

Principy hodnocení zdr. rizik pro látky s karcinogenními účinky: Asbest

MUDr. Zdeněk Šmerhovský, Ph.D.
Centrum hygieny práce a pracovního
lékařství,
SZÚ Praha

Kvantitativní odhad rizika rakoviny pro inhalační expozici (U.S. EPA)

Jednotka rizika pro inhalační expozici: **$2,3 \times 10^{-1}$ per f/ml**

Úroveň rizika: Koncentrace:

1 : 10 000 4×10^{-4} f/ml

1 : 100 000 4×10^{-5} f/ml

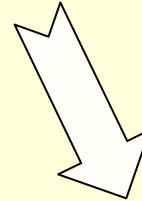
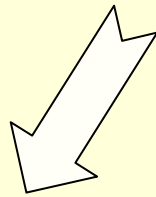
1 : 1 000 000 4×10^{-6} f/ml (stanovení PCM)

Extrapoláční metoda:

- Aditivní efekt rakoviny plic a mezoteliomů.
- Model pro relativní riziko výskytu rakoviny plic.
- Model pro absolutní riziko výskytu mezoteliomů.

Karcinogeny

Kvantitativní odhad rizika



Počty zemřelých
v důsledku
expozice?

Expoziční limity,
které před
rizikem chrání?

Kvantitativní hodnocení zdravotních rizik

1. Určení nebezpečnosti
- 2. Vztah dávky a účinku**
3. Hodnocení expozice
4. Charakterizace rizika

Znalost historie
je podmínkou
k porozumění
současnosti.

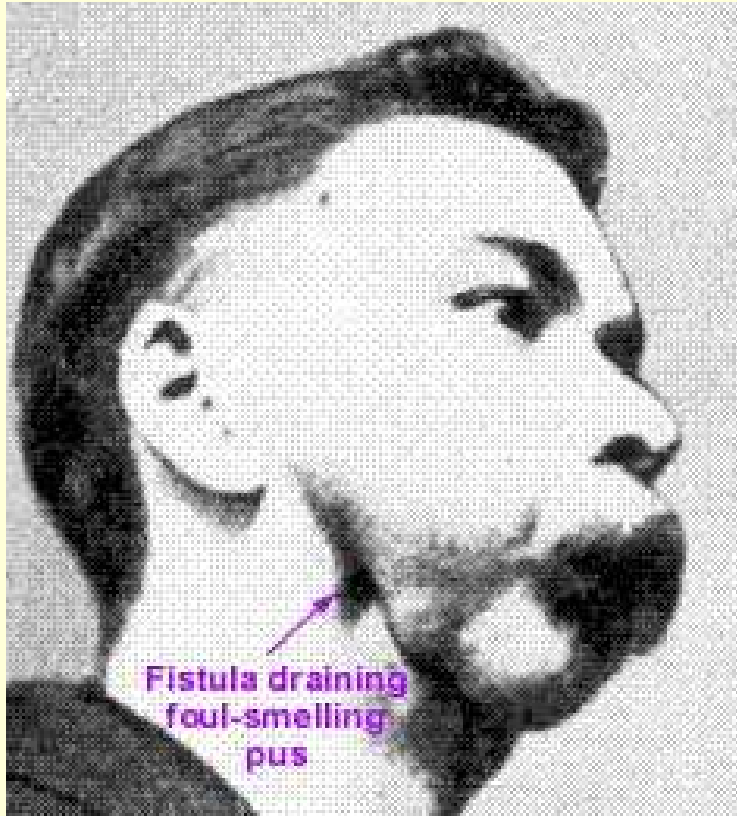
Radiační kořeny hodnocení rizik

- RTG záření a akutní kožní léze 1896
 - Identifikace nebezpečnosti, s nebezpečím se zachází jako s prahovým fenoménem.
 - Hledá se dávka, která má pozorovatelné (akutní) účinky.
 - Aplikace bezpečnostního faktoru tak, aby byla nalezena expozice, o které se je možné domnívat, že je bezpečná.

