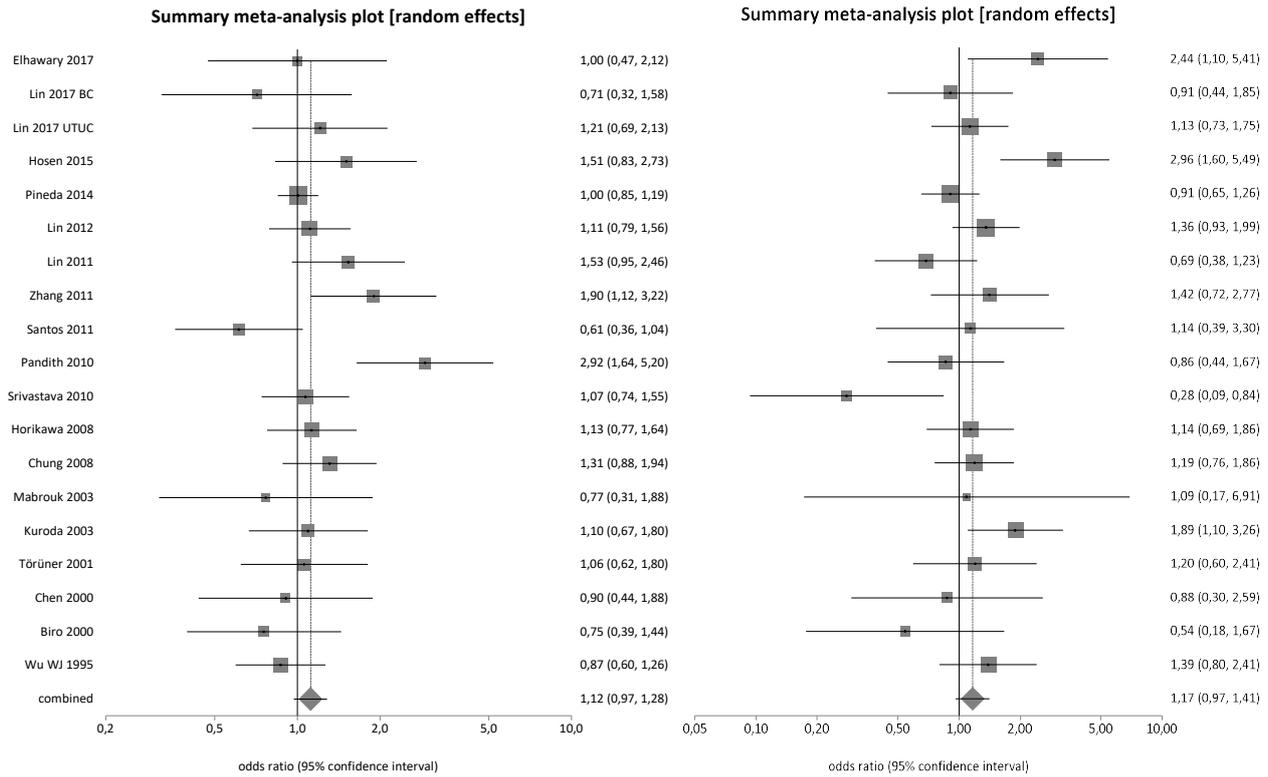


Abbildung 36: Sensitivitätsanalyse zum p53 G72C Polymorphismus (CC+GC vs. GG) und (CC vs. GG+GC)

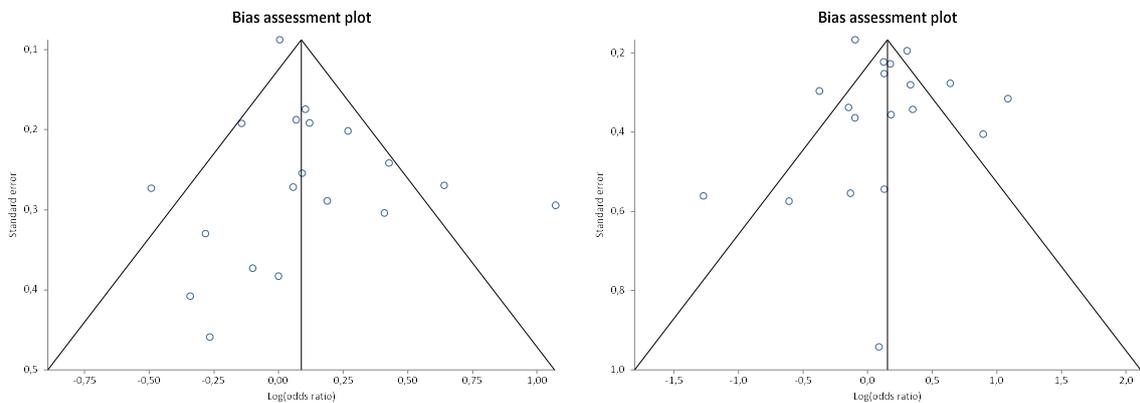


Abbildung 37: Funnel Plots zur Sensitivitätsanalyse zum p53 G72C Polymorphismus (CC+GC vs. GG) und (CC vs. GG+GC)

Da, wie schon erwähnt, 16 Studien in Asien entstanden und sechs Studien mit kaukasischen Personen durchgeführt wurden, empfiehlt es sich weitere Metaanalysen, aufgeteilt nach diesem Kriterium, anzufertigen.

Die Metaanalyse der asiatischen Studien ergab für das dominante Modell eine Odds Ratio von 1,17 (95 % CI = 1,04 - 1,32) im Fixed Effects Modell und im rezessiven Modell eine Odds Ratio von 1,27 (95 % CI = 1,012 - 1,59) im Random Effects Modell. In beiden Fällen waren somit die Metaanalysen statistisch signifikant, was auch die p-Werte beweisen mit $p = 0,01$ und $p = 0,03$.

Die Funnel Plots ergeben ein symmetrisches Bild, genauso wie die Egger Tests mit $p = 0,98$ für das dominante Modell und $p = 0,46$ für das rezessive Modell auf keine Publikationsbias hinweisen.

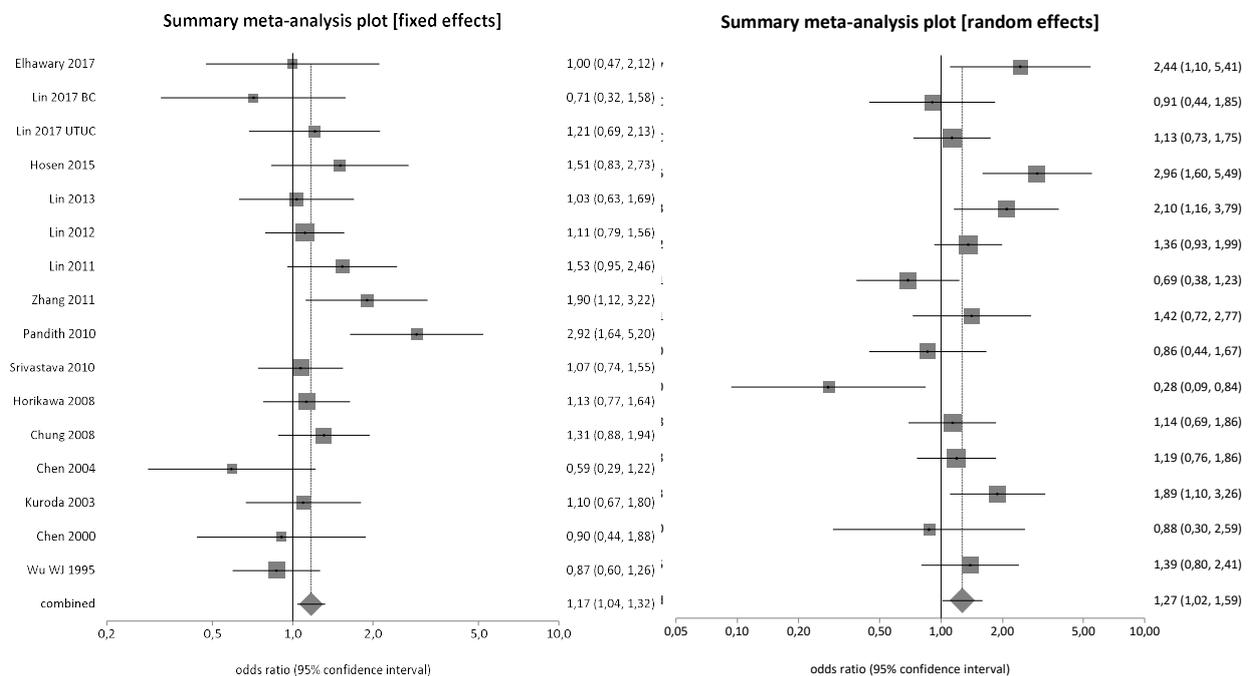


Abbildung 38: Forest Plot der asiatischen Studien des p53 G72C Polymorphismus: (CC+GC vs. GG) und (CC vs. GG+GC)

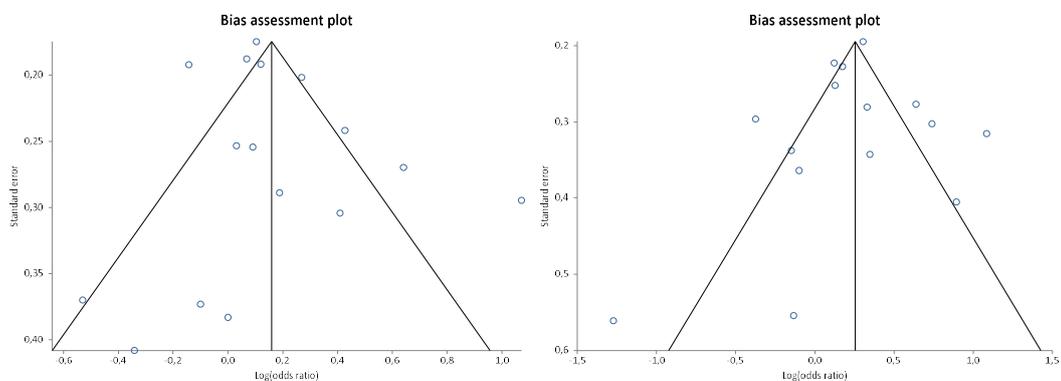


Abbildung 39: Funnel Plots des asiatischen Studien des p53 G72C Polymorphismus: (CC+GC vs. GG) und (CC vs. GG+GC)

Eine der kaukasischen Studien von Ye 2008 [104] wurde außerdem aus der Metaanalyse ausgeschlossen, weil die Datenlage zu ähnlich zur Studie von Wu X 2006 [105] lag. Die Analyse ergab im dominanten Fall eine Odds Ratio von 0,81 (95 % CI = 0,57 - 1,15) mithilfe des Random Effects Modell und einen p-Wert von 0,24 und im rezessiven Fall eine Odds Ratio von 0,83 (95 % CI = 0,66 - 1,05) im Fixed Effects Modell und $p = 0,13$. Beide Metaanalysen sind somit nicht statistisch signifikant, haben aber einen gegenteiligen Trend zur asiatischen Analyse.

Die Egger Tests zeigen mit $p = 0,23$ im dominanten Fall und $p = 0,37$ im rezessiven Fall auf keine Publication Bias hin. Genauso kann von keiner Asymmetrie der Funnel Plots ausgegangen werden.

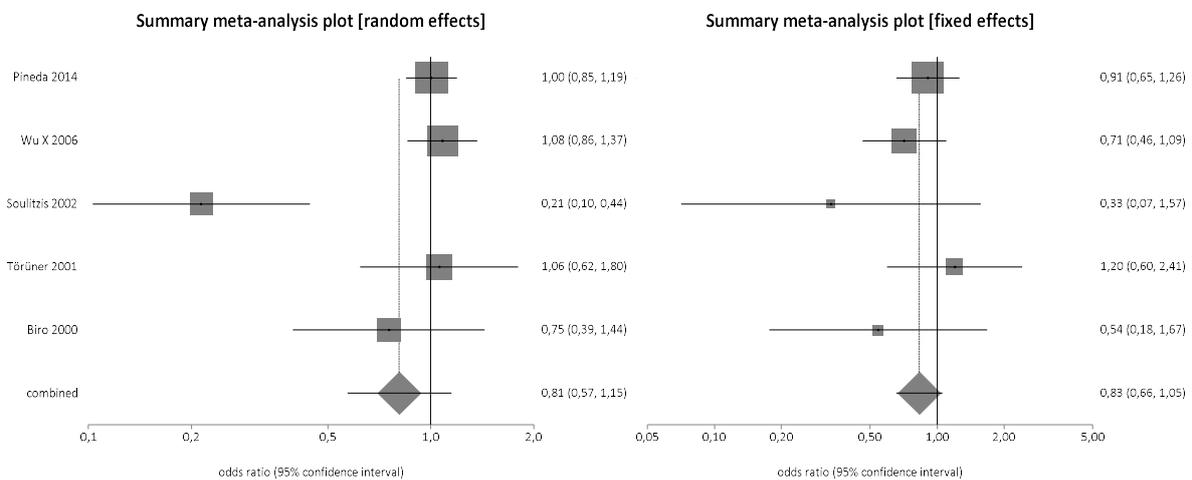


Abbildung 40: Forest Plot der kaukasischen Studien des p53 G72C Polymorphismus: (CC+GC vs. GG) und (CC vs. GG+GC)

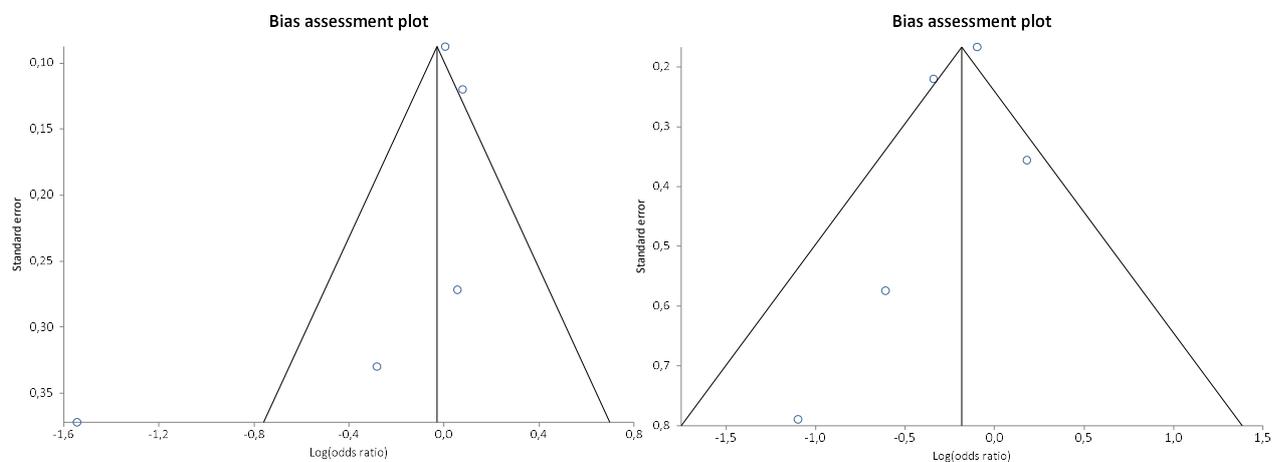


Abbildung 41: Funnel Plots der kaukasischen Studien des p53 G72C Polymorphismus: (CC+GC vs. GG) und (CC vs. GG+GC)

Einige Studien weisen stark verschieden hohe Raucheranteile der Fall- und Kontrollgruppen auf. Deshalb wurde auch eine Analyse durchgeführt, bei der nur jene Studien eingeschlossen wurden, die gleich hohe Raucheranteile in den beiden Gruppen gewährleisten konnten. Als gleich hoch wurde betrachtet, was weniger als zehn Prozentpunkte voneinander abwich.

Im dominanten Modell kam so bei einem Cochran's Q-Test von $p = 0,77$ zu einer Odds Ratio von 1,02 bei einem Konfidenzintervall von 0,85 bis 1,24 im Fixed Effects Modell. Auch der p-Wert von 0,80 zeigt die statistische Nichtsignifikanz deutlich an. Der Egger-Test beschreibt mit $p = 0,93$ keine nachweisbare Publikationsbias und auch der Funnel Plot zeigt ein symmetrisches Bild.

Im rezessiven Vererbungsfall ergab der Cochran's Q-Test ein Ergebnis von 0,006, womit das Random Effects Modell vorgeschlagen wird. Die Odds Ratio, die hierbei herauskam, war 1,40 bei einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,89 bis 0,24 und der p-Wert ergab 0,14. Beides zeigt, dass diese Erhebung nicht statistisch signifikant ist. Der Egger-Test sowie der Funnel-Plot gehen nicht von einer Publication Bias aus, da $p = 0,14$ ergab und der Funnel-Plot symmetrisch ist.

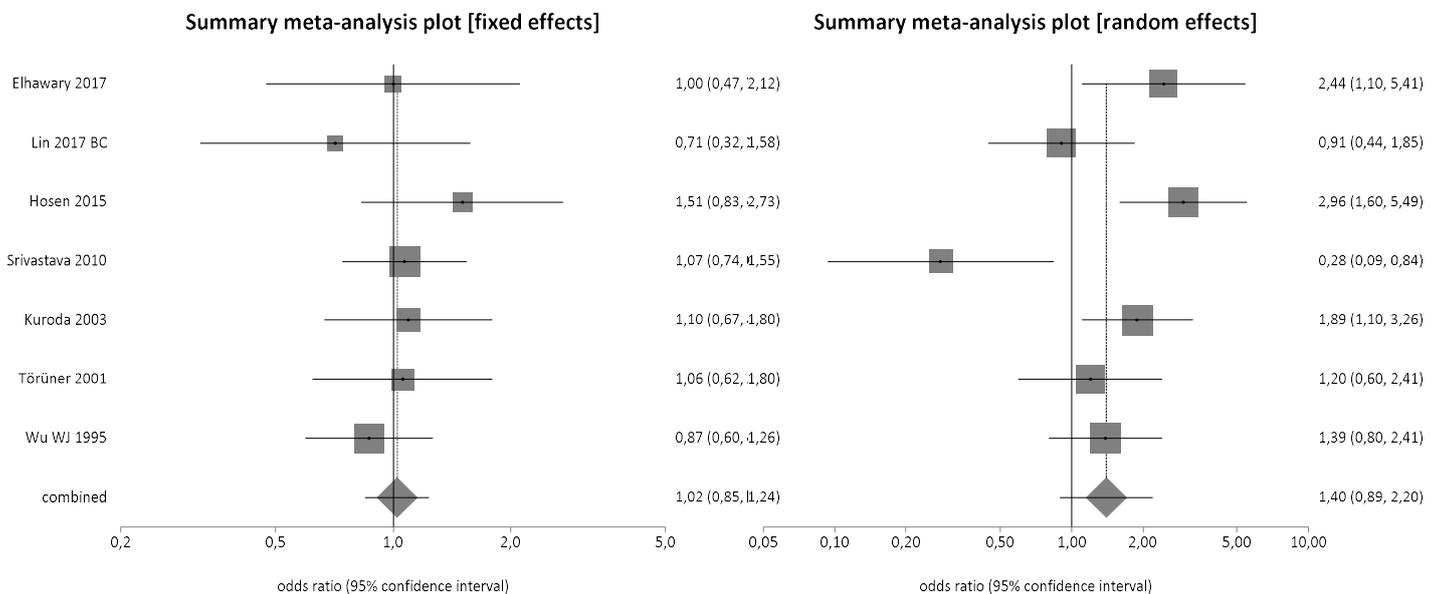


Abbildung 42: Forest Plot der Studien mit gleichem Raucheranteil des p53 G72C Polymorphismus: (CC+GC vs. GG) und (CC vs. GG+GC)

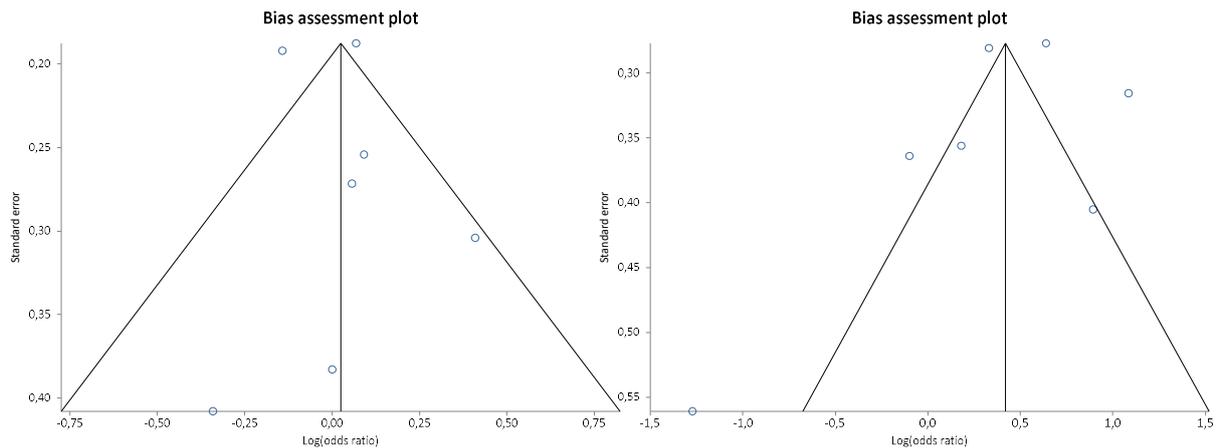


Abbildung 43: Funnel Plots der Studien mit gleichem Raucheranteil des p53 G72C Polymorphismus: (CC+GC vs. GG) und (CC vs. GG+GC)

Weiterhin fiel auf, dass nicht alle Studien einen gleichen Frauenanteil in den Fall- und Kontrollgruppen vorzuweisen hatten. So wurden für eine Metaanalyse nur jene Studien eingebracht, die um weniger als zehn Prozentpunkte unterschiedliche Frauenanteile in den beiden Gruppen hatten.