Radiační kořeny hodnocení rizik

- Zevní expozice ionizujícímu záření a rakovina
- Vnitřní depozice radionuklidů a rakovina
 - Radium – malíři hodinových ciferníků a kostní sarkomy 1929
 - (Středoevropští horníci exponovaní radonu a rakovina plic (*několik desítek let později*))

„Fossy“ jaw (Radiová/fosforová čelist)



Radiační kořeny hodnocení rizik

- Koncept „praktického práhu“ 1960
 - Data „malířů ciferníků“ bylo možné použít k **extrapolaci** do nižších a nižších dávek a předpovídat výskyt rádiem indukovaných sarkomů kostí ve stále vyšším věku.
 - Průměrná **očekávaná délka života** představuje praktický limit pro množství radia, které vyvolá zhoubné bujení.

Radiační kořeny hodnocení rizik

- Cantril and Parker 1945:

„Revidujeme-li problematiku tolerované dávky (tolerance dose), pak je do očí bijící skutečnost, že experimenty na zvířatech nehrály při stanovování současných limitů prakticky žádnou roli. Pokud vše shrneme, pak existují pouze tři tolerované hladiny, které byly stanoveny a přijaty jako pracovní základ pro profesionální expozice.

0,1 r / den pro zevní RTG a gama záření

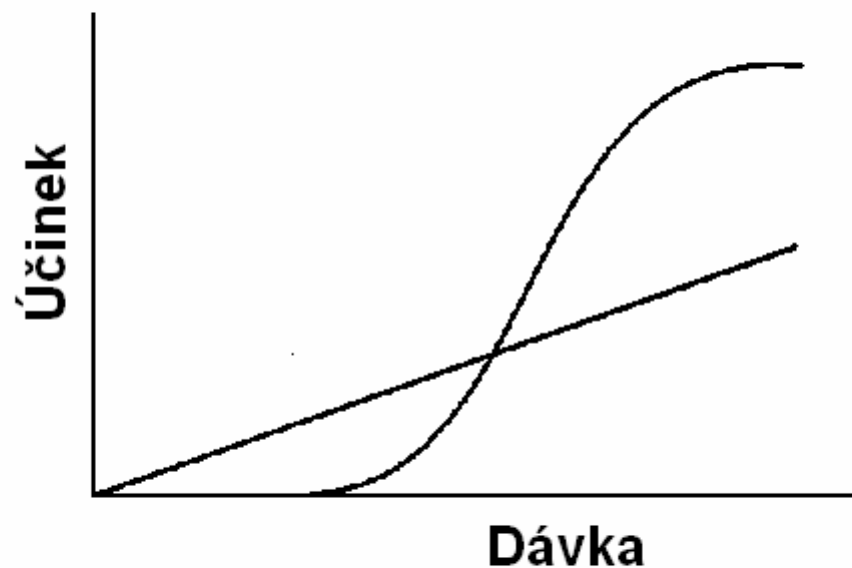
1 x 10⁻¹⁴ curie pro radon v pracovní atmosféře

0,1 mikrogramm radia jako maximální povolené množství radia uloženého v tělech malířů ciferníků.

Každá z těchto hladin byla stanovena tak, že na množství, které způsobovalo dlouhodobé poškození takto exponovaných osob byl použit bezpečnostní faktor. Velmi zajímavé také je, že v žádném případě tento faktor nepřesáhl 10. Lidské utrpení a nikoliv experimentování se zvířaty bylo základem pro tyto hladiny.“

Radiační kořeny hodnocení rizik

Schéma prahových a bezprahových
vztahů mezi dávkou a odpovědí
(Cantril and Parker 1945)



"... Většina radičních účinků se považuje za účinky prahového typu. Je pravděpodobné, že s tím, jak budou nalezeny jemnější prostředky k měření účinků, že jejich většina bude mít účinky bezprahové."

Radiační kořeny hodnocení rizik

- Parker H.M. 1960:

„Informace dostupné v období 1945 a 1950 o genetických účincích a narůstající podezření, že **nikoliv všechny somatické účinky ionizujícího záření jsou prahového typu** ... vedlo ke změně terminologie z „tolerované dávky“ (tolerance dose) na současné „maximálně přípustné dávky“ (maximum permissible dose). Právě v tomto okamžiku se objevil **koncept přijatelného rizika.**“

Radiační kořeny hodnocení rizik

- Důsledky „přijatelného rizika“
 - Jestliže neexistuje prahová dávka, pak **neexistuje ani žádná absolutně bezpečná dávka.**
 - Vzniká nutnost kvantitativního hodnocení rizika.
 - Stanovování přípustných hodnot zahrnuje posouzení, přesahující oblast vědecké a technické kompetence.
 - Hodnocení rizika a jeho prospěchu (risk-benefit analysis)
 - Mění se role „risk assessora“ (hodnotitele rizik)

Radiační kořeny hodnocení rizik

- Studie dopadů (the consequence studies)
 - Rozbor dopadů jednotlivých scénářů nukleární války, havárií nukleárních reaktorů...
- Proaktivní přístup k hodnocení rizika
- Komplexní přístup
 - Hodnocení expozice
 - Hodnocení vztahu dávky a účinků
 - Charakterizace rizika