Im dominanten Modell der Vererbung des C-Allels zeigte der Cochran's Q-Test einen Wert von $p = 0,59$, was für diese Analyse das Fixed Effects Modell auswählt. Die Odds Ratio ergab 1,10 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 1,001 und 1,20 bei einem p-Wert von 0,047. Hierdurch zeigt sich, dass die Auswertung ganz knapp statistisch signifikant ist. Der Egger-Test geht mit dem Wert 0,51 nicht von einer Publikationsverzerrung aus, was der recht symmetrische Funnel-Plot nur bekräftigt.

Im rezessiven Fall sieht es anders aus: Der Cochran's Q-Test ergab einen Wert kleiner als 0,05, nämlich 0,0002. Das Random Effects Modell kommt somit zur Anwendung und ergab eine Odds Ration von 1,14 und ein zugehöriges Konfidenzintervall von 0,90 bis 1,45. Der Wert für p lag bei 0,28, was eindeutig dafür spricht, dass die Erhebung nicht statistisch signifikant ist. Der Egger-Test mit $p = 0,41$ und der symmetrische Funnel-Plot zeugen nicht von einer Publication Bias.

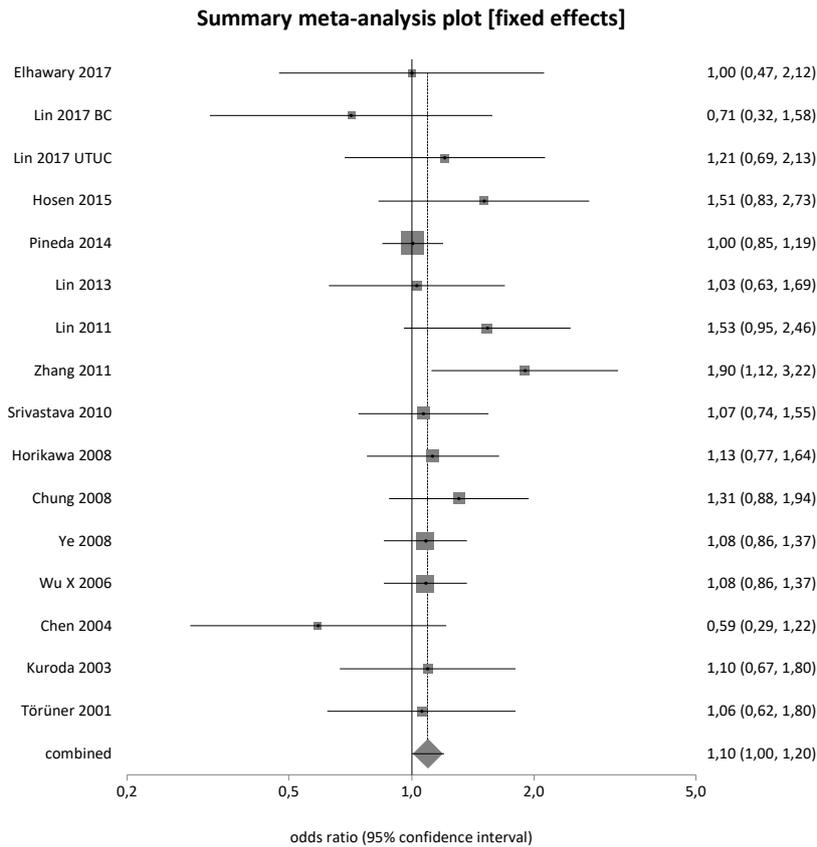


Abbildung 44: Forest Plot der Studien mit gleichem Frauenanteil des p53 G72C Polymorphismus: (CC+GC vs. GG)

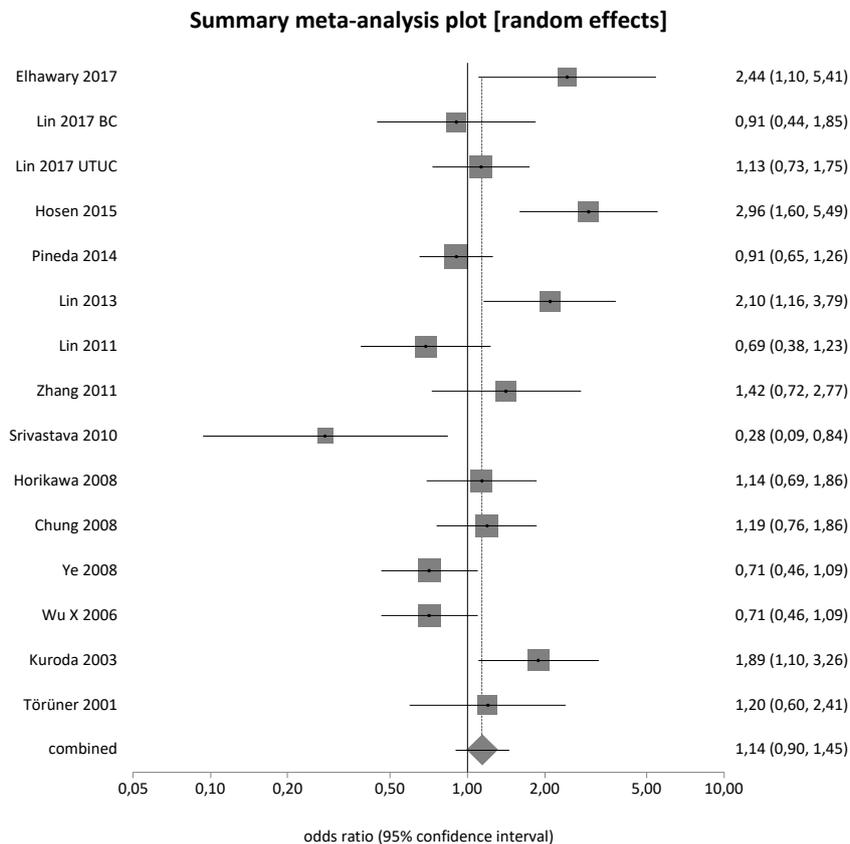


Abbildung 45: Forest Plot der Studien mit gleichem Frauenanteil des p53 G72C Polymorphismus: (CC vs. GG+GC)

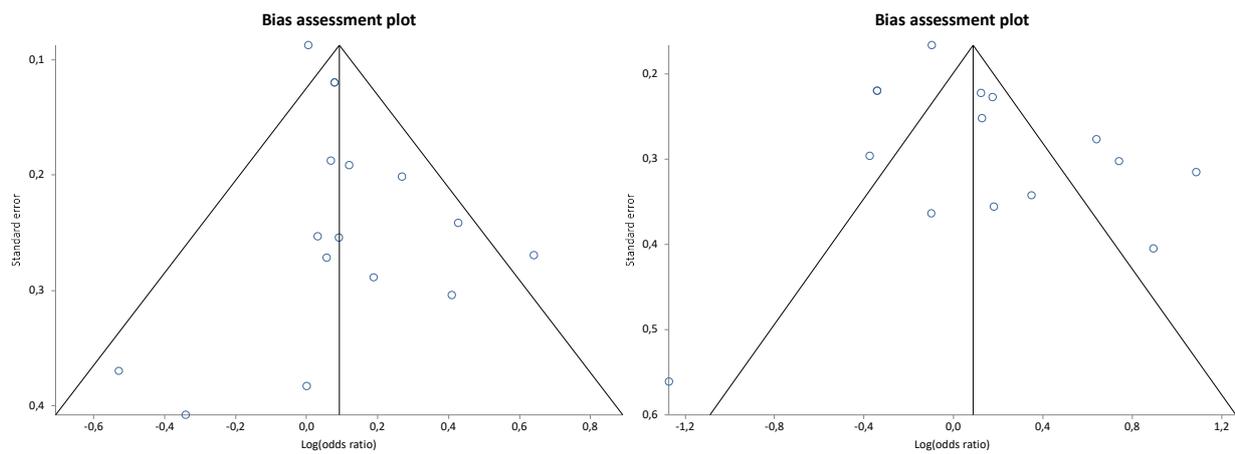


Abbildung 46: Funnel Plots der Studien mit gleichem Frauenanteil des p53 G72C Polymorphismus:
(CC+GC vs. GG) und (CC vs. GG+GC)

XPD A751C Polymorphismus

In die Metaanalyse zum XPD A751C Polymorphismus sind insgesamt 29 Studien aus 26 Artikeln eingeflossen. Mit dem Suchbegriff (((((((((((rs13181) OR ERCC2) OR XPD) OR rs1052559) OR codon 751) OR codon 23) OR Lys751Gln) OR A751C) OR c.2251A>C) OR XPD exon 23) OR K751Q) AND (bladder cancer OR urinary cancer OR bladder neoplasms OR urothelial cancer) wurden bei Pubmed 101 Artikel gefunden (Stand: 13.8.2017), aus denen dann manuell 36 Artikel herausgefiltert wurden. 23 Artikel befassten sich nicht mit dem Urothelkarzinom, sondern mit einer anderen Krebserkrankung. 27 Artikel untersuchten einen anderen Single-Nucleotid-Polymorphismus und 15 hatten Therapie, Diagnostik und ähnliches als Thematik.

Von diesen 36 Artikeln, die in die nähere Begutachtung gerieten, waren sieben ältere Metaanalysen dabei [114], [115], [116], [117], [118], [119], [120], drei Artikel, die keine Genotypen unterscheiden [121], [122], [123] und ein Artikel war nicht auffindbar [124]. Zur Metaanalyse kam noch ein Artikel hinzu, der als Artikel ähnlichen Inhalts an einen anderen angehängt war [125]. Er wurde in die Metaanalyse mit aufgenommen.

Die Abbildung 47 zeigt diesen Ablauf der Recherche.

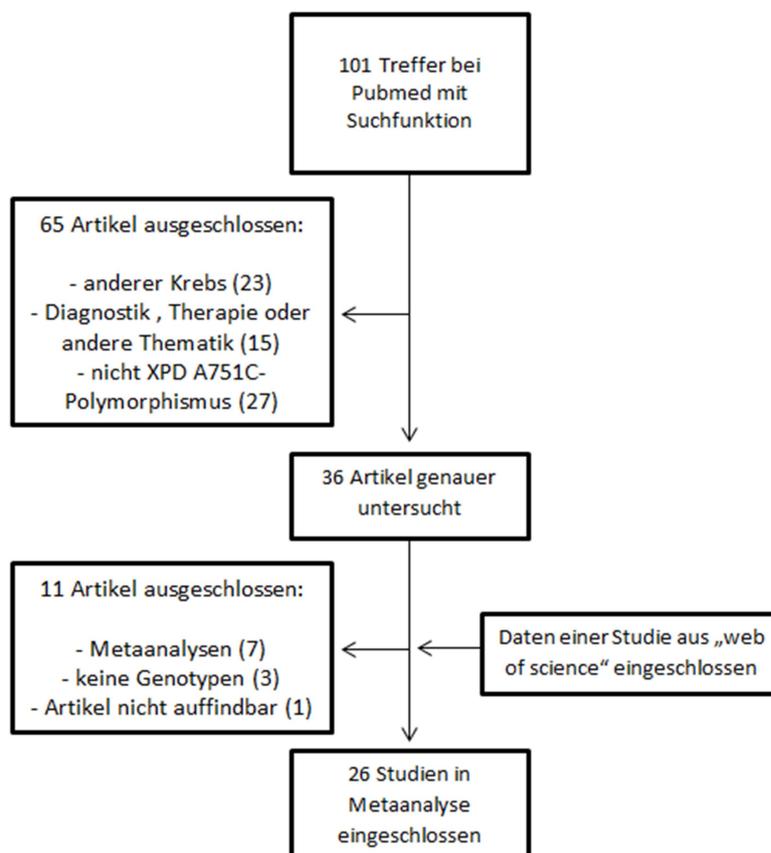


Abbildung 47: Flussdiagramm zum XPD A751C Polymorphismus

Autor	Jahr	Studie	Fälle	Kontrollen	Anteil Frauen F	Anteil Frauen K	Alter F	Alter K	Anteil Raucher F	Anteil Raucher K	Ethnie	Kontrollgruppe	Hardy-Weinberg-Equilibrium
[125] Xu et al.	2016		194	240	26%	40%	56% ≥ 50	50% ≥ 50	39%	27%	China	Krankenhaus	erfüllt
[126] Akhmadishina et al.	2014	Russisch	134	140	16%	29%	60 ± 11	54 ± 14	97%	54%	Russland	k.A.	erfüllt
[126] Akhmadishina et al.	2014	Tatarisch	74	133	16%	29%	60 ± 11	55 ± 14	97%	54%	Tatarstan	k.A.	erfüllt
[126] Akhmadishina et al.	2014	Bashkirisch	24	67	16%	29%	60 ± 11	56 ± 14	97%	54%	Baschkortostan	k.A.	erfüllt
[127] Chiang et al.	2014		324	647	28%	28%	63 ± 13	62 ± 13	48%	36%	Taiwan	Krankenhaus	erfüllt
[128] Mittal et al.	2012		171	200	12%	14%	38% > 60	39% > 60	58%	31%	Indien	Gesellschaft	erfüllt
[129] Sobti et al.	2012		270	252	13%	16%	57 ± 12	57 ± 11	47%	21%	Indien	k.A.	erfüllt
[130] Rouissi et al.	2011		193	193	9%	k.A.	65 ± 11	k.A.	80%	k.A.	Tunesien	Krankenhaus	erfüllt
[131] Gao et al.	2010		194	313	21%	51%	71	59	77%	44%	Großbritannien	Krankenhaus	nicht erfüllt
[132] Andrew et al.	2009		301	516	22%	35%	83% > 55	77% > 55	80%	70%	New Hampshire	Krankenhaus + Gesellschaft	k.A., nicht errechenbar
[133] Chang et al.	2009		308	308	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Taiwan	Krankenhaus	k.A., nicht erfüllt
[134] Gangwar et al.	2009		206	250	13%	18%	59 ± 13	58 ± 10	60%	28%	Indien	Krankenhaus	erfüllt
[135] Narter et al.	2009		39	36	84%	100%	63 ± 12	60 ± 10	90%	100%	Türkei	k.A.	k.A., erfüllt
[136] Andrew et al.	2008		1009	1215	16%	26%	26% > 70	20% > 70	85%	68%	New Hampshire + Italien	Krankenhaus + Gesellschaft	erfüllt
[137] Covolo et al.	2008		197	211	k.A.	k.A.	71% > 70	67% > 70	91%	76%	Italien	Krankenhaus	erfüllt
[138] Fontana et al.	2008		51	45	0%	0%	k.A.	k.A.	32%	14%	Frankreich	Krankenhaus	k.A., erfüllt
[139] Shao et al.	2007		215	245	16%	22%	61% > 60	70% > 60	59%	40%	China	Krankenhaus	erfüllt
[140] Andrew et al.	2006		317	544	21%	36%	83% > 55	77% > 55	80%	70%	New Hampshire	Krankenhaus + Gesellschaft	k.A., erfüllt
[141] Garcia-Closas et al.	2006		1136	1125	13%	k.A.	66 ± 10	k.A.	k.A.	71%	Spanien	Krankenhaus	erfüllt
[142] Matullo et al.	2006		124	1094	48%	48%	61 ± 8	61 ± 8	47%	46%	versch. Kaukasische	k.A.	erfüllt
[105] Wu et al.	2006		614	599	22%	27%	64 ± 11	63 ± 11	74%	54%	90% kaukasisch	k.A.	k.A., erfüllt
[143] Broberg et al.	2005		61	154	15%	23%	69	69	31%	10%	Schweden	Gesellschaft	erfüllt
[144] Matullo et al.	2005		316	314	0%	0%	64 ± 7	57 ± 10	90%	33%	Italien	Krankenhaus	erfüllt
[145] Schabath et al.	2005		480	461	24%	28%	64 ± 12	62 ± 12	74%	52%	Texas	Krankenhaus	erfüllt
[146] Sanyal et al.	2004		307	246	k.A.	k.A.	70	k.A.	k.A.	k.A.	Schweden	Gesellschaft	erfüllt
[147] Shen et al.	2003		201	214	0%	0%	63% > 60	64% > 60	91%	75%	Italien	Krankenhaus	erfüllt
[148] Stern et al.	2002	Weißer	210	197	23%	18%	66 ± 11	63 ± 10	84%	64%	North Carolina	Krankenhaus	erfüllt
[148] Stern et al.	2002	Schwarze	19	13	23%	18%	67 ± 11	64 ± 10	84%	64%	North Carolina	Krankenhaus	erfüllt
[149] Matullo et al.	2001		124	85	0%	0%	50% > 64	36% > 64	90%	55%	Italien	Krankenhaus	erfüllt

Tabelle 6: Eigenschaften der Studien zum XPC A751C Polymorphismus: k.A. = keine Angabe, F = Fälle, K = Kontrollen

Tabelle 6 zeigt die Eigenschaften der eingeschlossenen Studien im Hinblick auf Frauenanteil, Alter und Raucheranteil der Fall- und Kontrollgruppen u.v.m. Im Frauenanteil gibt es die größten Unterschiede der Studien, nämlich zwischen 0 % und 100 %. Das Alter schwankt in den Studien um das 65. Lebensjahr und die Raucher machen einen Anteil von 10 % und 100 % aus.

Aus insgesamt 15 verschiedenen Ländern, zwölf kaukasische und drei asiatische und einem afrikanischem stammen die 7.813 Fälle und 10.057 Kontrollen. Die meisten Kontrollpersonen stellten Patienten dar, die aber unter keiner neoplastischen Erkrankung leiden oder litten.

Im rezessiven Modell mussten drei weitere Studien ausgeschlossen werden, da sie nur Daten für die dominante Vererbung lieferten. Die Genotypen AC und CC wurden hier rechnerisch zusammengelegt, womit kein rezessiver Erbgang statistisch untersucht werden kann. Bei den drei Studien handelt es sich um Gao et al. 2010 [131], Andrew et al. 2009 [132] und um Covolo et al. 2008 [137].

Die Metaanalyse ergab in der dominanten Vererbung eine Odds Ratio von 1,03 und ein 95 % Konfidenzintervall von 0,93 bis 1,14, bei einem Cochran's Q Testergebnis von $p = 0,0006$ und somit im Random Effects Modell. Das Ergebnis ist damit nicht statistisch signifikant, was auch $p = 0,58$ zeigt.

Im rezessiven Modell ergab die Odds Ratio einen Wert von 1,07 (95 % CI = 0,97 - 1,18) im Fixed Effects Modell. Der Cochran's Q Test schlug mit einem Wert von $p = 0,09$ das Fixed Effects Modell vor. Auch in diesem Fall ist das Ergebnis nicht statistisch signifikant, da $p = 0,17$ und somit größer als 0,05 ist und das 95 % Konfidenzintervall den Wert „1“ enthält und damit dem Polymorphismus kein erhöhtes Blasenkrebsrisiko nachgewiesen werden kann.

Zur Untersuchung einer eventuellen Publication Bias wurden Funnel Plots erstellt sowie Egger Tests durchgeführt. Der Funnel Plot im dominanten Modell verläuft leicht asymmetrisch, jedoch kann der Egger Test mit einem p-Wert von 0,1 keine Bias bezeugen.

Im rezessiven Erbmodell weist zwar der Funnel Plot ein deutlich symmetrischeres Bild auf, jedoch ergab der Egger Test $p = 0,045$, was ein Indiz für eine Publikation Bias ist.

Eine Publication Bias kann hier nicht ausgeschlossen werden.