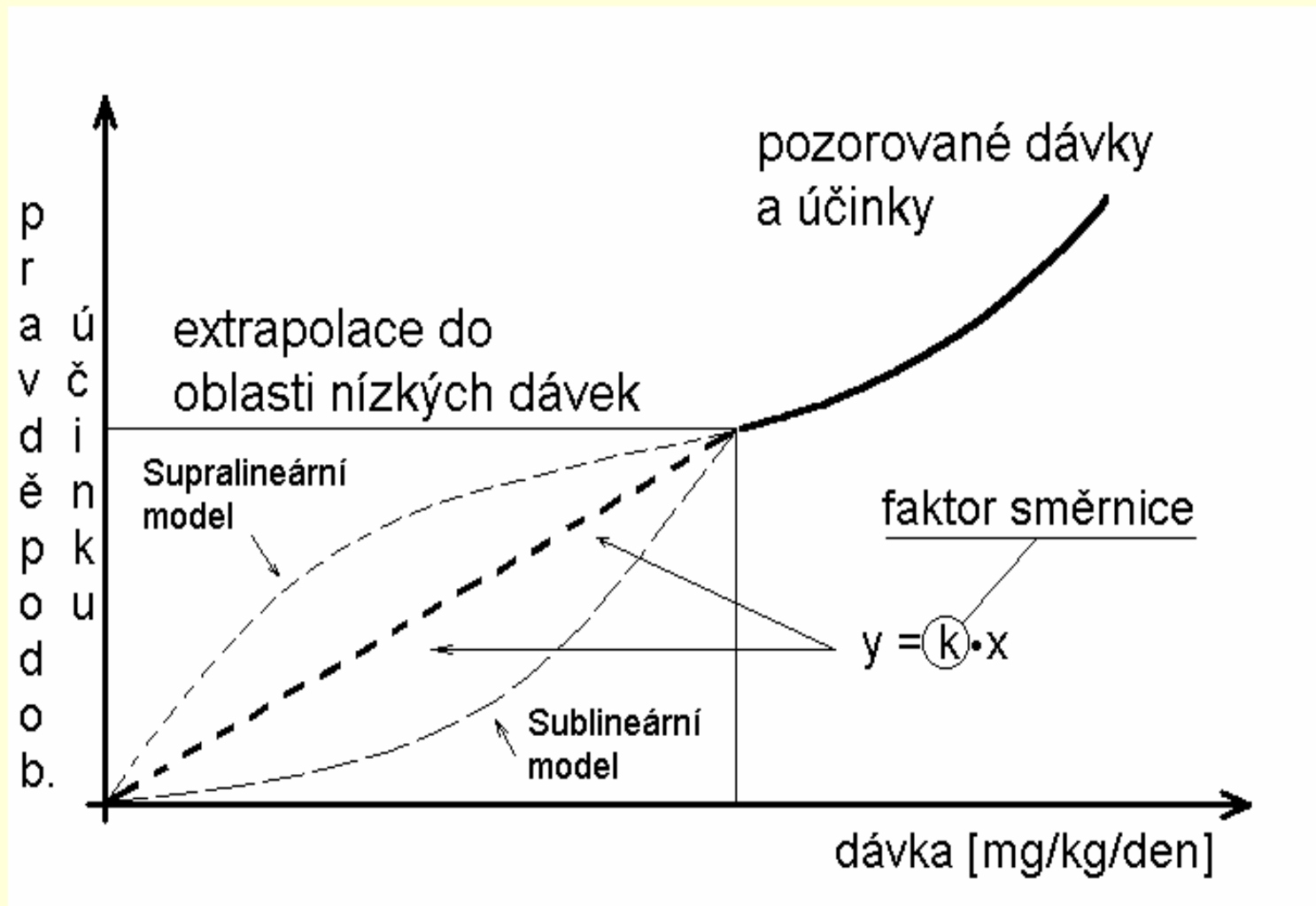
Radiační kořeny hodnocení rizik

- Studie dopadů a vztah dávka-účinek
 - Odhady, jaký je potenciál radiace vyvolávat škodlivé účinky (leukémie a solidní tumory)
 - Objevi atomového bombardování Hirošimy a Nagasaki
 - Vývoj lineárního a lineárně-kvadratického modelu pro vztah dávka-účinek
 - V oblasti nízkých dávek se začínají používat modely s lineární komponentou, i když **přítomnost či nepřítomnost lineárního vztahu mezi dávkou a účinkem v oblasti nízkých dávek nemůže být dokázána.**

Radiační kořeny hodnocení rizik

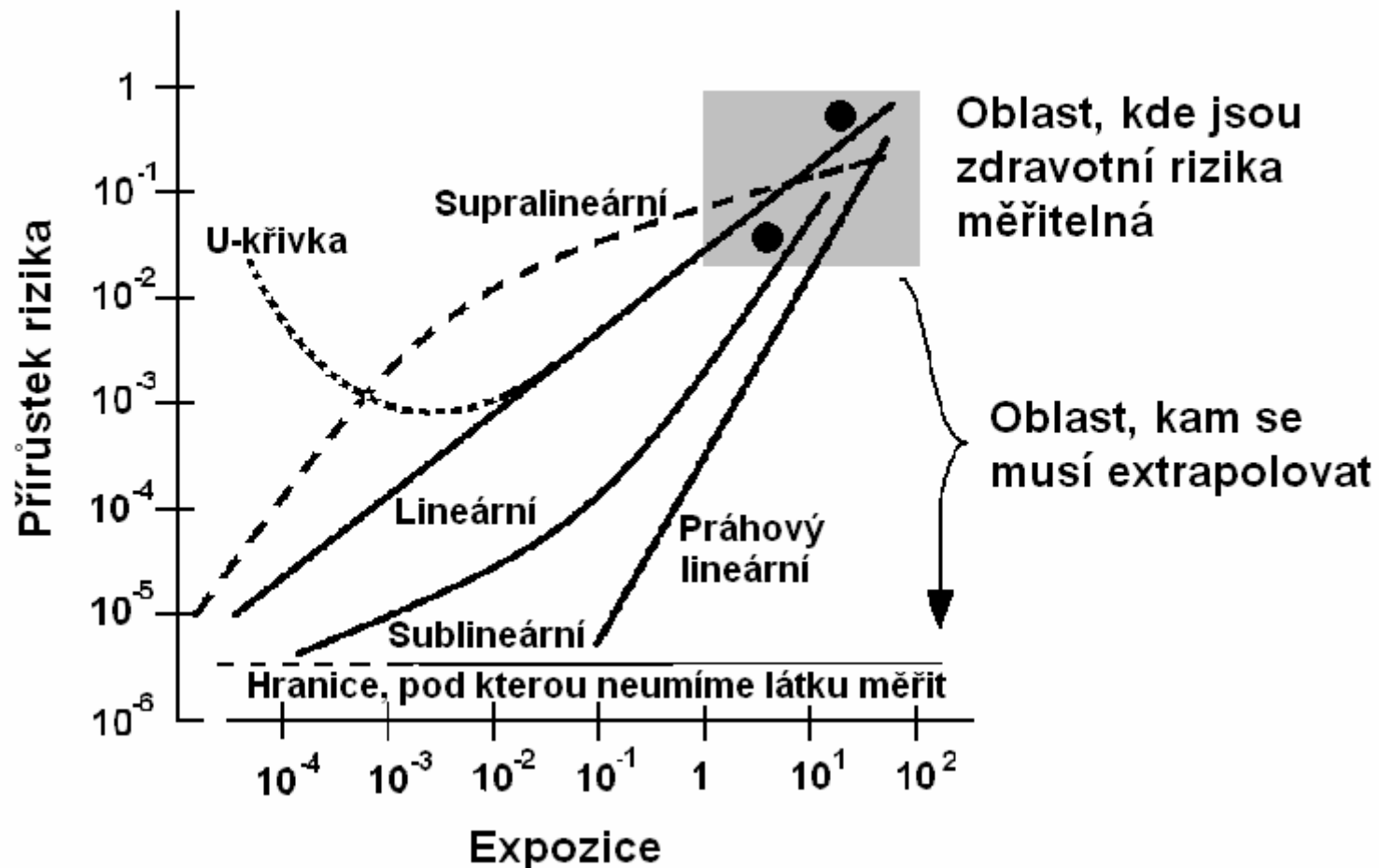
- Studie dopadů a koncept populační dávky a poškození populace
 - **Lineární model** umožňuje snadnou integraci dávek pro celou populaci jakékoliv velikosti a pro jakékoliv časové období
 - Použití standardních **koeficientů pro kancerogenní riziko vztažené k jednotkové dávce** dovoluje výpočet karcinogenního rizika pro celou populaci

Lineární model vztahu dávky a účinku



Problém extrapolace do oblasti nízkých dávek

Schéma vzestupu rizika v závislosti na expozici



Extrapolace dat o asbestu

- Jaký je vztah dávky a účinku
 - pro inhalační koncentrace, které jsou **100 000 x nižší** než ty, pro které existují data?
 - pro rakovinu plic?
 - pro mezoteliomy?
 - Jednotka rizika pro inhalační expozici: $2,3 \times 10^{-1}$ per f/ml do sebe integruje dva vztahy dávka a účinek pro zhoubné novotvary, jejichž biologie je odlišná

Problém extrapolace

- Extrapolace do oblasti nízkých dávek a mechanismus účinku
- Genotoxická agens
 - Přímá interakce mezi látkou a DNA
 - Lineární bezprahová projekce
- Alternativní mechanismus účinku
 - Cytotoxicita s kompenzatorní buněčnou regenerací
 - Mitogení stimulace
 - Receptory zprostředkované interakce s kontrolou genů
 - Modely s prahovými účinky...

Model pro výpočet rizika rakoviny plic

Relativní riziko

$$= \alpha(1 + K_L \times YE_{10} \times C_{PCM})$$

αvýchozí relativní riziko rakoviny plic je v exp. populaci jiné než v porovnávané pop.

K_L **karcinogenní potence asbestu**

YE_{10} ...délka expozice zkrácená o 10 let

C_{PCM} ..koncentrace asbestových vláken (vlákno-rok/ml, PCM – phase contrast microscopy)

Model pro výpočet rizika rakoviny plic

Absolutní riziko

=

RR x výchozí riziko

Výchozí riziko mortalita na rakovinu
plic v exponované populaci

Model pro výpočet rizika mezoteliomu

$$I_M(t) = \begin{cases} 0 & 0 \leq t < 10 \\ K_M \times E \times (t - 10)^3 & 10 \leq t < 10 + D \\ \mathbf{K_M \times E \times [(t - 10)^3 - (t - 10 - D)^3]} & 10 + D \leq t \end{cases}$$