Summary meta-analysis plot [random effects]

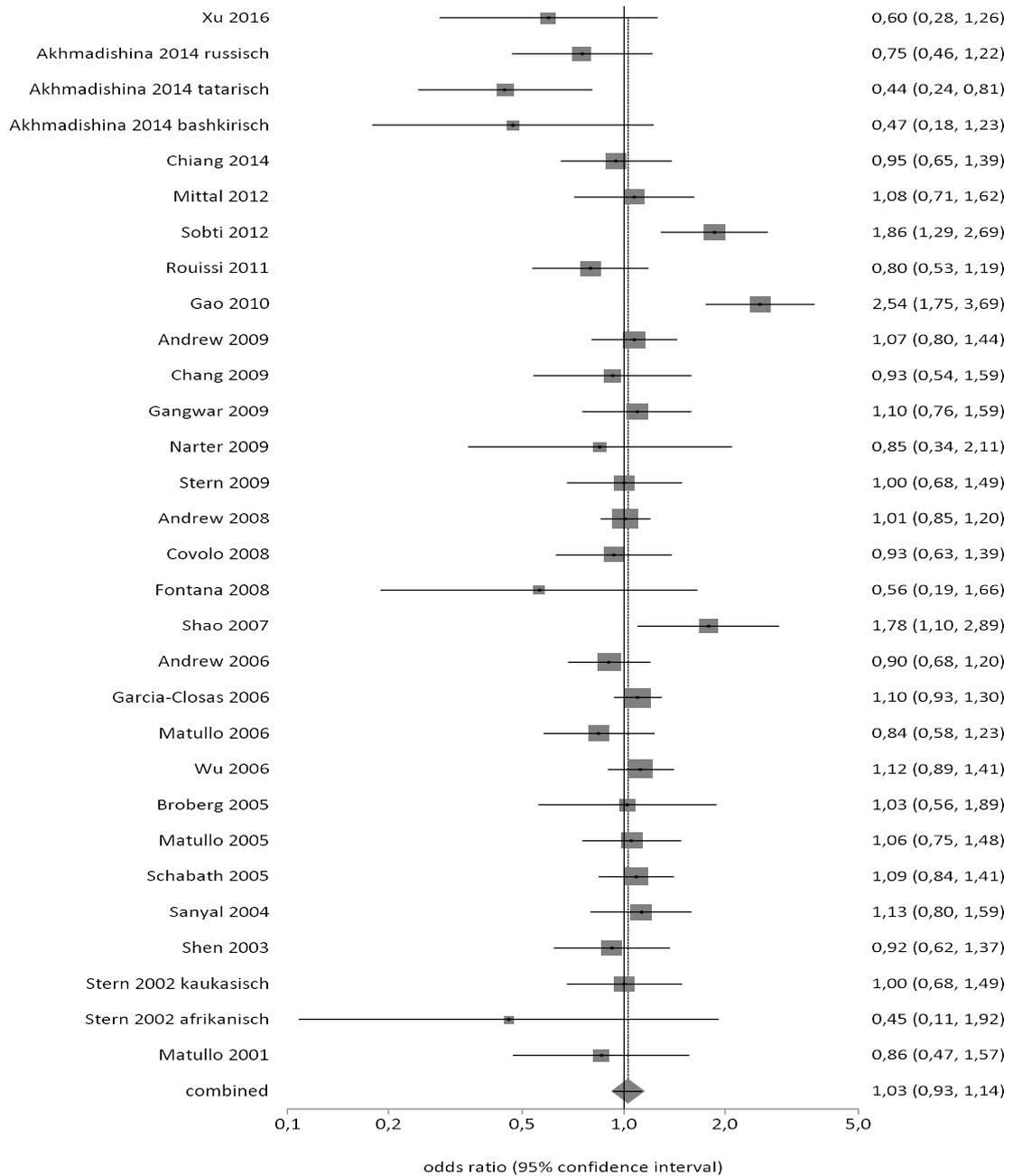


Abbildung 48: Forest Plot zum XPD A751C Polymorphismus (CC+AC vs. AA)

Summary meta-analysis plot [fixed effects]

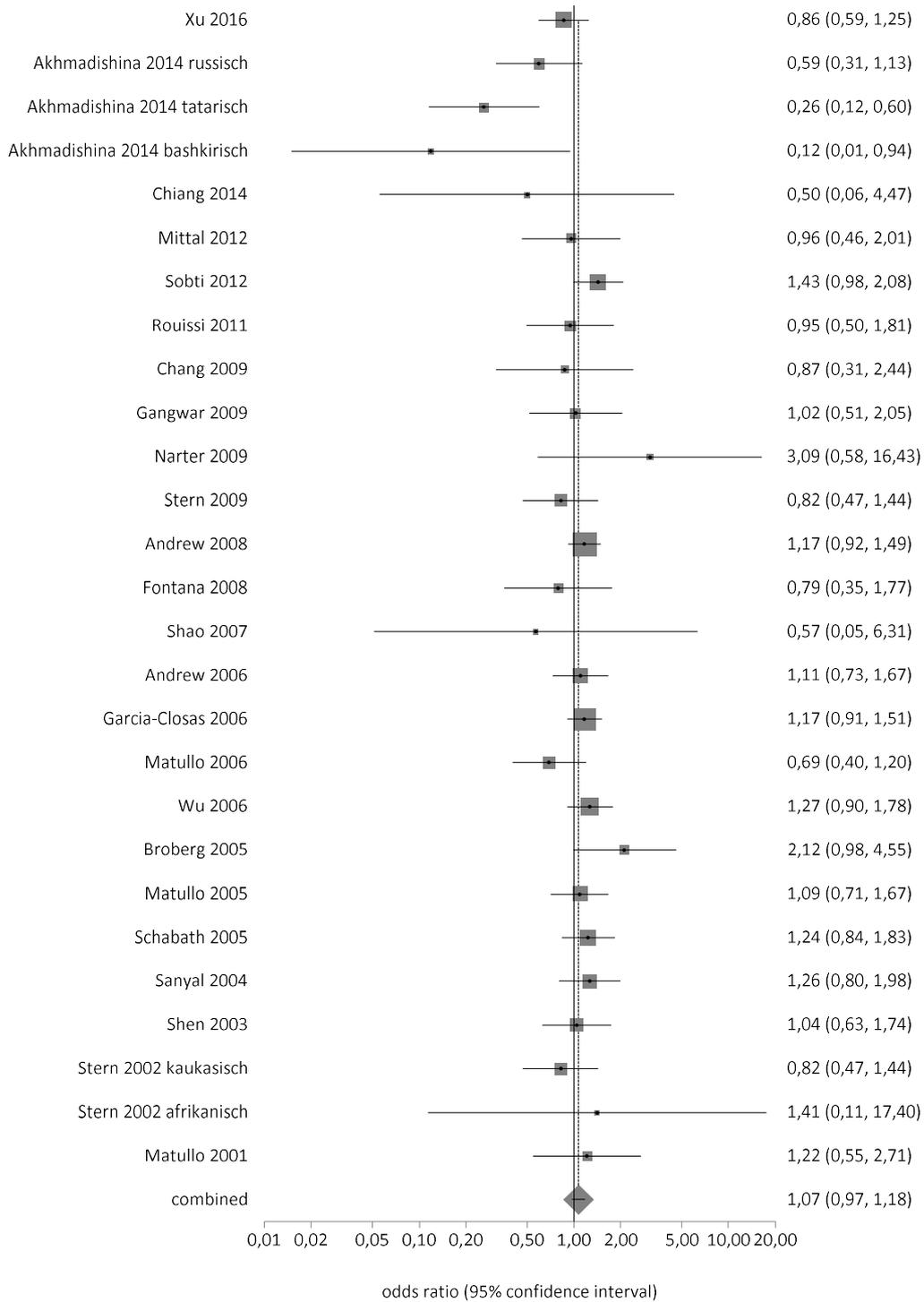


Abbildung 49: Forest Plot zum XPD A751C Polymorphismus (CC vs. AA+AC)

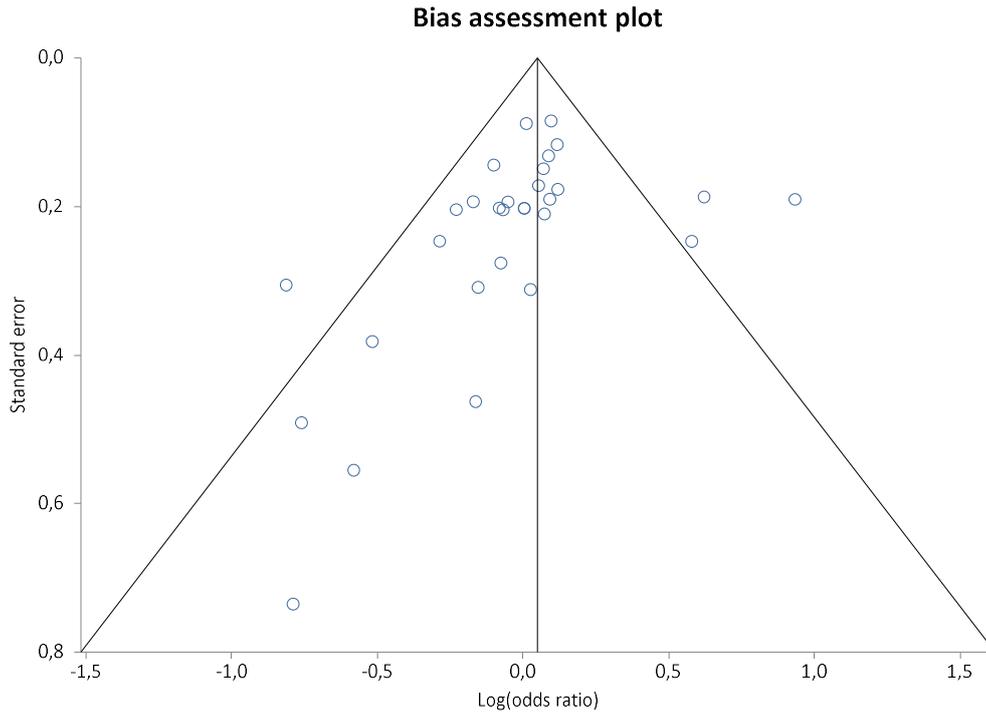


Abbildung 50: Funnel Plot zum XPD A751C Polymorphismus (CC+AC vs. AA)

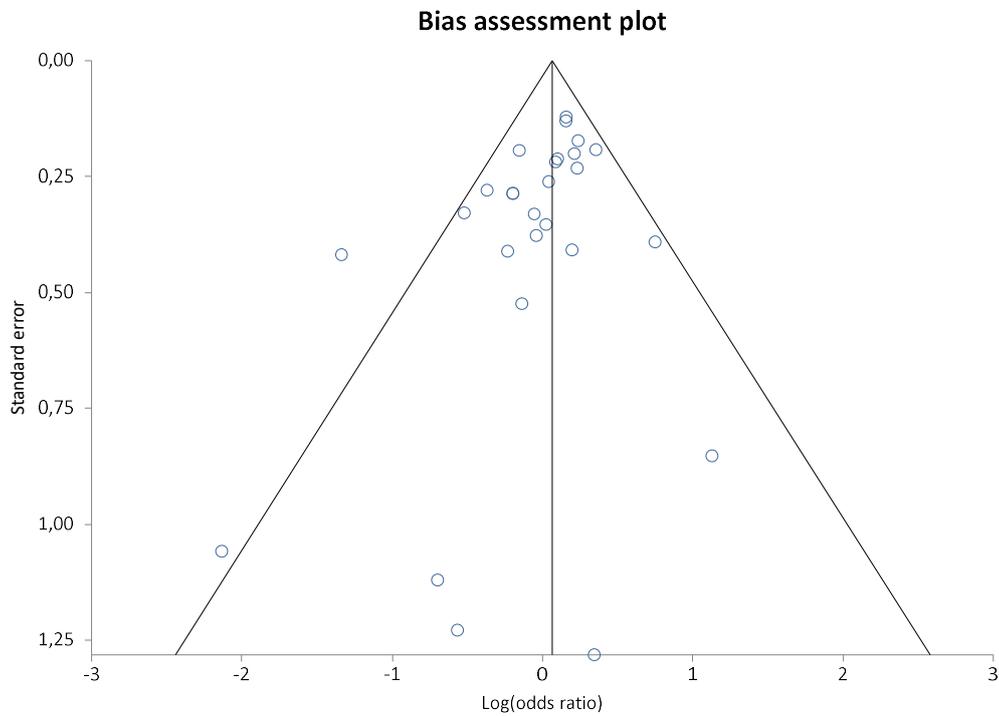


Abbildung 51: Funnel Plot zum XPD A751C Polymorphismus (CC vs. AA+AC)

Das Hardy-Weinberg-Equilibrium wurde von 22 Studien als erfüllt angegeben. Eine Studie erfüllte nach eigenen Angaben das HWE nicht [131], sechs Studien machten dazu keine Angabe. Per online Rechner [113] konnte in vier Studien der sechs das HWE nachgewiesen werden, eine Studie konnte nicht errechnet werden, ihr fehlte die Genotypentrennung zwischen AC und CC [132] und eine weitere Studie erfüllte das Equilibrium nicht [133]. Diese drei Studien wurden zum Zwecke einer Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen.

Im dominanten Modell ergab diese Analyse eine Odds Ratio von 1,02 (95 % CI = 0,96 - 1,095) im Fixed Effects Modell und $p = 0,48$. Im rezessiven Modell war die Odds Ratio 1,07 (95% CI = 0,97 - 1,18) und auch hier wurde das Fixed Effects Modell genutzt und ergab einen p-Wert von 0,16. Beide Ergebnisse sind wie in der Metaanalyse zuvor nicht statistisch signifikant, was beweist, dass diese drei Studien das Ergebnis der Analyse nicht stark verändern.

Der Egger Test mit $p = 0,03$ und der Funnel Plot im dominanten Fall weisen auf eine Publikationsbias hin. Der Egger Test im rezessiven Fall mit $p = 0,052$ und der Funnel Plot können hier keine Publikationsbias bezeugen. Diese Werte sind vergleichbar mit der Metaanalyse aller Studien.

Summary meta-analysis plot [fixed effects]

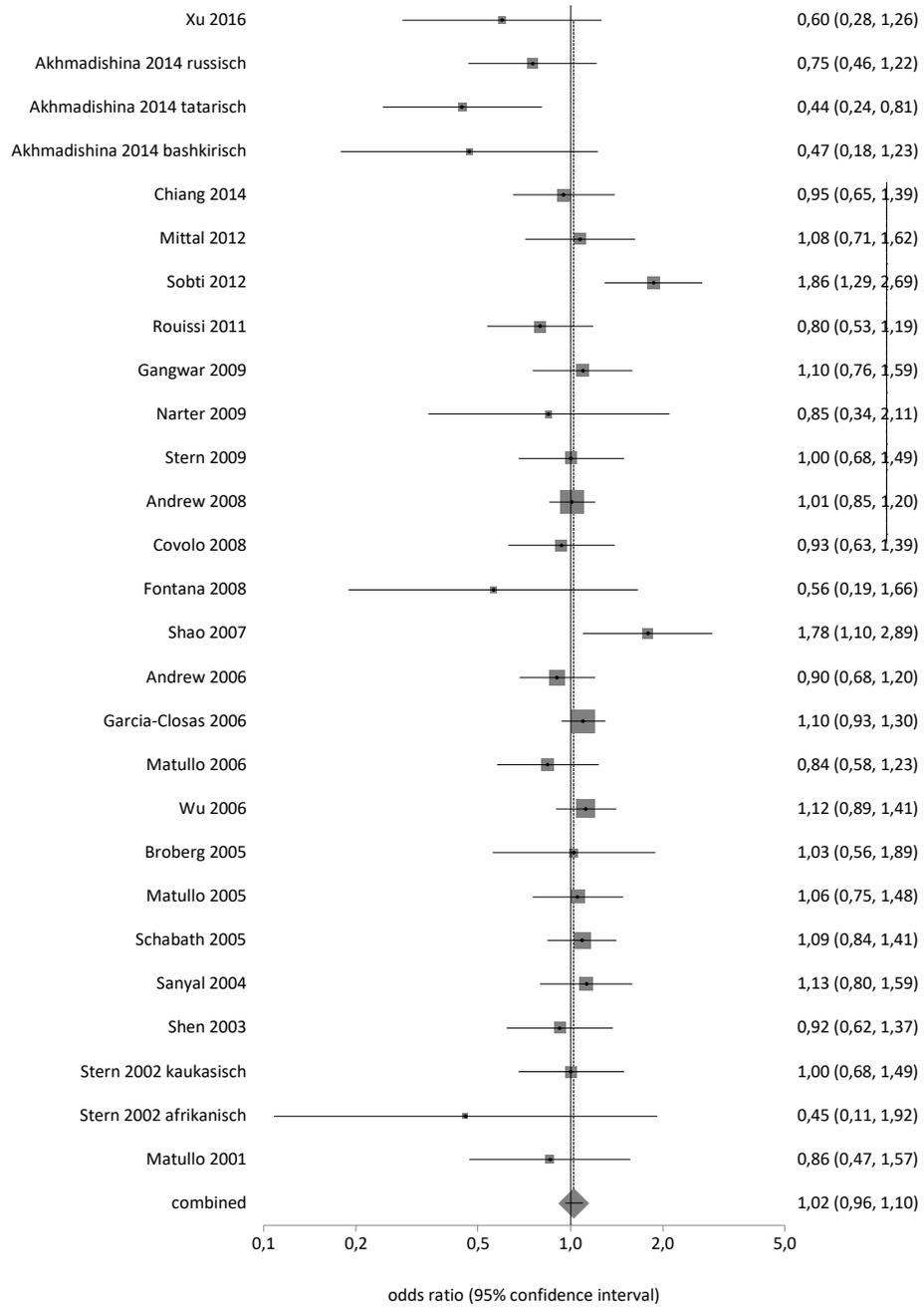


Abbildung 52: Sensitivitätsanalyse zum XPD A751C Polymorphismus (CC+AC vs. AA)

Summary meta-analysis plot [fixed effects]

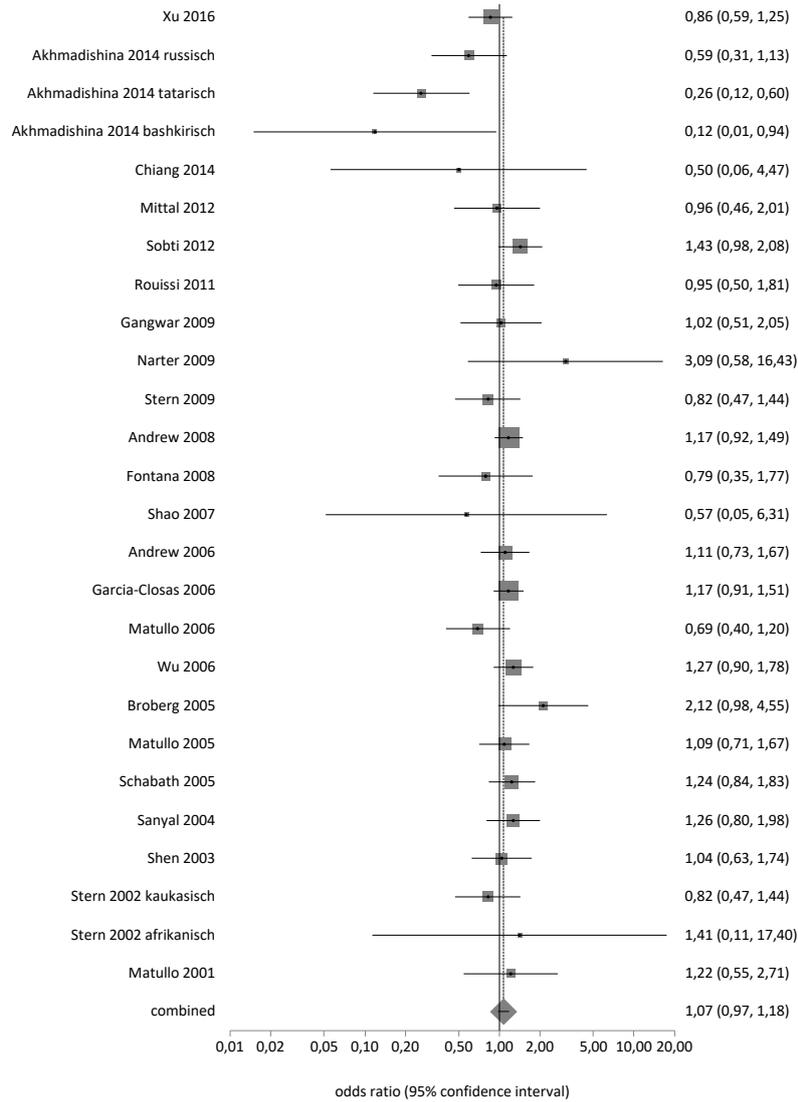


Abbildung 53: Sensitivitätsanalyse zum XPD A751C Polymorphismus (CC vs. AA+AC)

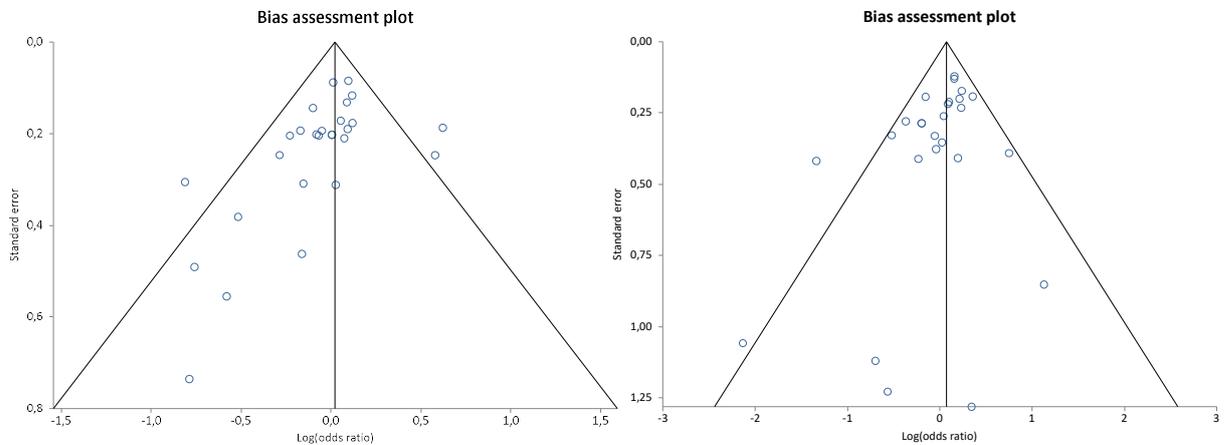


Abbildung 54: Funnel Plots zur Sensitivitätsanalyse zum XPD A751C Polymorphismus (CC+AC vs. AC), (CC vs. AA+AC)

Die asiatischen Studien für sich genommen ergaben eine Odds Ratio von 1,16 (95 % CI = 0,90 - 1,51) und einen p-Wert von 0,26 im Random Effects Modell unter Annahme einer dominanten Vererbung. Im rezessiven Modell ergab der p-Wert 0,64 und die Odds Ratio 1,06 (95 % CI = 0,84 - 1,33) im Fixed Effects Modell. Beide Ergebnisse können nicht als statistisch signifikant angesehen werden (Abbildung 31).

Der Egger Test ergab jeweils $p = 0,31$ und $p = 0,28$ im dominanten und rezessiven Modell, was zusammen mit den Funnel Plots auf keine Publikationsbias hinweist.

In der Analyse der kaukasischen Studien errechnete sich eine Odds Ratio von 1,01 (95 % CI = 0,90 - 1,13) im dominanten Modell unter Annahme eines Random Effects Modell. Im rezessiven Modell ergab das Odds Ratio 1,02 (95 % CI = 0,87 - 1,20) im Random Effects Modell. Auch hier kann von keiner statistischen Signifikanz in beiden Vererbungsmodellen ausgegangen werden, was auch $p = 0,84$ für das dominante und $p = 0,80$ für das rezessive Modell anzeigen.