$I_M(t)$...navýšení roční mortality v roce t od začátku expozice

K_M ... karcinogenní potenciál pro vznik mezoteliomu

E Intenzita expozice (koncentrace vláken)

D konstantní délka expozice

Karcinogenní potence - mezoteliomy

Typ vlákna	Operace	Kohorta	EPA (1986)	Berman & Crump
			Km x 1E8	(2008) Km x 1E8
Chrysotile	Dolování, drcení	Kanada		0,012
		Thetfort		0,021
	Brzdová obložení	Connecticut		0
	Výroba cementu	New Orleans		0,2
	Textil	Jižní Karolína		0,15
				0,085
Crocidolite	Dolování, drcení	Wittenmoon		12
Amosit	Izolační materiály	Patterson	3,2	3,9
	Výroba cementu	Ontario	12	18
	Výroba cementu	New Orleans		0,3
	Tovární dělníci			0,095
	Aplikace izolačních materiálů	U.S. izolátoři	1,5	1,3
	Tetxtil	Pennsylvania		1,4
		Rochdale		1

Karcinogenní potence - mezoteliomy

- $K_{M \text{ nejvyšší}} / K_{M \text{ nejnižší}} = 1\ 500$

- Chrysotile

- $K_{M \text{ nejvyšší}} / K_{M \text{ nejnižší}} = 17$

- Amfiboly

- $K_{M \text{ nejvyšší}} / K_{M \text{ nejnižší}} = 3$

Karcinogenní potence – rakovina plic

Typ vlákna	Operace	Kohorta	EPA (1986)	Berman & Crump
			KI x 100	(2008) KI x 100
Chrysotile	Dolování, drcení	Kanada	0,06	0,029
		Kanada	0,17	
		Itálie	0,081	
	Brzdová obložení	Connecticut	0,01	0
	Výroba cementu	New Orleans		0,25
	Textil	Jižní Karolína	2,8	1,8
			2,5	1
Crocidolite	Dolování, drcení	Wittenmoon		1,1
Amosit	Izolační materiály	Patterson	4,3	2,4
		Texas		0,28
Tremolite	Těžba a drcení vermikulitu	Montana		0,26
				0,36
Směsi	Brzdová obložení	Velká Británie	0,058	0,058
		Výroba cementu	Ontario	4,8
	Výroba cementu	New Orleans	0,53	0,25
		Švédsko		0,067
		Belgie		0,0068
	Tovární dělníci	U.S. důchodci	0,49	0,11
	Aplikace izolačních materiálů	U.S. izolátoři	0,75	0,28
	Textil	Pennsylvania	1,4	1,8
Rochdale		1,1	0,41	

Karcinogenní potence – rakovina plic

- Chrysotile

- K_L těžba a drcení / K_L výroba textilií = 60

- Velikost vláken

- Podstatně větší zastoupení dlouhých vláken při výrobě textilií

- Amfiboly

- K_L výroba izol. mat. / K_L výroba izol mat. = 9

K_M a K_L podle velikosti asbestových vláken

Environment	K_L			K_M			Size Distributions									
	Best	LB	UB	Best	LB	UB	PCME	w < 0.4			w < 0.2			All Widths		
	($\times 100$)	($\times 100$)	($\times 100$)	($\times 10^8$)	($\times 10^8$)	($\times 10^8$)		L < 5	5 < L < 10	10 < L	L < 5	5 < L < 10	10 < L	L < 5	5 < L < 10	10 < L
Quebec mines and mills	0.029	0.0085	0.11				0.0140	0.963	0.0132	0.0037	0.935	0.0096	0.0023	0.973	0.0205	0.0054
Quebec mines				0.018	0.0058	0.053	0.0140	0.963	0.0132	0.0037	0.935	0.0096	0.0023	0.973	0.0205	0.0054
Italian mine and mill	0.051	0	1.1				0.0140	0.963	0.0132	0.0037	0.935	0.0096	0.0023	0.973	0.0205	0.0054
Connecticut plant	0	0	2.2	0	0	0.65	0.0724	0.849	0.0390	0.0312	0.764	0.0261	0.0187	0.883	0.0545	0.0627
New Orleans plants	0.25	0	1.6	0.20	0.011	2.7	0.0507	0.887	0.0368	0.0234	0.775	0.0228	0.0157	0.911	0.0484	0.0409
South Carolina plant	1.8	0.75	5.6	0.15	0.032	0.5	0.1296	0.767	0.0496	0.0488	0.656	0.0302	0.0271	0.813	0.0825	0.1044
South Carolina plant	1.8	0.75	5.6	0.15	0.032	0.5	0.0713				0.065	0.0318	0.0395	0.837	0.0821	0.0812
British factory	0.058	0	1.8				0.0724	0.849	0.0390	0.0312	0.764	0.0261	0.0187	0.883	0.0545	0.0627
Ontario factory	1.9	0.20	43	18	2.0	160	0.0076	0.975	0.0163	0.0028	0.933	0.0113	0.0016	0.980	0.0168	0.0036
New Orleans plants	0.25	0	1.6	0.30	0.029	2.3	0.0076	0.975	0.0163	0.0028	0.933	0.0113	0.0016	0.980	0.0168	0.0036
Swedish plant	0.067	0	26				0.0076	0.975	0.0163	0.0028	0.933	0.0113	0.0016	0.980	0.0168	0.0036
U.S. insulation workers	0.28	0.045	5.1	1.3	0.25	6.5	0.3275	0.345	0.0873	0.0175	0.118	0.0218	0.0000	0.651	0.2052	0.1441
Pennsylvania plant	1.8	0.07	16	1.4	0.23	8.0	0.1296	0.767	0.0496	0.0488	0.656	0.0302	0.0271	0.813	0.0825	0.1044
Rochedale, England plant	0.41	0.046	2.3	1.3	0.28	5.6	0.1296	0.767	0.0496	0.0488	0.656	0.0302	0.0271	0.813	0.0825	0.1044
Whitenoam, Australia	1.1	0.17	23	12	2.5	60	0.0117	0.950	0.0351	0.0063	0.890	0.0266	0.0050	0.957	0.0366	0.0067
Patterson, NJ factory	2.4	0.52	27	3.9	0.74	20	0.3520	0.377	0.0911	0.0526	0.171	0.0287	0.0072	0.612	0.1948	0.1931
Tyler, Texas factory	0.28	0	6.6				0.3520	0.377	0.0911	0.0526	0.171	0.0287	0.0072	0.612	0.1948	0.1931

Rozdíly v karcinogenní potenci

- Délka vláken
 - Biologická aktivita koreluje s délkou vláken
 - vlákna > 20 μm
 - Vlákna > 40 μm
 - Dostatek důkazů, že vlákna detekovaná pomocí PCM nemají stejnou potenci
- Průměr vláken
 - Tenčí vlákna jsou nebezpečnější
 - Vlákna s průměrem > 1,5 μm se v plicích nedeponují
 - Rakovina plic koreluje s expozicí vláken tenčích jak 0,25 μm a delších jak 10 μm (textilie)
 - V experimentu na zvířatech koreluje s rakovinou plic vlákna o průměru < 0,4 μm .

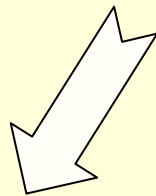
Rozdíly v karcinogenní potenci

Karcinogenní potence pro mezoteliomy				
Průměr vlákna	Amfiboly		Chrisotile	
	K _{ma} x 1E8	95% CI	K _{mc} x 1E8	95% CI
Všechna vlákna	13,8	3,5 - 26,3	0	0 - 0,14
> 0,2 um	19,9	8,8 - 41,2	0,01	0 - 0,31
< 0,4 um	30,8	0 - 89,9	0	0 - 0,34
< 0,2um	32	0 - 89,9	0	0 - 0,27

Karcinogenní potence pro rakovinu plic				
Průměr vlákna	Amfiboly		Chrisotile	
	K _{la} x 1E2	95% CI	K _{lc} x 1E2	95% CI
Všechna vlákna	2,7	0,56 - 9,9	0,29	0,083 - 0,73
> 0,2 um	3,6	0,71 - 14	0,52	0,13 - 1,3
< 0,4 um	7,7	1,6 - 26,6	0,49	0,092 - 1,4
< 0,2um	24,5	7,6 - 66,3	0,38	0 - 1,3

Karcinogeny

Kvantitativní odhad rizika



Počty zemřelých
v důsledku
expozice?