Zum Ausschluss einer Verzerrung der Ergebnisse durch eine Publikationsbias wurde der Egger Test durchgeführt und mit dem Ergebnis von $p = 0,11$ für das dominante Modell bewiesen. Im rezessiven Fall mit $p = 0,08$ und den dazugehörigen Funnel Plots konnte somit in der kaukasischen Subgruppe keine Publication Bias bewiesen werden, obwohl die Funnel Plots etwas einseitig gestaltet sind und die Vermutung einer Bias zulassen.

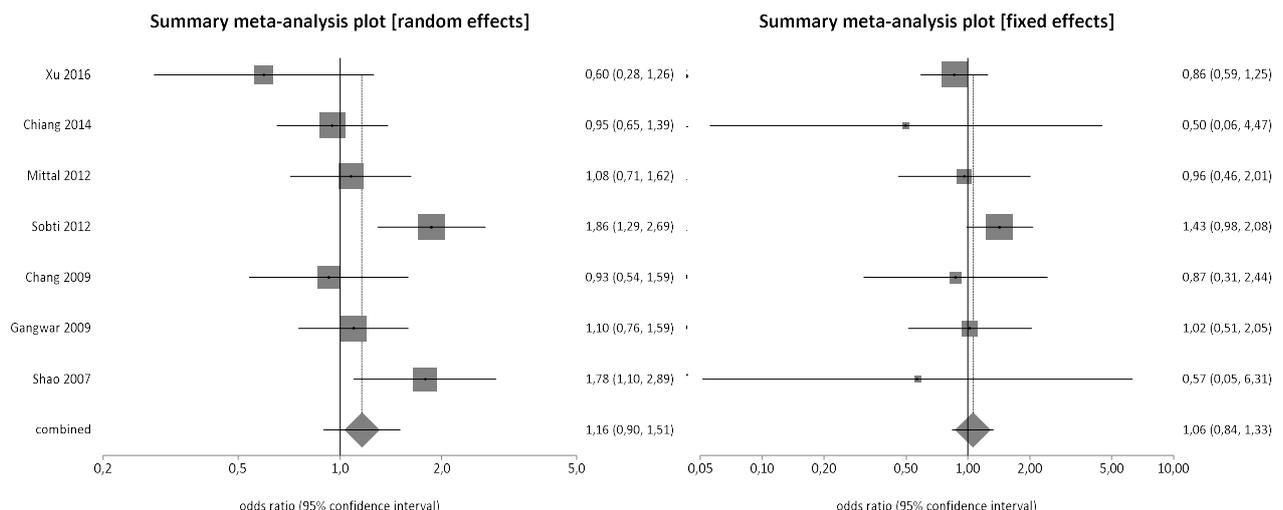


Abbildung 55: Forest Plots der asiatischen Studien zum XPD A751C Polymorphismus (CC+AC vs. AA), (CC vs. AA+AC)

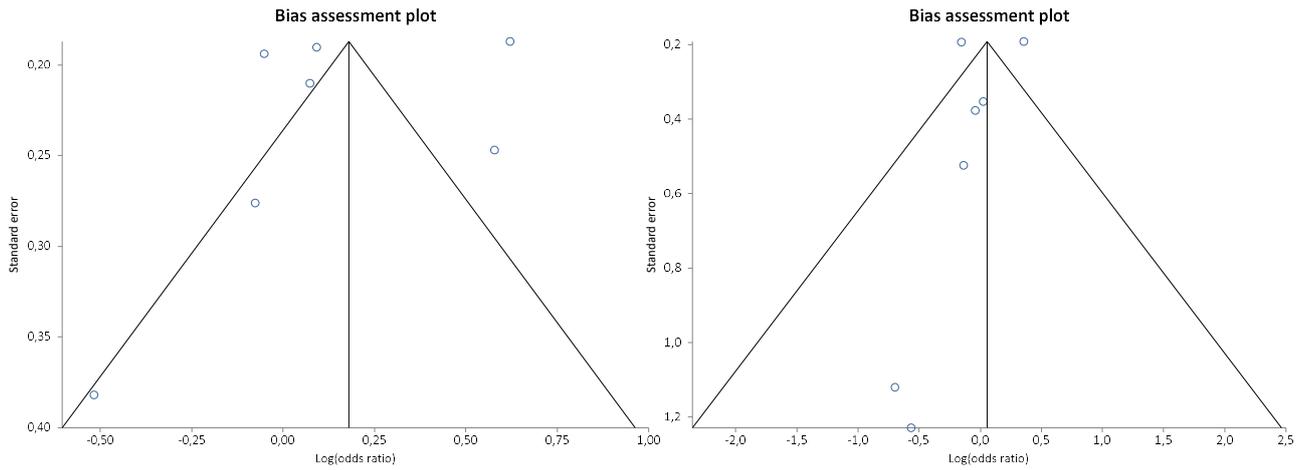


Abbildung 56: Funnel Plots der asiatischen Studien zum XPD A751C Polymorphismus (CC+AC vs. AA), (CC vs. AA+AC)

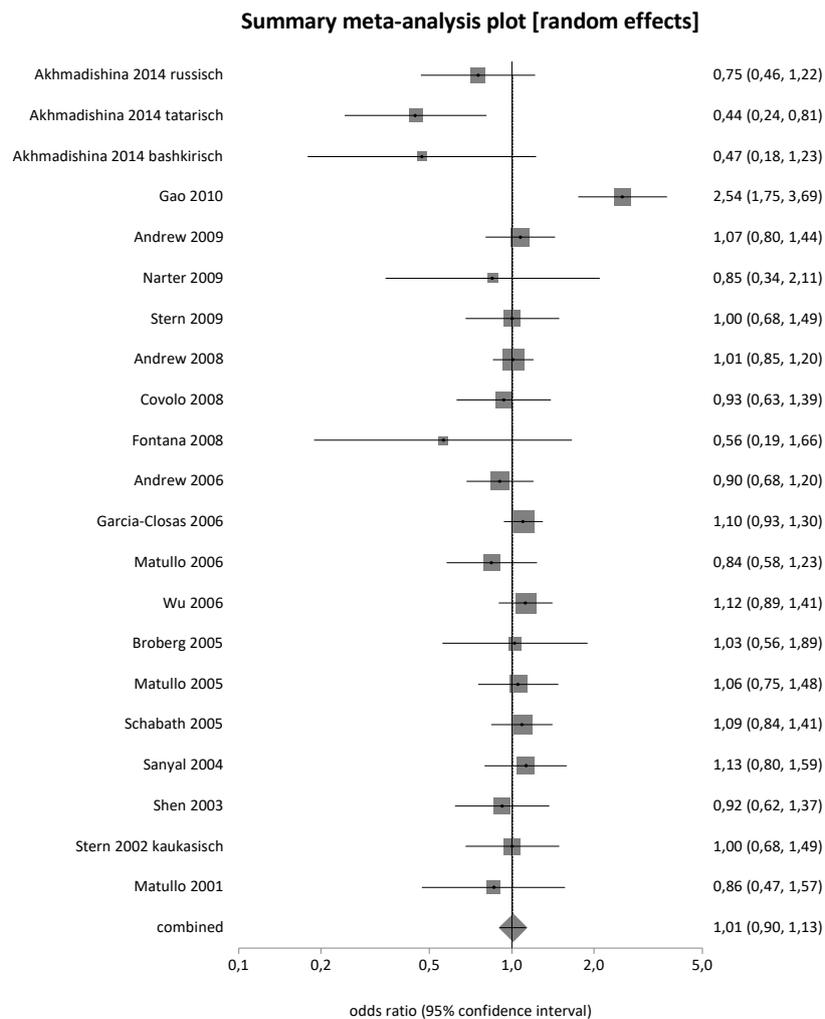


Abbildung 57: Forest Plot der kaukasischen Studien zum XPD A751C Polymorphismus (CC+AC vs. AA)

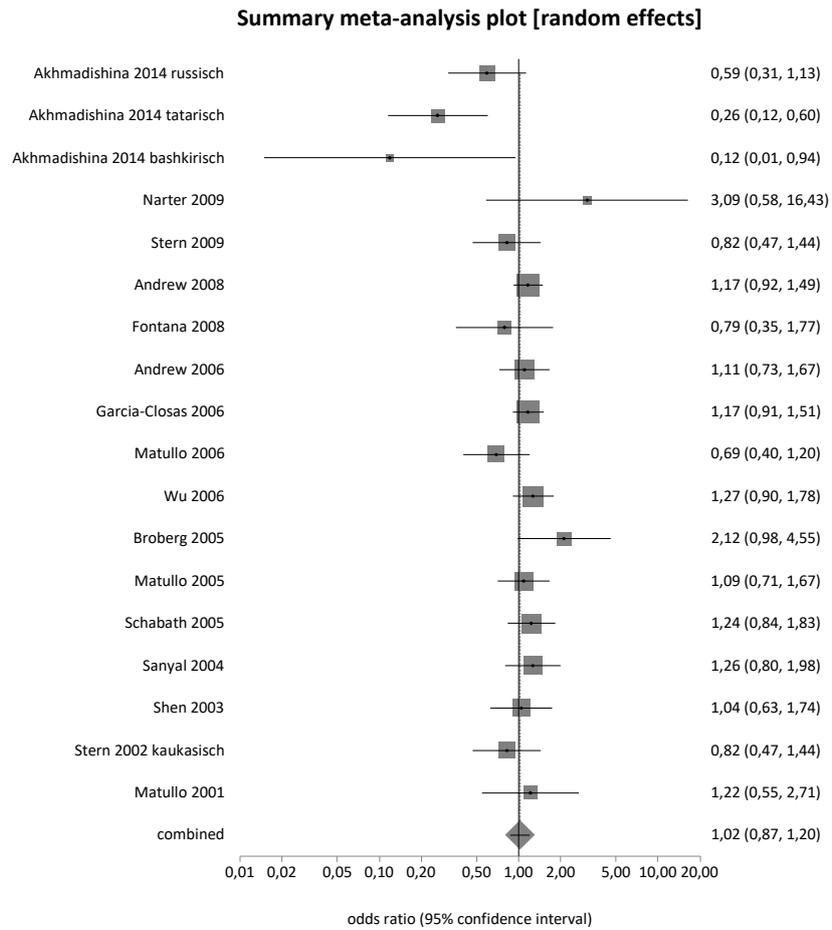


Abbildung 58: Forest Plot der kaukasischen Studien zum XPD A751C Polymorphismus (CC vs. AA+AC)

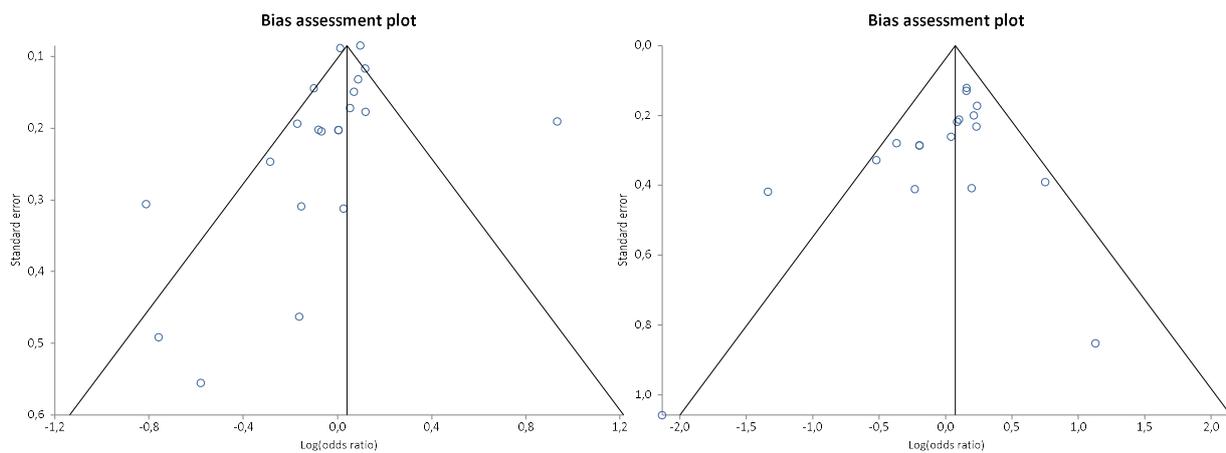


Abbildung 59: Funnel Plots der kaukasischen Studien zum XPD A751C Polymorphismus (CC+AC vs. AA), (CC vs. AA+AC)

Wenn man sich die Eigenschaften der verschiedenen Studien etwas genauer anschaut, erkennt man, dass viele davon stark unterschiedlich hohe Raucheranteile in den Fall- und Kontrollgruppen aufweisen. Aus diesem Grund wurden all jene Studien zum Zweck einer Analyse herausgesucht, die sich nicht mehr als 20 Prozentpunkte in ihrer Fall- zur Kontrollgruppe unterscheiden. Dabei konnten 14 Studien eingeschlossen werden.

Das Ergebnis im dominanten Modell ist allerdings wie zuvor ernüchternd. Der Cochran's Q-Test wählte mit einem Wert für p von 0,48 das Fixed Effects Modell aus, das eine Odds Ratio von 1,002 ergab und ein 95 %-Konfidenzintervall von 0,91 bis 1,10 zeigte. Der dazugehörige p-Wert sprach mit 0,97 zusammen mit dem Konfidenzintervall gegen das Vorliegen eines statistisch signifikanten Ergebnisses. Der Funnel Plot zeigt stellt allerdings eine Verteilung dar, die auf einen Publikationsverzerrung schließen lässt. Jedoch sprach sich der Egger-Test mit $p = 0,14$ gegen eben diese aus. Ein Bias durch Publikation ist somit fraglich.

Im rezessiven Modell sieht es ähnlich aus. Der Cochran's Q-Test schlug das Fixed Effects Modell vor. Die damit errechnete Odds Ratio liegt bei 1,05 (95 % CI = 0,91 bis 1,21) und p liegt bei 0,49. Beides lässt davon ausgehen, dass das Ergebnis nicht statistisch signifikant ist. Der Funnel Plot sieht hier deutlich symmetrischer aus und auch der Egger-Test mit $p = 0,39$ bestätigt, dass von keiner Publication Bias ausgegangen werden kann.

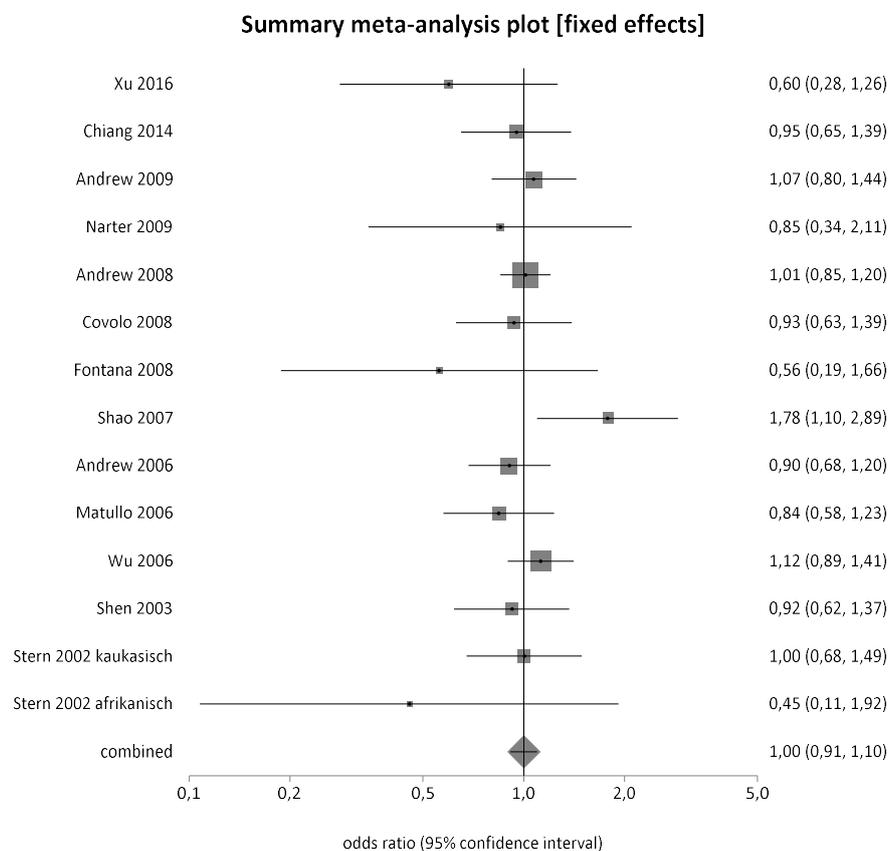


Abbildung 60: Forest Plot der Studien mit gleichem Raucheranteil zum XPD A751C Polymorphismus (CC+AC vs. AA)

Summary meta-analysis plot [fixed effects]

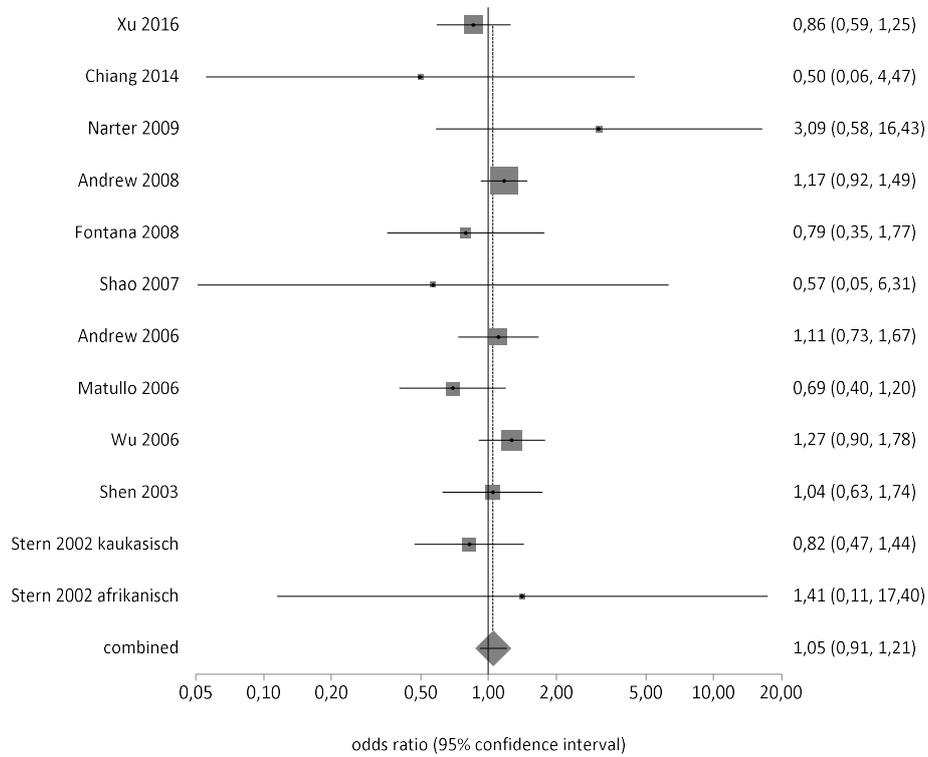


Abbildung 61: Forest Plot der Studien mit gleichem Raucheranteil zum XPD A751C Polymorphismus (CC vs. AA+AC)

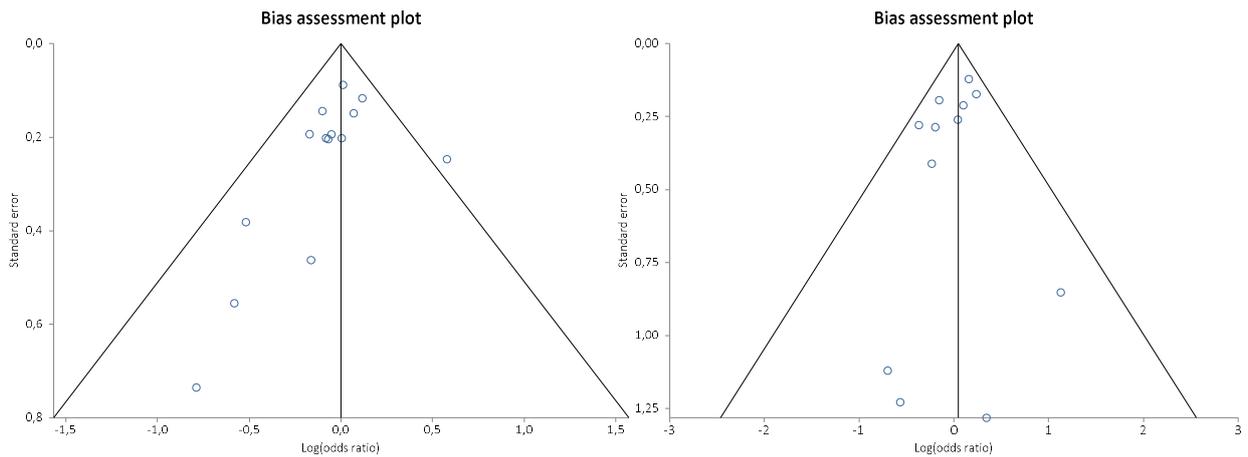


Abbildung 62: Funnel Plots der Studien mit gleichem Raucheranteil zum XPD A751C Polymorphismus (CC+AC vs. AA), (CC vs. AA+AC)

Ebenso schwanken die Frauenanteile der Studien gewaltig. In der folgenden Analyse wurden nur jene Studien eingeschlossen, die einen gleichen Frauenanteil in der Fall- sowie in der Kontrollgruppe vorweisen konnten. Als annähernd gleich wurde hier der maximale Unterschied von zehn Prozentpunkten angesehen.