NE!

Expoziční limity,
které před
rizikem chrání?

NE!

Přijatelné riziko

Hlavní nejistoty pro kvantitativní hodnocení karcinogenního rizika

1. Rozdílné účinky rozdílných asbestových minerálů.
2. Tvar a rozměry vláken a jejich účinek.
3. Neověřitelný předpoklad, že riziko je úměrné expozici i při úrovních expozice 100 000-krát nižších, než ty, pro která existují epidemiologická data.
4. Neúplnost (expozičních) dat v kohortách, které byly analyzovány.

Možnosti vedoucí k nadhodnocení rizika rakoviny plic

1. Riziko je nižší než předpovídá lineární model.
 2. Kumulativní expozice není přesným ukazatelem biologicky účinné dávky.
 3. Gradient vztahu expozice a účinku je nadhodnocen
 - Podcenění expozice.
 - Confounding kouřením.
 - Použití nevhodné kontrolní skupiny.
 4. Chrisotyl je méně karcinogenní než amfiboly
 5. Relativní riziko rakoviny plic je pro nekuřáky nižší než pro kuřáky, zatím co modely předpokládají konstantní relativní riziko.
 6. Statistická analýza použitá US EPA nadhodnocuje riziko
 - Metaanalýzy indikují 4 – 24 násobné nadhodnocení rizika
- Důsledek = 4 – 24 násobné nadhodnocení rizik.
(Lash TL, Crouch EAC, Green LC. 1997)

Důvody podhodnocení rizika rakoviny plic

- Zvýšená vnímavost dětí
 - Extrapolace rizik z dospělých na děti?
 - Jiný relativní význam inhalační expozice?
 - Vyšší retence asbestových vláken?
 - Vyšší zranitelnost obranných mechanismů?
 - **Supralineární vztah dávka – účinek?**

Hodnocení vztahu dávky a účinku je
zatížené značnými nejistotami.

(Tj. chybami a nedostatkem znalostí – důkazů.)

Jak se tedy na karcinogenní rizika spojená s
expozicí asbestu dívat?

Důvod proč se obávat karcinogenních účinků právě u dětí

Mezoteliomy:

$$I_M(t) = K_M \times E \times [(t - 10)^3 - (t - 10 - D)^3]$$

- Dítě je exponováno dříve než profesionálně exponovaný zaměstnanec => doba od začátku expozice je delší než pro dospělého a riziko vzniku karcinomu stoupá s druhou mocninou délky doby od počátku expozice, i když expozice je dávnou minulostí.

Důvod proč se obávat karcinogenních účinků právě u dětí

Rakovina plic:

- **Interakce** mezi kouřením a expozicí asbestu
 - Multiplikatívni efekt
 - (Skutečnost je asi někde mezi multiplikatívním efektem a aditivním efektem.)
- Pokud v dospělosti začnou exponované děti kouřit, **nelze vyloučit** mohutnou interakci s kouřením.

Co říci na konec?

1. Mírné překročení limitů neznamená nutně dramatické zdravotní dopady!
2. V případě látek s bezprahovým účinkem (tj. včetně mnoha karcinogenů) dodržení limitů neznamená, že je expozice bez rizika!
3. Expoziční limit \Leftrightarrow přijatelné riziko.

Matematický model pro výpočet relativního rizika rakoviny plic

$$RR = \alpha \times (1 + K_L \times YE_{10} \times C_{PCM})$$

$$RR = \alpha \times [1 + YE_{10} \times \Sigma(K_{Li} \times C_i)]$$

$$K_L \times C_{PCM} = \Sigma_i K_{Li} \times C_i$$