Die Analyse ergab im dominanten Modell eine Odds Ratio von 1,07 bei einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,98 bis 1,17. Der Cochran's Q-Test hatte $p = 0,19$ ergeben und somit das Fixed Effects Modell ausgewählt. Der Wert für p lautet hier 0,11, was zusammen mit dem Konfidenzintervall gegen eine statistische Signifikanz spricht. Der Egger-Test ergab $p = 0,55$ und geht daher nicht von einer Publikationsbias aus, jedoch zeigt der Funnel Plot ein eher asymmetrisches Bild. Die Sachlage ist daher strittig.

Der rezessive Fall weist die Ergebnisse wie folgt auf: Der Cochran's Q-Test schlug mit $p = 0,74$ das Fixed Effects Modell vor und erzeugte darin eine Odds Ratio von 1,14 und ein 95 %-Konfidenzintervall von 1,01 bis 1,29. Zusammen mit dem p -Wert von 0,04 zeugt dies von statistischer Signifikanz. Der Egger-Test auf Publikationsbias ergab mit $p = 0,22$ einen Wert, der sich gegen eine Bias ausspricht und auch der Funnel Plot zeichnet dieses Bild.

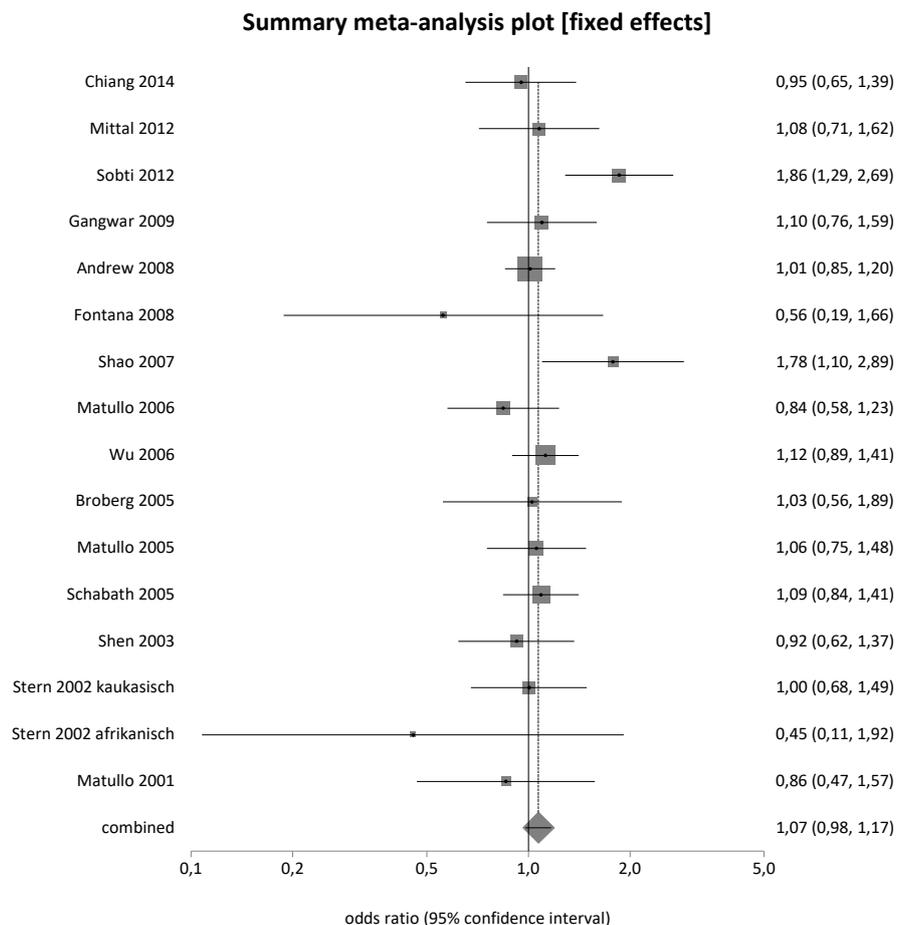


Abbildung 63: Forest Plot der Studien mit gleichem Frauenanteil zum XPD A751C Polymorphismus (CC+AC vs. AA)

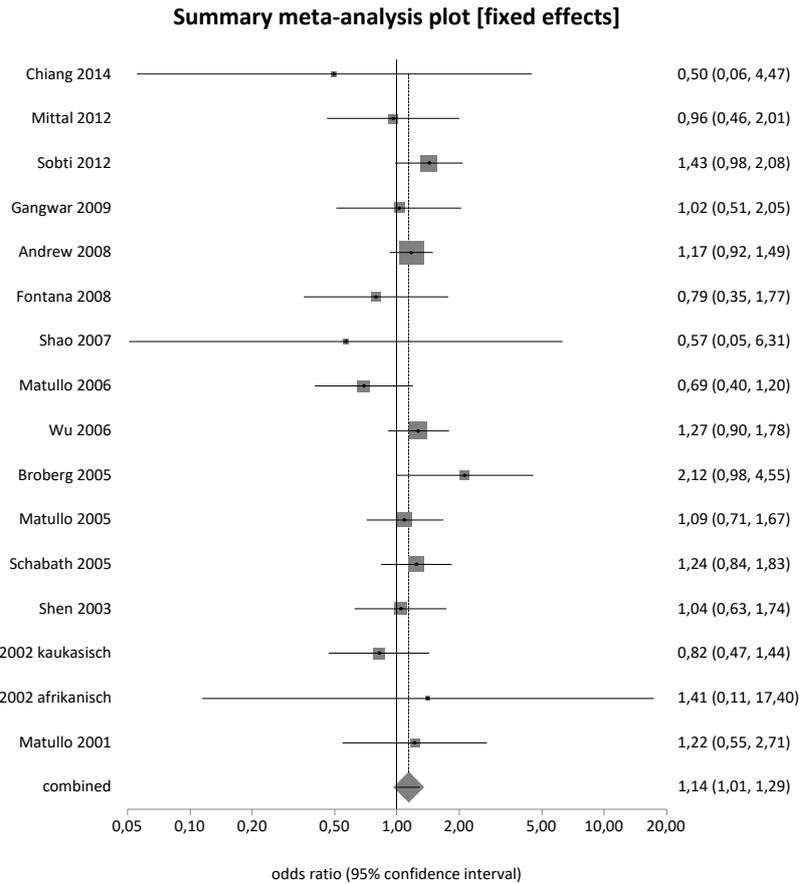


Abbildung 64: Forest Plot der Studien mit gleichem Frauenanteil zum XPD A751C Polymorphismus (CC vs. AA+AC)

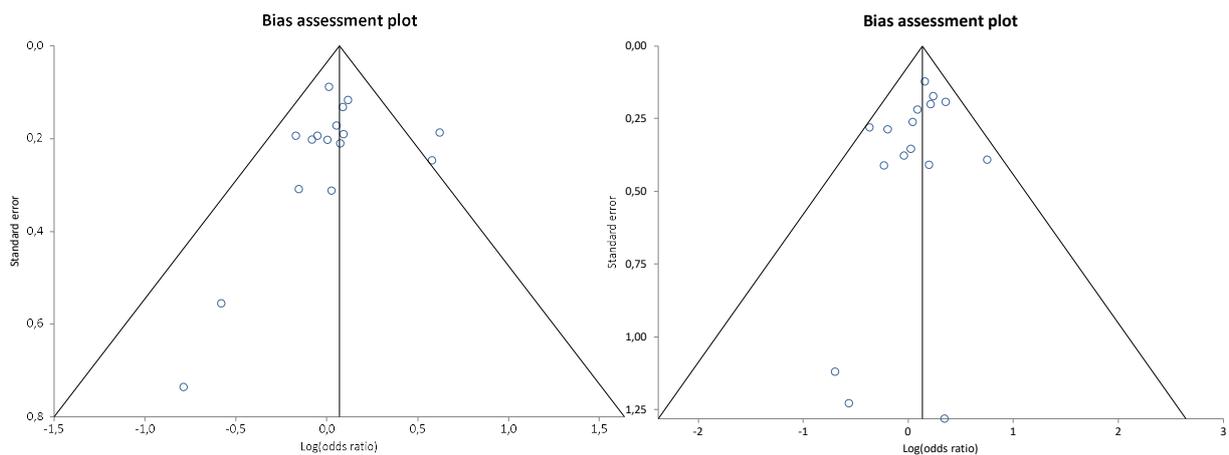


Abbildung 65: Funnel Plots der Studien mit gleichem Frauenanteil zum XPD A751C Polymorphismus (CC+AC vs. AA), (CC vs. AA+AC)

Diskussion

In dieser Metaanalyse wurde der Einfluss der sechs Polymorphismen auf das Risiko an einem Urothelkarzinom zu erkranken untersucht. Dabei wurden die Daten aus 81 Studien mit 28.355 Patienten mit dieser Erkrankung und 36.240 gesunden Kontrollpersonen verwendet und dementsprechend analysiert. Zu all diesen SNP wurden bisher einige Studien veröffentlicht, die allerdings zu unterschiedlichen Ergebnissen gekommen sind und hier zusammen mit den erworbenen Analysewerten diskutiert werden sollen.

TACC3

TACC3 gehört zur Familie der Transforming Acidic Coiled-Coil Proteine und spielt eine entscheidende Rolle im Aufbau von mitotischen Spindeln, dem Transport des Zellkerns und dessen Verbindung zum Zentrosom. Kurzum ist es ein zentrales Element der Zellteilung und Differenzierung und daher ein potentieller Risikofaktor in der Krebsentstehung [3]. Verschiedene Arbeitsgruppen untersuchten diese These mittels des TACC3 C/T rs798766 Polymorphismus im Zusammenhang zum Urothelkarzinom.

Nach Ausschluss einiger Arbeiten konnten fünf Studien hierbei eingeschlossen werden. Drei der fünf Untersuchungen konnten für sich genommen ein statistisch signifikantes Ergebnis zeigen, zwei waren nicht statistisch signifikant. Der Zusammenschluss der Arbeiten ergab eine Odds Ratio von 1,23 (95 %-CI: 1,00-1,52) und p gleich 0,0501 im dominanten Fall (TT+CT vs. CC) und konnte ganz knapp nicht als statistisch signifikant betrachtet werden. Auffällig ist hierbei die Studie von Yates et al. 2013 [63], die mit einer Odds Ratio von 0,72 (95 %-CI: 0,50-1,02), die ein gegensätzliches Ergebnis zu den anderen Studien aufweist. Sie geht davon aus, dass das mutierte Allel mit der Base Thymin dominant eher ein vor Blasenkrebs schützender Faktor sei. Woran es liegt, dass diese Studie zu so einem stark veränderten Ergebnis kommt, konnte nicht geklärt werden. Als einzige Auffälligkeit sticht der sehr hohe Raucheranteil in der Fall- sowie in der Kontrollgruppe ins Auge. Im rezessiven Modell (TT vs. CC+CT) ist keine der Studien für sich genommen statistisch signifikant, außer die von Yates et al. 2013 [63], die auch hier mit einer Odds Ratio von 0,42 (95 %-CI: 0,21-0,84) einem protektiven Effekt beschreibt. So ergibt sich auch eine Odds Ratio der Gesamtanalyse von 1,10 (95 %-CI: 0,84-1,45), die nicht statistisch signifikant ist ($p = 0,48$). Es zeigt sich also schon eine gewisse Tendenz der Aussagen in die Richtung, dass das T-Allel dominant und auch rezessiv vererbt, gegenüber dem Allel Cytosin, ein blasenkrebs erzeugender Risikofaktor sein könnte. Mit ein Grund dafür, dass die Analyse

nicht signifikant ist, sehe ich darin, dass es bisher nur fünf verwertbare Studien diesbezüglich gibt, da die Erforschung dieses Zusammenhangs noch recht jung ist. In der Zukunft könnte sich durch einige weitere Forschungsergebnisse deutlich zeigen, dass diese Mutation eine gewisse Gefahr an einem Urothelkarzinom zu erkranken mit sich bringt.

Eine Studie, Kiemeney et al. 2010 [60], untersuchte den Zusammenhang zwischen diesem SNP und dem Urothelkarzinom anhand der Allelfrequenz des mutierten Allels Thymin. Sie musste deshalb von der Metaanalyse ausgeschlossen werden, weil sie keine Aufgliederung nach Genotypen aufweisen konnte. Dabei kam sie zu dem Ergebnis, dass die Frequenz der Base Thymin des TACC3 C/T rs798766 Polymorphismus in der Fallgruppe deutlich höher als in der Kontrollgruppe ist. Die Studie hat diese Untersuchung in vielen verschiedenen europäischen Ländern und an 4.580 Patienten und 45.269 gesunden Kontrollprobanden durchgeführt und ein statistisch signifikantes Ergebnis erzielt. Die Odds Ratio ergab 1,24 (95 %-CI: 1,17-1,32) und p erwies sich mit $9,9 \times 10^{-12}$ als deutlich statistisch signifikant. Diese Studie geht somit auch davon aus, dass Thymin in diesem Fall ein Risiko trägt, ein Urothelkarzinom zu verursachen. Dieser Aussage kann auch die Studie von Wang M. et al. 2014 [61] mit Ihrem Ergebnis bestätigen. Auch sie untersuchte die Sachlage mittels der Allelfrequenz von Thymin und stellte ein statistisch signifikantes Ergebnis dar.

MTR

MTR, also Methionin-Synthase oder auch unter Homocystein-Methyltransferase bekannt, spielt eine entscheidende Rolle im Vitamin-B12-Stoffwechsel. Eine Mutation des Gens an der Stelle A2756G erzeugt durch eine Hochregulation der Enzymaktivität ein Mangel an Methyl-B12 und ein Überangebot an Homocystein. Es scheint nicht nur Ursache für Neuralrohrdefekte zu sein, sondern auch Retinoblastome, Magen-, Schilddrüsen- und Brustkrebs mit zu verursachen [7] [36].

Der Zusammenhang zwischen dieser Mutation und Blasenkrebs wurde bisher nur von wenigen Zentren eingehend untersucht. Insgesamt ließen sich 6 verschiedene Studien zu dieser Mutation und Blasenkrebs finden und analysieren. Im dominanten Modell (GG+AG vs. AA) konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Mutation und der Erkrankungswahrscheinlichkeit hergestellt werden. Mit einer Odds Ratio von 1,63 (95 %-CI: 1,06-2,51) und $p = 0,03$ ist das Ergebnis eindeutig. Allerdings ist dieses Ergebnis mit Vorsicht zu betrachten, da mit einem Egger-Testergebnis von 0,04 von einer Publikationsverzerrung ausgegangen werden muss und genau nur drei Studien eine statistische Einzelsignifikanz aufweisen. Diese drei der sechs Studien stammen aus

Tunesien und zwei davon vom selben Autor. Diese Tatsache könnte mitverantwortlich sein für diese Bias. Es wäre wünschenswert, dass zukünftig auch andere Arbeitsgruppen auf der Welt diesen Zusammenhang genau untersuchen und somit das Ergebnis festigen oder gesicherter verwerfen. Im rezessiven Fall (GG vs. AA+AG) konnten nur die drei tunesischen Studien aufgrund der Datenlage eingeschlossen werden, was allein aus diesem Grund keinen hohen Aussagewert besitzt. Die Odds Ratio von 2,04 (95 %-CI: 0,73-5,71) und der p-Wert von 0,17 zeigen dazu die statistische Nichtsignifikanz auf. Außerdem sind zwischen den Fall- und Kontrollgruppen erhebliche Unterschiede in den Raucheranteilen zu vermerken, wobei der Anteil in der Fallgruppe immer deutlich über dem in der Kontrollgruppe liegt. Studien, die eine stärkere Gleichheit zwischen den Gruppen garantieren, könnten das Ergebnis zusätzlich qualitativ verbessern.

UGT1A

Der hier beschriebene Polymorphismus UGT1A A/C rs11892031 liegt als Intron zwischen den Genen UGT1A9 und UGT1A10 und greift vermutlich in die Funktion der UDP Glucuronosyltransferasen ein, die für den Umbau kleiner lipophiler Substanzen in wasserlösliche Stoffe verantwortlich sind. Ihre Aufgabe ist es neben anderen die Elimination toxischer Faktoren, wie etwa den aromatischen Aminen, die als einer der Hauptrisikofaktoren für das Urothelkarzinom gehandelt werden [8].

In dieser Metaanalyse konnten aus vier wissenschaftlichen Artikeln acht unabhängige Studien eingeschlossen werden, die am häufigsten aus kaukasischen Teilnehmern bestehen. Da zwar der Wildtyp Adenin und das mutierte Allel Cytosin darstellt, aber die Variante Cytosin homozygot überaus selten vorkommt und daher häufig zusammen mit dem heterozygoten Variante präsentiert wird, konnte hier lediglich die rezessive Vererbung von Adenin gegenüber Cytosin (AA vs. CC+AC) analysiert werden. Auch ein Faktor, wieso es zu diesem Vergleich der Genotypen gekommen ist, ist der, dass Adenin als krebserzeugender Risikofaktor gehandelt wird. Lediglich drei der acht Einzelstudien konnten für sich genommen eine statistische Signifikanz feststellen, aber die Metaanalyse ergab eine gemeinsame Odds Ratio von 1,26 bei einem 95 %-Konfidenzintervall von 1,15 bis 1,38 und einen p-Wert kleiner als 0,0001, also eine deutliche statistische Signifikanz. Der homozygote Wildtyp Adenin ist deutlich zusammenhängend mit einer Entstehung des Urothelkarzinoms. Zumindes optisch im Funnel Plot wird diese Aussage noch deutlicher, wenn nur die kaukasischen Studien verrechnet werden. Die Odds Ratio liegt hier bei 1,25. Auch verändert sich hier das 95 %-Konfidenzintervall nur unwesentlich zu 1,14 bis 1,37 bei einem kleinen p-Wert von unter

0,0001. Zudem ist es von Bedeutung, dass hier von keiner Publikationsbias ausgegangen werden muss. Die Egger-Test sowie die Bilder der Funnel Plots verneinen das in beiden analytischen Darstellungen. Leider muss auch erwähnt werden, dass vor allem eine Studie, die venezuelische Studie von Selinski et al. aus dem Jahre 2012 [38], eine auffällige Zusammensetzung der Teilnehmer aufweist. Der Frauenanteil liegt in der Kontrollgruppe fast zweifach über dem in der Fallgruppe, die gesunden Kontrollpersonen sind im Mittel ca. nur halb so alt wie die Teilnehmer der Fallgruppe und der Raucheranteil liegt in der Fallgruppe mit 88 % im Vergleich zu 37 % in der Kontrollgruppe weit auseinander. Trotz dieser eventuell verzerrenden Elemente der Studie, ergibt sich ein Ergebnis der Einzelstudie, dass sich in die Reihe der anderen Einzelstudien gut einfügt. Zukünftige Studien werden die hier gewonnen Erkenntnisse noch weiter absichern müssen und auch weitere Untersuchungen anderer Ethnien könnten den Aussagewert noch weiter steigern. Wünschenswert wäre dabei ein Studiendesign, das starke Unterschiede in den beiden Gruppen nicht zulässt und damit die Vergleichbarkeit erhöht.

Eine Metaanalyse aus dem Jahre 2010 von Rothman et al. [77] kommt auch zu dem statistisch signifikanten Ergebnis, dass das mutierte Allel Cytosin einen vor dem Urothelkarzinom schützenden Faktor mit sich bringt. In ihr wurde allerdings nicht mit Genotypen sondern mit Allelfrequenzen gearbeitet. Die Odds Ratio beträgt hier 0,84 bei einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,79 bis 0,89 und p ergab $1,0 \times 10^{-7}$ für das Modell Cytosin vs. Adenin.

Die hier erworbenen, sowie die Ergebnisse von Rothman et al. 2010 [77] lassen den Schluss zu, dass Adenin gegenüber dem Cytosin ein Urothelkarzinom erzeugender Faktor ist, obwohl es als Wildtyp gehandelt wird. Cytosin stellt umgekehrt ein protektiver Faktor dar, der leider überaus selten homozygot vertreten ist.

TP63

Das Tumor Protein 63 stellt ein Transkriptionsfaktor der p53 Familie dar und ist mitverantwortlich an der Regulation von Stammzellen sowie der Elimination von geschädigten Eizellen und männlichen Keimzellen [4]. Dadurch geht man auch davon aus, dass es einen entscheidenden Faktor in der Krebsentstehung haben könnte.

Einige Untersuchungen haben sich bisher mit dem Zusammenhang zwischen dem Urothelkarzinom und dem TP63 A/G rs710521 Polymorphismus mit teilweise unterschiedlichen Ergebnissen beschäftigt. Die Metaanalyse besteht letztendlich aus zehn

unabhängigen Studien, die aus vier Artikeln extrahiert wurden und zum Ziele einer gewichtigeren Aussage miteinander verrechnet wurden. Das Allel Adenin stellt, wie auch im Polymorphismus zuvor, das Wildtypallel und gleichzeitig das vermutet Risikoallel dar. Im dominanten Modell (AA+AG vs. GG) wurde eine Odds Ratio von 1,17 (95 %CI: 0,95-1,44) und ein p-Wert von 0,14 erzielt, was ganz knapp außerhalb der statistischen Signifikanz liegt. Im rezessiven Modell (AA vs. GG+AG) sieht es anders aus. Die Odds Ratio ergab 1,22 bei einem 95 %-Konfidenzintervall von 1,10 bis 1,35 und p betrug 0,0001. Diese Analyse bestätigt die Annahme des Urothelkarzinom-Risikoalles Adenin zumindest in der rezessiven Vererbung des A-Allels. Von den zehn eingeflossenen Studien waren lediglich zwei für sich genommen statistisch signifikant. Somit wird gezeigt, wie eine Metaanalyse die Aussagekraft vieler Studien ohne statistische Sicherheit zusammengenommen und verrechnet maßgeblich erhöht und damit eine gesichertere Aussage zum Zusammenhang dieses SNP und der Erkrankung möglich macht. Auch der Ausschluss der chinesischen Studie von Stern et al. 2009 [83] zum Zwecke einer Sensitivitätsanalyse, da diese Studie das Hardy-Weinberg-Equilibrium nicht erfüllen konnte, veränderte nichts an der Nichtsignifikanz und Signifikanz der beiden Modelle und beweist, dass sie durch diesen Umstand keinen verzerrenden Einfluss gegeben hat und den Ergebnissen oben ein Stück mehr zu trauen ist. Auch der Fakt, dass sowohl die Egger-Tests als auch die Funnel Plots keine Verzerrung durch selektierte Publikationen aufweisen können, kräftigt die Ergebnisse.

Die fünf asiatischen Studien wurden mittels einer Subgruppenanalyse zusammengefasst und zeigen mit ihrem Ergebnis von 1,45 als Odds Ratio des dominanten Modells (95 %-CI: 1,03-2,03) und 1,20 des rezessiven Modells (95 %-CI: 1,02-1,40) eine gesicherte Signifikanz des SNP an der Beteiligung zum Blasenkrebs in der asiatischen Bevölkerung. Dadurch, dass hier auch das dominante Modell statistische Signifikanz aufweist, könnte das ein Indiz dafür sein, dass dieser Polymorphismus in der asiatischen Bevölkerung ein stärkeres Risiko impliziert als in der kaukasischen. Um das allerdings absolut geichert aussagen zu können, genügt die Sachlage nicht. Dazu sind viele Studien mehr von Nöten, die dies bekräftigen oder relativieren könnten. Die Analyse der kaukasischen Untergruppe zeigte nämlich ein ganz ähnliches Bild wie das der Gesamtanalyse. Das dominante Modell kann mit der Odds Ratio von 1,01 (95 %-CI: 0,77-1,32) keine Signifikanz erzielen, wohingegen das rezessive Vererbungsmodell mit einer Odds Ratio von 1,21 (95 %-CI: 1,06-1,39) und p mit 0,005 statistisch signifikant ist. Somit ist eine große Sicherheit in der Aussage, dass der Polymorphismus TP63 A/G eine Verantwortung trägt, das Urothelkarzinom mitzuverursachen. In dieser Analyse scheint es, als ob dieser Zusammenhang bei asiatischen Patienten deutlicher ausgeprägt sei als bei der kaukasischen Bevölkerung, was allerdings noch durch weitere Untersuchungen bekräftigt werden sollte.

Eine Studie, die hier nicht in die Metaanalyse aufgenommen werden konnte, weil sie lediglich die Allelfrequenz des Risikoallels Adenin zur Hand nahm um den Zusammenhang zum Urothelkarzinom zu klären, war die von Kiemenev et al. 2008 [79]. Sie untersuchte 4.000 Patienten und 38.000 gesunde Probanden aus verschiedenen europäischen Ländern und kam zu dem Schluss, dass Adenin in dieser SNP ein Risiko darstellt und im Zusammenhang zum Blasenkrebs steht. Ihre Odds Ratio beträgt 1,19 bei einem 95 %-Konfidenzintervall von 1,12 bis 1,27 bei einem Wert von p von $1,15 \times 10^{-7}$ und ist somit statistisch signifikant. 7.000 Blasenkrebspatienten und 43.000 gesunde Studienteilnehmer wurden in der Metaanalyse von Rothman et al. 2010 [77] untersucht bzw. zusammengefasst. In ihr enthalten sind die Ergebnisse von Kiemenev et al. 2008 [79] sowie weitere. Auch hierbei wurde die Frequenz des Risikoallels A erforscht und man kam zu dem Ergebnis, dass die Odds Ratio von 1,18 (95 %-CI: 1,12-1,24) und der Wert für p von $1,8 \times 10^{-10}$ eine statistisch signifikante Aussage darüber erlauben, dass der Wildtyp Adenin das Erkrankungsrisiko statistisch erhöht im Vergleich zum mutierten Allel Guanin. Durch den Zuwachs an Daten, konnte hier im Vergleich zu Kiemenev et al. 2008 [79] das Konfidenzintervall verschmälert und auch der Wert für p deutlich verkleinert werden. Die Erkenntnis von Adenin als Risikofaktor der Erkrankung im europäischen Raum scheint im Modell der Allelfrequenz somit als gesichert. Bisher fehlen allerdings Ergebnisse der asiatischen Bevölkerung mit diesem Studiendesign, um eine Aussage zu wagen, wie es sich verhältnismäßig zwischen dem Risiko an einem Urothelkarzinom mit kaukasischer Abstammung zur asiatischen Abstammung verhält. Solche Untersuchungen auch mit anderen Ethnien, in verschiedenen Untersuchungsmodellen, durchzuführen, wie der Allelfrequenz, dem dominanten und dem rezessiven Modell, wäre wünschenswert und wissenschaftlich von hoher Wichtigkeit um die Krebsentstehung genauer verstehen zu können.

P53

Der „Wächter des Genoms“ [49], das Tumorprotein 53, gehört zu den bekanntesten Tumor-Suppressor-Genen und kann über eine Aktivierung durch genomschädigende Reize in den Zellzyklus eingreifen. Mutationen am p53-Gen sind nicht Verursacher einer zellulären Entartung sondern die Ursache, weshalb aus einer oder wenigen veränderten Zellen ein Tumor heranwächst [5].

Die Mutation p53 G72C rs1042522 wurde schon sehr oft im Zusammenhang mit Entartungen jeglicher Art und damit auch dem Blasenkrebs untersucht. Die Ergebnisse sind dabei sehr unterschiedlich und bedürfen daher einer Analyse, die Zusammenhänge und Unterschiede

aufweist. Ältere und auch unvollständige Metaanalysen wurden hier aktualisiert und komplettiert. Die Zusammenfügung aller 23 Studien mit 4.763 Patienten und 6.513 Kontrollpersonen ergab eine statistisch nicht signifikante Odds Ratio von 1,05 (95 %-CI: 0,92-1,34) bei einem Wert für p von 0,5 bei angenommen dominanter Vererbung (CC+GC vs. GG). Im rezessiven Modell (CC vs. GG+GC) sieht es ähnlich aus: Die Odds Ratio ergab 1,11 und ein 95 %-Konfidenzintervall von 0,92 bis 1,35 und p betrug 0,29. Es konnte somit in der Metaanalyse mit allen verfügbaren Studien mit entsprechender Datenlage über den Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Urothelkarzinoms und dem angegebenen SNP keine sichere Aussage erzielt werden. Die Funnel Plots deuten eventuell an, dass hier einige kleinere Studien fehlen könnten, trotzdem ist hier, laut den Egger-Tests, mit keiner gewichtigen Verzerrung der Aussage durch selektierte Publikationen zu rechnen. Eine Sensitivitätsanalyse, in der all jene Studien ausgeschlossen wurden, die das Hardy-Weinberg-Equilibrium nicht erfüllten, erbrachte keine nennenswerte Veränderung der Ergebnisse, so dass auch ausgeschlossen werden kann, dass die Studien mit einer Kontrollgruppe, die keine annähernd ideale Population darstellen, die Ergebnisse verfälscht wurden.

Weitere Analysen, die die Studien aufgeteilt nach der Ethnie der Studienteilnehmer untersuchten, erbrachten spannende Ergebnisse. Die Metaanalyse, bestehend aus den asiatischen Teilnehmern, konnte eine statistisch signifikante Aussage darüber fällen, dass der Polymorphismus im Zusammenhang mit dem Auftreten von Urothelkarzinomen steht. Im dominanten Fall (CC+GC vs. GG) zeigte sich eine Odds Ratio von 1,17 und ein Konfidenzintervall, dass die „1“ nicht enthält, von 1,04 bis 1,32 und eine Odds Ratio im rezessiven Modell von 1,27 bei einem Konfidenzintervall von 1,01 bis 1,59. Die beiden p-Werte mit 0,01 und 0,03 bestätigen das. Ganz im Gegensatz dazu zeigte sich die Analyse der kaukasischen Studien: Ihre Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant. Auffällig ist hierbei aber der gegenteilige Trend in der Analyse bei ähnlich großer Effektstärke. Die Odds Ratios betragen 0,81 (95 %-CI: 0,57-1,15) für das dominante Modell und 0,83 (95 %-CI: 0,66-1,05) für das rezessive Modell. Es wird somit angedeutet, dass es sich bei dem Polymorphismus im kaukasischen Erbgut um einen protektiven Faktor handeln könnte. Man kann daher zwar von keiner sicheren Aussage der Analyse sprechen, allerdings könnte es die Tendenz zeigen, in die auch zukünftige Arbeiten zu diesem Thema gehen. Im rezessiven Modell sind vier der fünf Studien mit einer Odds Ratio kleiner als 1 vertreten und im dominanten Modell ist eine davon für sich genommen sogar statistisch signifikant. Die eine Studie im rezessiven Fall, die eine höhere Odds Ratio als „1“ hat, stammt aus der Türkei [110]. Ob die türkische Bevölkerung zur kaukasischen oder zu einer ganz eigenen Ethnie gehört ist strittig. Hier wurde sie zur kaukasischen hinzugezählt. Es zeigt sich allerdings im Forest Plot, dass sie durch ihr Ergebnis heraussticht. Ob und wie weit der Polymorphismus

in der türkischen Bevölkerung eine andere Rolle spielt als in der kaukasischen, müsste an weiteren Studien verifiziert werden. Allgemein sollten zukünftige Studien zeigen, wohin sich dieser Trend hin entwickelt, ob davon Abstand genommen werden muss oder ob die hier erworbenen Ergebnisse mit Sicherheit die Realität abbilden.

Als weitere Subgruppenanalyse wurden außerdem nur jene Studien miteinander verrechnet, deren Gruppen im Raucheranteil um weniger als zehn Prozentpunkte voneinander abwichen. Es zeigte sich, dass nur sieben der 23 Studien diese Eigenschaft vorweisen konnten. In den meisten aller Fälle liegt der Raucheranteil in der Fallgruppe weit über dem in der Kontrollgruppe, was verfälschend auf das Ergebnis wirken könnte. Da aber hier ähnliche Ergebnisse wie in der Gesamtanalyse vorzufinden sind, wirkt sich wohl diese Eingrenzung der beteiligten Studien nicht maßgeblich auf das Ergebnis aus. Da auch stark verschiedene Frauenanteile zu verzeichnen waren, wurde ebenso eine Subgruppenanalyse diesbezüglich angefertigt. Dabei zeigt sich eine ganz knapp statistische Signifikanz des dominanten Modells mit einem Wert für p von 0,047 und einer Odds Ratio von 1,10 (95 %-CI: 1,001-1,20). Im rezessiven Modell sah es anders aus. Hier erbrachte die Untersuchung keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Die Odds Ratio betrug 1,14 (95 %-CI: 0,90-1,45) und der Wert für p lag bei 0,28. In die Analyse wurden zwölf der 16 asiatischen Studien eingebracht und vier der sechs kaukasischen, was zeigt, dass nicht ein geringer Anteil der vorliegenden kaukasischen Studien für das Ergebnis verantwortlich ist. Es stellt sich durch dieses Ergebnis die Frage, ob es wohl möglicherweise einen Unterschied macht, ob eine Frau oder ob ein Mann diese Mutation besitzt. Könnte es möglich sein, dass der SNP einer Frau eher zu einem Urothelkarzinom führt als bei einem Mann?! Solche und ähnliche Fragen können hier nicht beantwortet werden, könnten aber für die Wissenschaft von Belang sein und sollten in weiteren Studien genauer untersucht werden.

Jiang et al. 2010 [88] führte eine Metaanalyse durch, die zehn, zwischen den Jahren 1995 und 2008 veröffentlichte Studien, miteinander verglich. Auch er und seine Arbeitsgruppe konnten statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen dem Urothelkarzinom und dem SNP aufweisen. Genau wie hier in der Arbeit sah er eine gegensätzliche Ausrichtung der asiatischen und der kaukasischen Subgruppe zueinander. Im asiatischen Genom vermag der Polymorphismus eine krebsinduzierende Eigenschaft zu besitzen und in der kaukasischen Bevölkerung wohl eher eine schützende. Da sein mathematisches Vorgehen ein etwas anderes war, können die exakten Zahlen nur schwierig verglichen werden. Er untersuchte den Polymorphismus auf seine Eigenschaften, in dem er das Allel Guanin dominant und rezessiv dem Allel Cytosin gegenüberstellte (GG+GC vs. CC bzw. GG vs. CC+GC).

In der Metaanalyse von Xu et al. 2012 [87] besteht aus 15 Studien, die zwischen 1995 und 2011 veröffentlicht wurden. In ihr zählt die Studie von Törüner et al. 2001 [110] aus der Türkei zur kaukasischen Subgruppe. Es zeigt sich allgemein eine vergleichbare Tendenz der Werte zu den hier beschriebenen Ergebnissen. Allerdings ist zu verzeichnen, dass die hier aufgezeigten 95 %-Konfidenzintervalle, zu den jeweiligen dominanten und rezessiven Modellen der Metaanalyse sowie der asiatischen und kaukasischen Subgruppen, allesamt schmaler auftreten als in der Analyse von Xu et al. 2012 [87]. Statistische Signifikanz besitzen in der Arbeit von Xu et al. lediglich das dominante Modell der asiatischen Studien. Hier zeigt sich zudem auch eine Signifikanz des rezessiven Modells der asiatischen Studien. Auch Xu et al. zeigte schon die wohl gegengesetzliche Funktion der Mutation in der asiatischen sowie der kaukasischen Subpopulation.

Nur zur Ergänzung sei erwähnt, dass die schon zuvor erwähnten Metaanalysen von Yang et al. 2013 [86] und Liu et al. 2013 [85] mit nur 14 bzw. zwölf inkludierten Studien nicht alle zur damaligen Zeit auffindbaren Einzelstudien enthielten und daher auch keine qualitativ hochwertige Aussage der Metaanalysen enthielt. Die Ergebnisse sind der Arbeit hier sowie den Analysen von Xu et al. 2012 [87] und Jiang et al. 2010 [88] in ihrer Aussage allerdings sehr ähnlich.

Hierzu abschließend sei gesagt, dass die Mutation p53 G72C rs1042522 ein Risikofaktor in der asiatischen Bevölkerung für das Urothelkarzinom zu sein scheint. Auch, dass Europäer wahrscheinlich von der Mutation als protektiver Faktor profitieren, kann aus heutiger Sicht kaum wegdiskutiert werden. Unklar bleibt die zugrundeliegende Ursache dieser ambivalenten Ergebnisse. Können hierfür verschiedenartige Gen-Gen-Interaktionen oder aber Gen-Umwelt-Interaktionen verantwortlich gemacht werden? Die Wissenschaft wird in diesem Punkt zeigen, was neuere Erkenntnisse hierbei hinzuzufügen haben.

ERCC2 / XPD

Das Gen ERCC2 oder „excision repair cross-complementation group 2“ codiert die Helikase XPD oder „Xeroderma pigmentosum complementary group D“, die sowohl die Transkription als auch die Reparatur der DNA einleitet. Das Helikaseenzym XPD ist nach der bekanntesten seiner assoziierten Erkrankungen benannt, nämlich der Xeroderma pigmentosum. Ein Voranschreiten dieser Erkrankung mündet sehr oft in einem Hautkrebs [6]. In dieser Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen dem XPD A751C rs13181 Polymorphismus und des Urothelkarzinoms untersucht.

Dazu konnten 29 Studien aus 26 Artikeln eingeschlossen werden, die zu ganz unterschiedlichen Ergebnissen gekommen sind. So sind im dominanten Modell lediglich vier der 29 Studien für sich genommen statistisch signifikant und das mit zum Teil gegensätzlicher Ausrichtung. Miteinander verrechnet, ergab sich ein Ergebnis der 7.813 Urothelkarzinomfälle und der 10.057 Kontrollpersonen eine Odds Ratio von 1,03 bei einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,93 bis 1,14 und p als 0,58 im dominanten Modell (CC+AC vs. AA), was keine statistische Signifikanz besitzt. Genauso zeigt sich das rezessive Modell (CC vs. AA+AC) mit einer Odds Ratio von 1,07 (95 %-CI: 0,97-1,18) und einen p -Wert von 0,17. Auch hier zeigt sich keine statistische Signifikanz der Werte. Allerdings sind die Werte mit Vorsicht zu betrachten, da zumindest im rezessiven Modell eine Publikationsbias mittels des Egger-Tests nachgewiesen werden kann mit einem Ergebnis von $p = 0,045$. Auch im dominanten Fall weist der Funnel Plot eine gewisse Asymmetrie auf, die darauf schließen lässt, dass eventuell einige kleinere Studien fehlen, die entweder nicht veröffentlicht wurden oder von meiner Seite nicht auffindbar waren. Zum Ausschluss einer Verzerrung durch Studien, deren Kontrollgruppe nicht mit dem Hardy-Weinberg-Equilibrium vereinbar sind, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die keinerlei Veränderung in der statistischen Signifikanz der beiden Modelle aufweisen konnte. Somit geht von den drei Studien kein erheblicher Einfluss auf das Ergebnis der Analyse aus.

Ein ganz ähnliches Bild zeigt sich in der Subgruppenanalyse der kaukasischen sowie der asiatischen Studienteilnehmer. In beiden Gruppen, sowie deren dominanten und rezessiven Modellen, konnte keine statistische Signifikanz gefunden werden. Allerdings zeigen die Ergebnisse der asiatischen Analysen eine etwas stärkere Tendenz in Richtung eines Zusammenhangs zwischen dem Polymorphismus und des Urothelkarzinoms. Ob dies nur Zufall ist, oder ob durch mehr Studien mit hohen Teilnehmerzahlen und einem hohen Qualitätsstandard eine statistische Signifikanz entwickelt werden könnte, wird sich vermutlich zukünftig zeigen. Was noch erwähnenswert erscheint, ist die Tatsache, dass die Egger-Tests der kaukasischen und asiatischen Subgruppen zwar nicht signifikant für eine Bias sprechen, allerdings in den kaukasischen Modellen ein weit kleineres Ergebnis als in den asiatischen Modellen zeigen. So wurde p im rezessiven kaukasischen Modell als 0,08 und im dominanten asiatischen Modell als 0,31 errechnet. Davon lässt sich ableiten, dass die fehlenden Studien eventuell eher aus dem europäischen Raum stammen könnten. Allerdings besteht ein gewaltiger Größenunterschied in den beiden Gruppen zwischen sieben Studien aus Asien und 21 aus Europa. Diese Tatsache könnte auch auf das unterschiedliche Ergebnis der Egger-Tests ausgewirkt haben.

Genauso keine statistische Signifikanz besitzt die Analyse der Studien mit in etwa gleichem Raucheranteil. All jene Studien, deren Raucheranteil in den Fall- und Kontrollgruppen sich

um weniger als 20 Prozentpunkte unterschieden, wurden hier zusammengepackt, um eine eventuell qualitativ erhöhte Analyse zu erreichen. Jedoch zeigt der Funnel Plot auch in dieser Verrechnung eine eventuelle Publikationsbias, die der Egger-Test nicht eindeutig nachweisen kann.

Ein anderes Bild ergibt sich in der Analyse der Studien, die mit einem gleichen Frauenanteil zwischen den beiden Gruppen auftraten. Das dominante Modell konnte keine statistische Signifikanz aufweisen mit einer Odds Ratio von 1,07 und einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,98 bis 1,17 und p mit 0,11. Jedoch zeugt eine Odds Ratio von 1,14 und ein dazugehöriges 95 %-Konfidenzintervall von 1,01 bis 1,29 und ein p -Wert von 0,04 hier im rezessiven Vererbungsfall des Cytosinallels von einer statistischen Signifikanz. Es ist somit ein Zusammenhang zwischen der Mutation und dem Urothelkarzinom sehr wahrscheinlich und konnte nur durch eine Selektion der Studien mit ähnlicher Geschlechtsverteilung in den Gruppen nachgewiesen werden. Ob der SNP zum Beispiel eher bei Frauen als bei Männern und/oder eher bei Rauchern als bei Nichtrauchern zu einer Krebserkrankung führt, kann hier nicht untersucht werden. Dazu wären Studien mit einem entsprechenden Design von Nöten.

In einer älteren Metaanalyse von Wu und Yang 2014 [116] zeichnet sich noch ein anderes Bild ab. In ihr wurden 23 Studien, die zwischen 2001 und 2012 publiziert wurden, eingeschlossen. Im Modell der dominanten Vererbung von Cytosin gegenüber Adenin ergab sich eine Odds Ratio von 1,10 und ein Konfidenzintervall, das mit 1,03 bis 1,18 deutlich schmaler ist im Vergleich zur Analyse in dieser Arbeit und zudem eine statistische Signifikanz zeigt. Außerdem ist auch das dominante Modell der asiatischen Subgruppe statistisch signifikant bei einem schmalen Konfidenzintervall als die aktuelle Metaanalyse hier. Beide besitzen einen p -Wert von 0,004. Die Subgruppe der kaukasischen Studienteilnehmer ergab kein statistisch signifikantes Ergebnis im dominanten Modell. Rezessive Untersuchungen der Vererbung der Mutation wurden in der Arbeit von Wu und Yang 2014 [116] nicht vorgenommen, allerdings in der metaanalytischen Untersuchung von Li et al. 2014 [115]. Hier ergab sich eine Odds Ratio von 1,13 und ein 95 %-Konfidenzintervall von 1,02 bis 1,26 und p als 0,02 für das rezessive Modell der Gesamtgruppe an Studien. Die Erhebung ist im Gegensatz zur aktuellen Arbeit zum einen signifikant und zum anderen besitzt sie ein schmaleres Konfidenzintervall bei weniger eingeflossenen Studien. Seit diesen Arbeiten sind ungefähr fünf Studien hinzugekommen, die allesamt eine Odds Ratio kleiner als eins aufweisen. Der Einfluss dieser Werte verbreiterte zum einen das Konfidenzintervall und zum anderen wirkte es sich damit stark auf die statistische Signifikanz bzw. Nichtsignifikanz aus. Das Hinzukommen weiterer neuer Arbeiten in diesem Themenfeld wird den Zusammenhang zwischen der Mutation und der Erkrankung des Urothelkarzinoms stärken oder weiter lösen.

Schlusswort

Die Metaanalyse zur genetischen Prädisposition beim Urothelkarzinom anhand von Polymorphismen erbrachte als statistisch signifikantes Ergebnis hervor, dass der Polymorphismus UGT1A A/C rs11892031 im rezessiven Modell (AA vs. CC+AC) und TP63 A/G rs710521 im rezessiven Fall (AA vs. GG+AG) mit einem vermehrten Auftreten der Erkrankung assoziiert sind. Zudem lässt sich im Besonderen beim TP63 A/G Polymorphismus die asiatische Bevölkerung dominant wie auch rezessiv, sowie die kaukasische Abstammung im rezessiven Modell statistisch signifikant in den Zusammenhang damit bringen. Der Polymorphismus p53 G72C rs1042522 konnte dagegen allein in der asiatischen Gruppe, hier allerdings dominant wie auch rezessiv vererbt, in einen gesicherten Zusammenhang mit dem gehäuften Erkranken an einem Urothelkarzinom gebracht werden. Dabei ist besonders auffällig, der zwar nicht gesicherte Zusammenhang, jedoch die gegenteilige Tendenz des Ergebnisses der kaukasischen Teilnehmer. Die Mutation p53 G72C könnte sich schützend vom Urothelkarzinom auf diese Ethnie auswirken. Leider steht die Metaanalyse des MTR A2756G Single-Nucleotid-Polymorphismus, rs1805087, unter dem Einfluss einer Publikationsbias, sodass das statistisch signifikante Ergebnis des dominanten Modells nur unter Vorbehalt als solches bezeichnet werden sollte.

Einige Anmerkungen sollten an dieser Stelle bei Betrachtung der Ergebnisse berücksichtigt werden. Zum einen wurden die Recherche und die Auswertung der Studien der Metaanalyse nur von einer Einzelperson durchgeführt, deren Arbeiten nicht durch eine zweite Person kontrolliert werden konnte. Außerdem wurde keine zusätzliche Aufteilung der Werte dahingehend vorgenommen, dass eine Aussage über den Zusammenhang des Geschlechts oder das Rauchverhalten in Verbindung zu den Polymorphismen und dem Urothelkarzinom getroffen werden konnte. Zudem kann nie ganz sicher ausgeschlossen werden, dass auch bei unauffälligem Funnel Plot sowie Egger-Test eine Publikationsverzerrung der Analysen durch unveröffentlichte Studien mit relevanten Ergebnissen vorlag. Schließlich sei noch berücksichtigt, dass in dieser Arbeit ausschließlich das dominante und rezessive Modell der Polymorphismen betrachtet wurden. Andere Vererbungsmodelle wurden nicht metaanalytisch untersucht.

Ausblick

Wie auch zuvor schon erwähnt, lässt sich hoffen, dass zukünftig Studien mit einem hoch qualitativen Studiendesign diese Erkenntnisse weiter absichern und gegebenenfalls auch weiter differenzieren. So wäre es für die wissenschaftlichen Erkenntnisse wünschenswert, wenn mehr Arbeiten aus Afrika erstellt werden würden und so auch über diese Population eine Aussage diesbezüglich gestellt werden könnte. Im Allgemeinen könnte die Qualität der Studien in die Richtung verbessert werden, dass sie z.B. gleiche Anteile an Rauchern und Frauen in ihre Fall- und Kontrollgruppen einschließen und so eine unabhängige Aussage gegenüber diesen beiden beeinflussenden Parametern getroffen werden kann. In dieser Arbeit wurden nur das dominante und das rezessive Vererbungsmodell der Risikoallele analysiert und diskutiert. Weitere Arbeiten in diesem Thema könnten auch die Risikoallel-Frequenzen, kodominante Modelle oder Modelle, in denen z.B. die beiden homozygoten Genotypen gegeneinander untersucht werden oder bei der die Allele einander gegenüber gestellt werden, untersuchen und so eine breitere Aussage zum Zusammenhang des Urothelkarzinoms und den SNP treffen.

Schließlich könnten mit einer vorangegangenen Qualitätskontrolle all jene Studien in einer Metaanalyse verrechnet werden, die hohen Standards entsprechen und so die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Auch könnten weitere Subgruppenanalysen erstellt werden, die z.B. die Zusammenhänge der Polymorphismen und der Erkrankung bei Frauen oder Nichtrauchern mit den Werten für Raucher oder Männer vergleicht. Damit könnten gezieltere Aussagen über Wirkungen der Risikofaktoren erzielt werden und auch über deren Interagieren mit den SNP mehr Erkenntnisse erworben werden.

Zusätzlich dazu wäre es erstrebenswert, wenn auch andere SNP der angegebenen Gene in ihrer Fähigkeit die Auftreffhäufigkeit des Urothelkarzinoms zu beeinflussen, untersucht werden könnten, um ein besseres Bild des Gens und seiner Möglichkeiten aber auch seiner Gefahren zu erlangen.

Schlussendlich erhofft man sich von dem genaueren Wissen und Erkenntnissen der Gene und deren Polymorphismen, die Ursachen der Erkrankung genauer zu erkennen und zukünftig über neu entwickelte Verfahren auch zu eliminieren. Die Einflussnahme in genetische Abläufe bei der Krebsvorbeugung ist noch nicht realisierbar, jedoch könnte es durch ein lückenloses Verständnis der Genveränderungen und deren Konsequenzen eines Tages so weit sein.

Literaturverzeichnis

1. Krebsinformationsdienst, Deutsches Krebsforschungszentrum.
<https://www.krebsinformationsdienst.de/>. Accessed 12 Sep 2017
2. Krebs - Krebsarten: Zentrum für Krebsregisterdaten.
http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/krebsarten_node.html;jsessionid=6F92A358885D174AEDA3165A8BDB36CE.1_cid372. Accessed 5 Sep 2017
3. Gangisetty O, Lauffart B, Sondarva GV, et al (2004) The transforming acidic coiled coil proteins interact with nuclear histone acetyltransferases. *Oncogene* 23:2559–2563. doi: 10.1038/sj.onc.1207424
4. Gonfloni S, Caputo V, Iannizzotto V (2015) P63 in health and cancer. *Int J Dev Biol* 59:87–93. doi: 10.1387/ijdb.150045sg
5. Zerdoumi Y, Lanos R, Raad S, et al (2017) Germline TP53 mutations result into a constitutive defect of p53 DNA binding and transcriptional response to DNA damage. *Hum Mol Genet* 26:2591–2602. doi: 10.1093/hmg/ddx106
6. Kobayashi T, Kuraoka I, Saijo M, et al (1997) Mutations in the XPD gene leading to xeroderma pigmentosum symptoms. *Hum Mutat* 9:322–331. doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(1997)9:4<322::AID-HUMU4>3.0.CO;2-7
7. Zhu H, Wicker NJ, Shaw GM, et al (2003) Homocysteine remethylation enzyme polymorphisms and increased risks for neural tube defects. *Mol Genet Metab* 78:216–221.
8. Tang W, Fu Y-P, Figueroa JD, et al (2012) Mapping of the UGT1A locus identifies an uncommon coding variant that affects mRNA expression and protects from bladder cancer. *Hum Mol Genet* 21:1918–1930. doi: 10.1093/hmg/ddr619
9. Urologenportal: Harnblasenkarzinom. In: Urol. Dtsch. Ges. Für Urol.
<http://www.urologenportal.de/patienten/patienteninfo/patientenratgeber/harnblasenkarzinom.html>. Accessed 5 Sep 2017
10. Noon AP, Martinsen JI, Catto JWF, Pukkala E (2016) Occupation and Bladder Cancer Phenotype: Identification of Workplace Patterns That Increase the Risk of Advanced Disease Beyond Overall Incidence. *Eur Urol Focus*. doi: 10.1016/j.euf.2016.06.014
11. Aschenbrenner DS (2017) Updated Review Confirms Potential Risk of Bladder Cancer with Pioglitazone. *Am J Nurs* 117:25. doi: 10.1097/01.NAJ.0000515230.35655.54
12. An Y, Li H, Wang KJ, et al (2015) Meta-analysis of the relationship between slow acetylation of N-acetyl transferase 2 and the risk of bladder cancer. *Genet Mol Res GMR* 14:16896–16904. doi: 10.4238/2015.December.14.17
13. Johansson SL, Cohen SM (1997) Epidemiology and etiology of bladder cancer. *Semin Surg Oncol* 13:291–298.
14. (2017) Leitlinie “Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms.” In: AWMF Online Portal Wiss. Med.
<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-038OL.html>. Accessed 5 Sep 2017

15. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al (2008) EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 54:303–314. doi: 10.1016/j.eururo.2008.04.051
16. Kataja VV, Pavlidis N, ESMO Guidelines Task Force (2005) ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of invasive bladder cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 16 Suppl 1:i43-44. doi: 10.1093/annonc/mdi815
17. Jocham D, Witjes F, Wagner S, et al (2005) Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging: a prospective, phase III multicenter study. *J Urol* 174:862–866; discussion 866. doi: 10.1097/01.ju.0000169257.19841.2a
18. Oosterhuis JWA, Schapers RFM, Janssen-Heijnen MLG, et al (2002) Histological grading of papillary urothelial carcinoma of the bladder: prognostic value of the 1998 WHO/ISUP classification system and comparison with conventional grading systems. *J Clin Pathol* 55:900–905.
19. Leitlinienprogramm Onkologie: Harnblasenkarzinom. <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/index.php?id=92&type=0>. Accessed 6 Sep 2017
20. Urothelkarzinom | | Arbeitskreis Urologische Onkologie. <http://www.auo.or.at/krankheitsbilder/urothelkarzinom/>. Accessed 7 Sep 2017
21. Miller K, Hautmann R (2005) [Carcinoma of the urinary bladder. Konservative oder operative Therapie bei PT1G3]. *Urol Ausg A* 44:151–154. doi: 10.1007/s00120-005-0762-3
22. Kamat AM, Bellmunt J, Galsky MD, et al (2017) Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of bladder carcinoma. *J Immunother Cancer* 5:68. doi: 10.1186/s40425-017-0271-0
23. Sui W, Lim EA, Joel Decastro G, et al (2017) Use of Adjuvant Chemotherapy in Patients with Advanced Bladder Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy. *Bladder Cancer Amst Neth* 3:181–189. doi: 10.3233/BLC-170107
24. Smith ZL, Johnson SC, Golan S, et al (2017) Fistulous complications following radical cystectomy for bladder cancer: analysis of a large modern cohort. *J Urol*. doi: 10.1016/j.juro.2017.08.095
25. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al (2000) Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 18:3068–3077. doi: 10.1200/JCO.2000.18.17.3068
26. Weissbach L (2001) [Palliation of urothelial carcinoma of the bladder]. *Urol Ausg A* 40:475–479.
27. Booth DG, Hood FE, Prior IA, Royle SJ (2011) A TACC3/ch-TOG/clathrin complex stabilises kinetochore fibres by inter-microtubule bridging. *EMBO J* 30:906–919. doi: 10.1038/emboj.2011.15
28. Cheeseman LP, Harry EF, McAinsh AD, et al (2013) Specific removal of TACC3-ch-TOG-clathrin at metaphase deregulates kinetochore fiber tension. *J Cell Sci* 126:2102–2113. doi: 10.1242/jcs.124834

29. Parsons DW (2010) The evolving picture of the glioblastoma genome. *Oncotarget* 1:237–238. doi: 10.18632/oncotarget.100811
30. Sun Y, Tian Y, Wang G-Z, et al (2017) Overexpression of Transforming Acidic Coiled Coil-Containing Protein 3 Reflects Malignant Characteristics and Poor Prognosis of Glioma. *Int J Mol Sci*. doi: 10.3390/ijms18030235
31. Wang M, Chu H, Yan F, et al (2011) Chromosome 4p16.3 variant modify bladder cancer risk in a Chinese population. *Carcinogenesis* 32:872–875. doi: 10.1093/carcin/bgr060
32. Banerjee RV, Matthews RG (1990) Cobalamin-dependent methionine synthase. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* 4:1450–1459.
33. Fofou-Caillierez MB, Mrabet NT, Chéry C, et al (2013) Interaction between methionine synthase isoforms and MMACHC: characterization in cblG-variant, cblG and cblC inherited causes of megaloblastic anaemia. *Hum Mol Genet* 22:4591–4601. doi: 10.1093/hmg/ddt308
34. Akbari MT, Naderi A, Saremi L, et al (2015) Methionine synthase A2756G variation is associated with the risk of retinoblastoma in Iranian children. *Cancer Epidemiol* 39:1023–1025. doi: 10.1016/j.canep.2015.11.002
35. Kim W, Woo HD, Lee J, et al (2016) Dietary folate, one-carbon metabolism-related genes, and gastric cancer risk in Korea. *Mol Nutr Food Res* 60:337–345. doi: 10.1002/mnfr.201500384
36. Zara-Lopes T, Gimenez-Martins APA, Nascimento-Filho CHV, et al (2016) Role of MTHFR C677T and MTR A2756G polymorphisms in thyroid and breast cancer development. *Genet Mol Res GMR*. doi: 10.4238/gmr.15028222
37. Ebrahimi A, Hosseinzadeh Colagar A, Karimian M (2017) Association of Human Methionine Synthase-A2756G Transition With Prostate Cancer: A Case-Control Study and in Silico Analysis. *Acta Med Iran* 55:297–303.
38. Selinski S, Lehmann M-L, Blaszkewicz M, et al (2012) Rs11892031[A] on chromosome 2q37 in an intronic region of the UGT1A locus is associated with urinary bladder cancer risk. *Arch Toxicol* 86:1369–1378. doi: 10.1007/s00204-012-0854-y
39. den Braver-Sewradj SP, den Braver MW, Baze A, et al (2017) Direct comparison of UDP-glucuronosyltransferase and cytochrome P450 activities in human liver microsomes, plated and suspended primary human hepatocytes from five liver donors. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci* 109:96–110. doi: 10.1016/j.ejps.2017.07.032
40. Mohammadi Asl J, Tabatabaieifar MA, Galehdari H, et al (2013) UGT1A1 gene mutation due to Crigler-Najjar syndrome in Iranian patients: identification of a novel mutation. *BioMed Res Int* 2013:342371. doi: 10.1155/2013/342371
41. Matkovic LB, D'Andrea F, Fornes D, et al (2011) How porphyrinogenic drugs modeling acute porphyria impair the hormonal status that regulates glucose metabolism. Their relevance in the onset of this disease. *Toxicology* 290:22–30. doi: 10.1016/j.tox.2011.08.014

42. Blevins-Primeau AS, Sun D, Chen G, et al (2009) Functional significance of UDP-glucuronosyltransferase variants in the metabolism of active tamoxifen metabolites. *Cancer Res* 69:1892–1900. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3708
43. Sethi I, Romano R-A, Gluck C, et al (2015) A global analysis of the complex landscape of isoforms and regulatory networks of p63 in human cells and tissues. *BMC Genomics* 16:584. doi: 10.1186/s12864-015-1793-9
44. Wagener C, Müller O (2010) *Molekulare Onkologie: Entstehung, Progression, klinische Aspekte ; 95 Tabellen*. Georg Thieme Verlag
45. Hyder Z, Beale V, O'Connor R, Clayton-Smith J (2017) Genitourinary malformations: an under-recognized feature of ectrodactyly, ectodermal dysplasia and cleft lip/palate syndrome. *Clin Dysmorphol* 26:78–82. doi: 10.1097/MCD.000000000000172
46. Carter TC, Sicko RJ, Kay DM, et al (2017) Copy-number variants and candidate gene mutations in isolated split hand/foot malformation. *J Hum Genet*. doi: 10.1038/jhg.2017.56
47. Otsuki Y, Ueda K, Satoh C, et al (2016) Intermediate Phenotype between ADULT Syndrome and EEC Syndrome Caused by R243Q Mutation in TP63. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 4:e1185. doi: 10.1097/GOX.0000000000001185
48. Lehmann M-L, Selinski S, Blaszkewicz M, et al (2010) Rs710521[A] on chromosome 3q28 close to TP63 is associated with increased urinary bladder cancer risk. *Arch. Toxicol*.
49. Lane DP (1992) Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature* 358:15–16. doi: 10.1038/358015a0
50. Murata A, Itoh Y, Mano E, et al (2017) One-Dimensional Search Dynamics of Tumor Suppressor p53 Regulated by a Disordered C-Terminal Domain. *Biophys J* 112:2301–2314. doi: 10.1016/j.bpj.2017.04.038
51. Yin Y, Stephen CW, Luciani MG, Fähræus R (2002) p53 Stability and activity is regulated by Mdm2-mediated induction of alternative p53 translation products. *Nat Cell Biol* 4:462–467. doi: 10.1038/ncb801
52. Chong D, Ma L, Liu F, et al (2017) Synergistic antitumor effect of 3-bromopyruvate and 5-fluorouracil against human colorectal cancer through cell cycle arrest and induction of apoptosis. *Anticancer Drugs* 28:831–840. doi: 10.1097/CAD.0000000000000517
53. Marcel V, Perrier S, Aoubala M, et al (2010) Δ 160p53 is a novel N-terminal p53 isoform encoded by Δ 133p53 transcript. *FEBS Lett* 584:4463–4468. doi: 10.1016/j.febslet.2010.10.005
54. Seidinger AL, Mastellaro MJ, Paschoal Fortes F, et al (2011) Association of the highly prevalent TP53 R337H mutation with pediatric choroid plexus carcinoma and osteosarcoma in southeast Brazil. *Cancer* 117:2228–2235. doi: 10.1002/cncr.25826
55. Spies M (2014) Two steps forward, one step back: determining XPD helicase mechanism by single-molecule fluorescence and high-resolution optical tweezers. *DNA Repair* 20:58–70. doi: 10.1016/j.dnarep.2014.01.013

56. Zhang G, Guan Y, Zhao Y, et al (2017) ERCC2/XPD Lys751Gln alter DNA repair efficiency of platinum-induced DNA damage through P53 pathway. *Chem Biol Interact* 263:55–65. doi: 10.1016/j.cbi.2016.12.015
57. Miguet M, Thevenon J, Laugel V, et al (2016) Mutations in the ERCC2 (XPD) gene associated with severe fetal ichthyosis and dysmorphic features. *Prenat Diagn* 36:1276–1279. doi: 10.1002/pd.4965
58. Lehmann AR (2001) The xeroderma pigmentosum group D (XPD) gene: one gene, two functions, three diseases. *Genes Dev* 15:15–23. doi: 10.1101/gad.859501
59. SNPedia. <https://www.snpedia.com/index.php/SNPedia>. Accessed 30 Aug 2017
60. Kiemeny LA, Sulem P, Besenbacher S, et al (2010) A sequence variant at 4p16.3 confers susceptibility to urinary bladder cancer. *Nat Genet* 42:415–419. doi: 10.1038/ng.558
61. Wang M, Chu H, Lv Q, et al (2014) Cumulative effect of genome-wide association study-identified genetic variants for bladder cancer. *Int J Cancer* 135:2653–2660. doi: 10.1002/ijc.28898
62. Figueroa JD, Koutros S, Colt JS, et al (2015) Modification of Occupational Exposures on Bladder Cancer Risk by Common Genetic Polymorphisms. *JNCI J Natl Cancer Inst*. doi: 10.1093/jnci/djv223
63. Yates DR, Rouprêt M, Drouin SJ, et al (2013) Genetic polymorphisms on 8q24.1 and 4p16.3 are not linked with urothelial carcinoma of the bladder in contrast to their association with aggressive upper urinary tract tumours. *World J Urol* 31:53–59. doi: 10.1007/s00345-012-0954-6
64. Ma Z, Hu Q, Chen Z, et al (2013) Systematic evaluation of bladder cancer risk-associated single-nucleotide polymorphisms in a chinese population. *Mol Carcinog* 52:916–921. doi: 10.1002/mc.21932
65. Rouissi K, Stambouli N, Marrakchi R, et al (2011) Smoking and polymorphisms in folate metabolizing genes and their effects on the histological stage and grade for bladder tumors. *Bull Cancer (Paris)* 98:E1-10. doi: 10.1684/bdc.2011.1312
66. Chung C-J, Pu Y-S, Su C-T, et al (2010) Polymorphisms in one-carbon metabolism pathway genes, urinary arsenic profile, and urothelial carcinoma. *Cancer Causes Control* 21:1605–1613. doi: 10.1007/s10552-010-9589-3
67. Rouissi K, Ouerhani S, Oliveira E, et al (2009) Polymorphisms in one-carbon metabolism pathway genes and risk for bladder cancer in a Tunisian population. *Cancer Genet Cytogenet* 195:43–53. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2009.06.007
68. Ouerhani S, Rouissi K, Marrakchi R, et al (2009) Combined effect of NAT2, MTR and MTHFR genotypes and tobacco on bladder cancer susceptibility in Tunisian population. *Cancer Detect Prev* 32:395–402.
69. Wang M, Zhu H, Fu G, et al (2009) Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase genes and bladder cancer risk: a case-control study with meta-analysis. *Clin Exp Med* 9:9. doi: 10.1007/s10238-008-0013-1
70. Ouerhani S, Oliveira E, Marrakchi R, et al (2007) Methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase polymorphisms and risk of bladder cancer in a Tunisian

- population. *Cancer Genet Cytogenet* 176:48–53. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2007.03.007
71. Moore LE, Malats N, Rothman N, et al (2007) Polymorphisms in one-carbon metabolism and trans-sulfuration pathway genes and susceptibility to bladder cancer. *Int J Cancer* 120:2452–2458. doi: 10.1002/ijc.22565
 72. Lukas C, Selinski S, Prager H-M, et al (2017) Occupational bladder cancer: Polymorphisms of xenobiotic metabolizing enzymes, exposures, and prognosis. *J Toxicol Environ Health A* 1–14. doi: 10.1080/10937404.2017.1304731
 73. Krech E, Selinski S, Blaszkewicz M, et al (2017) Urinary bladder cancer risk factors in an area of former coal, iron, and steel industries in Germany. *J Toxicol Environ Health A* 1–9. doi: 10.1080/10937404.2017.1304719
 74. Hu DG, Mackenzie PI, McKinnon RA, Meech R (2016) Genetic polymorphisms of human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) genes and cancer risk. *Drug Metab Rev* 48:47–69. doi: 10.3109/03602532.2015.1131292
 75. Dudek AM, Grotenhuis AJ, Vermeulen SH, et al (2013) Urinary Bladder Cancer Susceptibility Markers. What Do We Know about Functional Mechanisms? *Int J Mol Sci* 14:12346–12366. doi: 10.3390/ijms140612346
 76. Schwender H, Selinski S, Blaszkewicz M, et al (2012) Distinct SNP Combinations Confer Susceptibility to Urinary Bladder Cancer in Smokers and Non-Smokers. *PLOS ONE* 7:e51880. doi: 10.1371/journal.pone.0051880
 77. Rothman N, Garcia-Closas M, Chatterjee N, et al (2010) A multi-stage genome-wide association study of bladder cancer identifies multiple susceptibility loci. *Nat Genet* 42:978–984. doi: 10.1038/ng.687
 78. Zhang Y, Sun Y, Chen T, et al (2014) Genetic Variations rs11892031 and rs401681 Are Associated with Bladder Cancer Risk in a Chinese Population. *Int J Mol Sci* 15:19330–19341. doi: 10.3390/ijms151119330
 79. Kiemeny LA, Thorlacius S, Sulem P, et al (2008) Sequence variant on 8q24 confers susceptibility to urinary bladder cancer. *Nat Genet* 40:1307–1312. doi: 10.1038/ng.229
 80. Kiemeny LA, Grotenhuis AJ, Vermeulen SH, Wu X (2009) Genome-wide association studies in bladder cancer: First results and potential relevance. *Curr Opin Urol* 19:540–546. doi: 10.1097/MOU.0b013e32832eb336
 81. Singh V, Jaiswal PK, Kapoor R, Mittal RD (2014) Replicative study of GWAS reported TP63C/T rs710521, TERTC/T rs2736098 and SLC14A1C/T rs17674580 with susceptibility to bladder cancer in North Indians. *Mol Cytogenet* 7:P16. doi: 10.1186/1755-8166-7-S1-P16
 82. Wang M, Wang M, Zhang W, et al (2009) Common genetic variants on 8q24 contribute to susceptibility to bladder cancer in a Chinese population. *Carcinogenesis* 30:991–996. doi: 10.1093/carcin/bgp091
 83. Stern MC, Van Den Berg D, Yuan J-M, et al (2009) Sequence Variant on 3q28 and Urinary Bladder Cancer Risk: Findings from the Los Angeles-Shanghai Bladder Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 18:3057–3061. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0492

84. Furihata M, Takeuchi T, Matsumoto M, et al (2002) p53 Mutation Arising in Arg72 Allele in the Tumorigenesis and Development of Carcinoma of the Urinary Tract. *Clin Cancer Res* 8:1192–1195.
85. Liu Z-H, Bao E-D (2013) Quantitative assessment of the association between TP53 Arg72Pro polymorphism and bladder cancer risk. *Mol Biol Rep* 40:2389–2395. doi: 10.1007/s11033-012-2319-z
86. Yang Z, Nie S, Zhu H, et al (2013) Association of p53 Arg72Pro polymorphism with bladder cancer: A meta-analysis. *Gene* 512:408–413. doi: 10.1016/j.gene.2012.09.085
87. Xu T, Xu Z-C, Zou Q, et al (2012) P53 Arg72Pro polymorphism and bladder cancer risk--meta-analysis evidence for a link in Asians but not Caucasians. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP* 13:2349–2354.
88. Jiang D-K, Ren W-H, Yao L, et al (2010) Meta-analysis of association between TP53 Arg72Pro polymorphism and bladder cancer risk. *Urology* 76:765.e1-7. doi: 10.1016/j.urology.2010.04.044
89. Li DB, Wei X, Jiang LH, et al (2010) Meta-analysis of epidemiological studies of association of P53 codon 72 polymorphism with bladder cancer. *Genet Mol Res GMR* 9:1599–1605. doi: 10.4238/vol9-3gmr882
90. Biroš E, Kalina I, Salagovic J, et al (2000) p53 single nucleotide polymorphisms and bladder cancer. *Neoplasma* 47:303–306.
91. Lin Y-C, Hour T-C, Tsai Y-C, et al (2017) Preliminary evidence of polymorphisms of cell cycle regulatory genes and their roles in urinary tract urothelial cancer susceptibility and prognosis in a Taiwan population. *Urol Oncol*. doi: 10.1016/j.urolonc.2016.08.001
92. Elhawary NA, Nassir A, Saada H, et al (2017) Combined Genetic Biomarkers Confer Susceptibility to Risk of Urothelial Bladder Carcinoma in a Saudi Population. *Dis Markers* 2017:1–11. doi: 10.1155/2017/1474560
93. Hosen MB, Salam MA, Islam MF, et al (2015) Association of TP53 gene polymorphisms with susceptibility of bladder cancer in Bangladeshi population. *Tumor Biol* 36:6369–6374. doi: 10.1007/s13277-015-3324-3
94. Pineda S, Milne RL, Calle ML, et al (2014) Genetic Variation in the TP53 Pathway and Bladder Cancer Risk. A Comprehensive Analysis. *PLoS ONE*. doi: 10.1371/journal.pone.0089952
95. Lin H-Y, Yang M-C, Huang C-H, et al (2013) Polymorphisms of TP53 are markers of bladder cancer vulnerability and prognosis. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 31:1231–1241. doi: 10.1016/j.urolonc.2011.11.031
96. Lin H-Y, Huang C-H, Yu T-J, et al (2012) p53 codon 72 polymorphism as a progression index for bladder cancer. *Oncol Rep* 27:1193–1199.
97. Lin H-Y, Huang C-H, Yu T-J, et al (2011) p53 Codon 72 Polymorphism Was Associated with Vulnerability, Progression, but Not Prognosis of Bladder Cancer in a Taiwanese Population: An Implication of Structural Equation Modeling to Manage the Risks of Bladder Cancer. *Urol Int* 86:355–360. doi: 10.1159/000323599

98. Zhang R, Chen W, Zhang W, et al (2011) Genetic polymorphisms of p53 codon 72 and bladder cancer susceptibility: a hospital-based case-control study. *Genet Test Mol Biomark* 15:337–341. doi: 10.1089/gtmb.2010.0230
99. Santos LEM de C, Guilhen ACT, Andrade RA de, et al (2011) The role of TP53 PRO47SER and ARG72PRO single nucleotide polymorphisms in the susceptibility to bladder cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 29:291–294. doi: 10.1016/j.urolonc.2009.03.026
100. Pandith AA, Shah ZA, Khan NP, et al (2010) Role of TP53 Arg72Pro polymorphism in urinary bladder cancer predisposition and predictive impact of proline related genotype in advanced tumors in an ethnic Kashmiri population. *Cancer Genet Cytogenet* 203:263–268. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2010.08.010
101. Srivastava P, Jaiswal PK, Singh V, Mittal RD (2011) Role of p53 gene polymorphism and bladder cancer predisposition in northern India. *Cancer Biomark* 8:21–28. doi: 10.3233/DMA-2011-0816
102. Horikawa Y, Nadaoka J, Saito M, et al (2008) Clinical implications of the MDM2 SNP309 and p53 Arg72Pro polymorphisms in transitional cell carcinoma of the bladder. *Oncol Rep* 20:49–55.
103. Chung C-J, Huang C-J, Pu Y-S, et al (2008) Polymorphisms in cell cycle regulatory genes, urinary arsenic profile and urothelial carcinoma. *Toxicol Appl Pharmacol* 232:203–209. doi: 10.1016/j.taap.2008.06.011
104. Ye Y, Yang H, Grossman HB, et al (2008) Genetic variants in cell cycle control pathway confer susceptibility to bladder cancer. *Cancer* 112:2467–2474. doi: 10.1002/cncr.23472
105. Wu X, Gu J, Grossman HB, et al (2006) Bladder Cancer Predisposition: A Multigenic Approach to DNA-Repair and Cell-Cycle–Control Genes. *Am J Hum Genet* 78:464–479. doi: 10.1086/500848
106. Chen Y–., Xu L, Guo Y–. L, et al (2004) Polymorphisms in GSTT1 and p53 and urinary transitional cell carcinoma in south-western Taiwan: A preliminary study. *Biomarkers* 9:386–394. doi: 10.1080/13547500400010122
107. Mabrouk I, Baccouche S, El-Abed R, et al (2003) No Evidence of Correlation between p53 Codon 72 Polymorphism and Risk of Bladder or Breast Carcinoma in Tunisian Patients. *Ann N Y Acad Sci* 1010:764–770. doi: 10.1196/annals.1299.137
108. Kuroda Y, Tsukino H, Nakao H, et al (2003) p53 codon 72 polymorphism and urothelial cancer risk. *Cancer Lett* 189:77–83. doi: 10.1016/S0304-3835(02)00518-9
109. Soultzis N, Sourvinos G, Dokianakis DN, Spandidos DA (2002) p53 codon 72 polymorphism and its association with bladder cancer. *Cancer Lett* 179:175–183. doi: 10.1016/S0304-3835(01)00867-9
110. Törüner GA, Uçar A, Tez M, et al (2001) p53 codon 72 polymorphism in bladder cancer – no evidence of association with increased risk or invasiveness. *Urol Res* 29:393–395. doi: 10.1007/s002400100218
111. Chen WC, Tsai FJ, Wu JY, et al (2000) Distributions of p53 codon 72 polymorphism in bladder cancer--proline form is prominent in invasive tumor. *Urol Res* 28:293–296.

112. Wu W-J, Kakehi Y, Habuchi T, et al (1995) Allelic Frequency of p53 Gene Codon 72 Polymorphism in Urologic Cancers. *Jpn J Cancer Res* 86:730–736. doi: 10.1111/j.1349-7006.1995.tb02461.x
113. Rodriguez S, Gaunt TR, Day INM (2009) Hardy-Weinberg Equilibrium Testing of Biological Ascertainment for Mendelian Randomization Studies. *Am J Epidemiol* 169:505–514. doi: 10.1093/aje/kwn359
114. Xiong T, Yang J, Wang H, et al (2014) The association between the Lys751Gln polymorphism in the XPD gene and the risk of bladder cancer. *Mol Biol Rep* 41:2629–2634. doi: 10.1007/s11033-014-3121-x
115. Li S, Zeng XT, Ruan XL, et al (2014) Association between XPD Lys751Gln polymorphism and bladder cancer susceptibility: an updated and cumulative meta-analysis based on 6,836 cases and 8,251 controls. *Mol Biol Rep* 41:3621–3629. doi: 10.1007/s11033-014-3226-2
116. Wu Y, Yang Y (2014) Complex association between ERCC2 gene polymorphisms, gender, smoking and the susceptibility to bladder cancer: a meta-analysis. *Tumor Biol* 35:5245–5257. doi: 10.1007/s13277-014-1682-x
117. Li S-X, Dai Q-S, Chen S-X, et al (2014) Xeroderma pigmentosum complementation group D (XPD) gene polymorphisms contribute to bladder cancer risk: a meta-analysis. *Tumor Biol* 35:3905–3915. doi: 10.1007/s13277-013-1519-z
118. Ricceri F, Matullo G, Vineis P (2012) Is there evidence of involvement of DNA repair polymorphisms in human cancer? *Mutat Res* 736:117–121. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2011.07.013
119. Wang M, Gu D, Zhang Z, et al (2009) XPD polymorphisms, cigarette smoking, and bladder cancer risk: a meta-analysis. *J Toxicol Environ Health A* 72:698–705. doi: 10.1080/15287390902841029
120. Stern MC, Lin J, Figueroa JD, et al (2009) Polymorphisms in DNA repair genes, smoking, and bladder cancer risk: Findings from the International Consortium of Bladder Cancer. *Cancer Res* 69:6857–6864. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1091
121. Sakano S, Hinoda Y, Sasaki M, et al (2010) Nucleotide excision repair gene polymorphisms may predict acute toxicity in patients treated with chemoradiotherapy for bladder cancer. *Pharmacogenomics* 11:1377–1387. doi: 10.2217/pgs.10.106
122. Stern MC, Conway K, Li Y, et al (2006) DNA repair gene polymorphisms and probability of p53 mutation in bladder cancer. *Mol Carcinog* 45:715–719. doi: 10.1002/mc.20210
123. Feki-Tounsi M, Khlifi R, Louati I, et al (2017) Polymorphisms in XRCC1, ERCC2, and ERCC3 DNA repair genes, CYP1A1 xenobiotic metabolism gene, and tobacco are associated with bladder cancer susceptibility in Tunisian population. *Environ Sci Pollut Res* 1–9. doi: 10.1007/s11356-017-9767-x
124. Savina N, Nikitchenko N, Kuzhir T, et al (2017) The Involvement of ERCC2/XPD and ERCC6/CSB Wild Type Alleles in Protection against Aging and Cancer. *Curr Aging Sci*. doi: 10.2174/1874609810666170707101548

125. Xu H, Feng Y, Jia Z, et al (2016) Association between ERCC1 rs3212986 and ERCC2 rs13181 gene polymorphisms in NER pathway and the risk of bladder cancer in a Chinese population. *Int J Clin Exp Pathol* 9:2295–2300.
126. Akhmadishina LZ, Gilyazova IR, Kutlyeva LR, et al (2014) DNA repair XPC1 and XPD genes polymorphism as associated with the development of bladder cancer and renal cell carcinoma. *Russ J Genet* 50:421–429. doi: 10.1134/S1022795414040024
127. Chiang CI, Huang YL, Chen WJ, et al (2014) XRCC1 Arg194Trp and Arg399Gln polymorphisms and arsenic methylation capacity are associated with urothelial carcinoma. *Toxicol Appl Pharmacol* 279:373–379. doi: 10.1016/j.taap.2014.06.027
128. Mittal RD, Mandal RK (2012) Genetic variation in nucleotide excision repair pathway genes influence prostate and bladder cancer susceptibility in North Indian population. *Indian J Hum Genet* 18:47–55. doi: 10.4103/0971-6866.96648
129. Sobti RC, Kaur S, Sharma VL, et al (2012) Susceptibility of XPD and RAD51 Genetic Variants to Carcinoma of Urinary Bladder in North Indian Population. *DNA Cell Biol* 31:199–210. doi: 10.1089/dna.2011.1283
130. Rouissi K, Bahria IB, Bougatef K, et al (2011) The effect of tobacco, XPC, ERCC2 and ERCC5 genetic variants in bladder cancer development. *BMC Cancer* 11:101. doi: 10.1186/1471-2407-11-101
131. Gao W, Romkes M, Zhong S, et al (2010) Genetic polymorphisms in the DNA repair genes XPD and XRCC1, p53 gene mutations and bladder cancer risk. *Oncol Rep* 24:257–262.
132. Andrew AS, Mason RA, Kelsey KT, et al (2009) DNA repair genotype interacts with arsenic exposure to increase bladder cancer risk. *Toxicol Lett* 187:10–14. doi: 10.1016/j.toxlet.2009.01.013
133. Chang C-H, Wang R-F, Tsai R-Y, et al (2009) Significant Association of XPD Codon 312 Single Nucleotide Polymorphism with Bladder Cancer Susceptibility in Taiwan. *Anticancer Res* 29:3903–3907.
134. Gangwar R, Ahirwar D, Mandhani A, Mittal RD (2009) Influence of XPD and APE1 DNA Repair Gene Polymorphism on Bladder Cancer Susceptibility in North India. *Urology* 73:675–680. doi: 10.1016/j.urology.2008.09.043
135. Narter KF, Ergen A, Agaçhan B, et al (2009) Bladder cancer and polymorphisms of DNA repair genes (XRCC1, XRCC3, XPD, XPG, APE1, hOGG1). *Anticancer Res* 29:1389–1393.
136. Andrew AS, Karagas MR, Nelson HH, et al (2008) DNA Repair Polymorphisms Modify Bladder Cancer Risk: A Multi-factor Analytic Strategy. *Hum Hered* 65:105–118.
137. Covolo L, Placidi D, Gelatti U, et al (2008) Bladder Cancer, GSTs, NAT1, NAT2, SULT1A1, XRCC1, XRCC3, XPD Genetic Polymorphisms and Coffee Consumption: A Case-Control Study. *Eur J Epidemiol* 23:355–362. doi: 10.2307/40284058
138. Fontana L, Bosviel R, Delort L, et al (2008) DNA repair gene ERCC2, XPC, XRCC1, XRCC3 polymorphisms and associations with bladder cancer risk in a French cohort. *Anticancer Res* 28:1853–1856.

139. Shao J, Gu M, Xu Z, et al (2007) Polymorphisms of the DNA gene XPD and risk of bladder cancer in a Southeastern Chinese population. *Cancer Genet Cytogenet* 177:30–36. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2007.05.005
140. Andrew AS, Nelson HH, Kelsey KT, et al (2006) Concordance of multiple analytical approaches demonstrates a complex relationship between DNA repair gene SNPs, smoking and bladder cancer susceptibility. *Carcinogenesis* 27:1030–1037. doi: 10.1093/carcin/bgi284
141. García-Closas M, Malats N, Real FX, et al (2006) Genetic variation in the nucleotide excision repair pathway and bladder cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15:536–542. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0749
142. Matullo G, Dunning AM, Guarrera S, et al (2006) DNA repair polymorphisms and cancer risk in non-smokers in a cohort study. *Carcinogenesis*. doi: 10.1093/carcin/bgi280
143. Broberg K, Björk J, Paulsson K, et al (2005) Constitutional short telomeres are strong genetic susceptibility markers for bladder cancer. *Carcinogenesis* 26:1263–1271. doi: 10.1093/carcin/bgi063
144. Matullo G, Guarrera S, Sacerdote C, et al (2005) Polymorphisms/Haplotypes in DNA Repair Genes and Smoking: A Bladder Cancer Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Prev Biomark* 14:2569–2578. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0189
145. Schabath MB, Delclos GL, Grossman HB, et al (2005) Polymorphisms in XPD Exons 10 and 23 and Bladder Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Prev Biomark* 14:878–884. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0235
146. Sanyal S, Festa F, Sakano S, et al (2004) Polymorphisms in DNA repair and metabolic genes in bladder cancer. *Carcinogenesis* 25:729–734. doi: 10.1093/carcin/bgh058
147. Shen M, Hung RJ, Brennan P, et al (2003) Polymorphisms of the DNA Repair Genes XRCC1, XRCC3, XPD, Interaction with Environmental Exposures, and Bladder Cancer Risk in a Case-Control Study in Northern Italy. *Cancer Epidemiol Prev Biomark* 12:1234–1240.
148. Stern MC, Johnson LR, Bell DA, Taylor JA (2002) XPD Codon 751 Polymorphism, Metabolism Genes, Smoking, and Bladder Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Prev Biomark* 11:1004–1011.
149. Matullo G, Guarrera S, Carturan S, et al (2001) DNA repair gene polymorphisms, bulky DNA adducts in white blood cells and bladder cancer in a case-control study. *Int J Cancer* 92:562–567.

Abkürzungsverzeichnis

A	Adenin
C	Cytosin
CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
ERCC2	Excision repair cross-complementation group 2
et al.	und andere
G	Guanin
HWE	Hardy-Weinberg-Equilibrium
MTR	Methionin-Synthase
OR	Odds Ratio
p(-Wert)	Signifikanzwert
P53	Tumorprotein 53
rs	Referenz SNP Identifikationsnummer
SNP	Single-Nucleotid-Polymorphismus
T	Thymin
TACC3	Transforming Acidic Coiled-Coil Containing Protein 3
TP63	Tumor Protein 63
TUR	Transurethrale Resektion
UGT1A	UDP Glucuronosyltransferase Familie 1
UICC	Union for International cancer control
vs.	versus
XPD	Xeroderma pigmentosum complementary group D

Danksagung

Hier am Ende der Arbeit habe ich nun die Gelegenheit mich zu bedanken. An erster Stelle bedanke ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Univ.-Prof. Dr. Wagenpfeil, der mir mit professionellen Ratschlägen und einer fachkundigen Unterstützung eine bedeutende Hilfe war und mir mit seiner lieben Art Mut gemacht hat. Dankeschön für die angenehme Zusammenarbeit. An zweiter Stelle bedanke ich mich bei meiner Familie, ohne die sowieso gar nichts möglich gewesen wäre. Ob die Schulzeit, das Studium oder diese Doktorarbeit, ich bedanke mich für all die Jahre des Rückhalts, des Sorgens und all jenes Förderns aber auch Forderns, dass mich schlussendlich hierhin gebracht hat. Dankeschön dafür. Zu allerletzt möchte ich hier an dieser Stelle noch meinen Großvater erwähnen, der im Frühjahr 2017 an Metastasen des Urothelkarzinoms verstorben ist.