

Postup při klasifikaci karcinogenů v Mezinárodní agentuře pro výzkum rakoviny

**International Agency for Research on Cancer (IARC)
Lyon, Francie**



Jaroslav Mráz

Státní zdravotní ústav, Praha
Centrum hygieny práce a pracovního lékařství

International Agency for Research on Cancer



- **Nepolitická vědecká instituce při Světové zdravotnické organizaci (WHO)**
- **Založena 1965**
- **Poslání:**
koordinovat mezinárodní studie objasňující příčiny, mechanismy vzniku a strategie prevence nádorových onemocnění

Dokumenty IARC

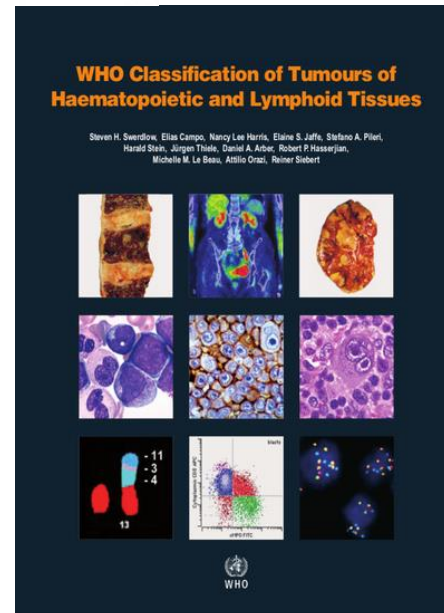
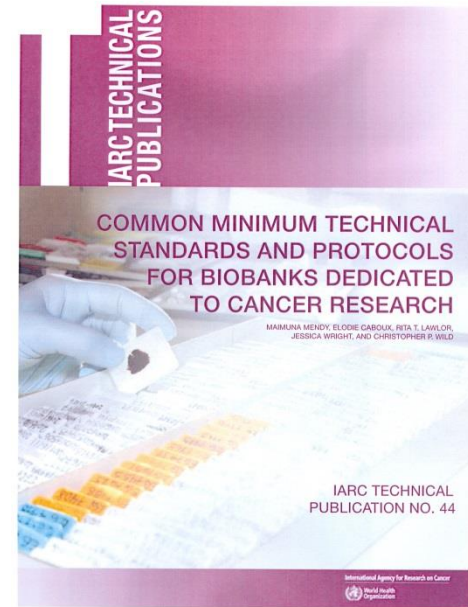
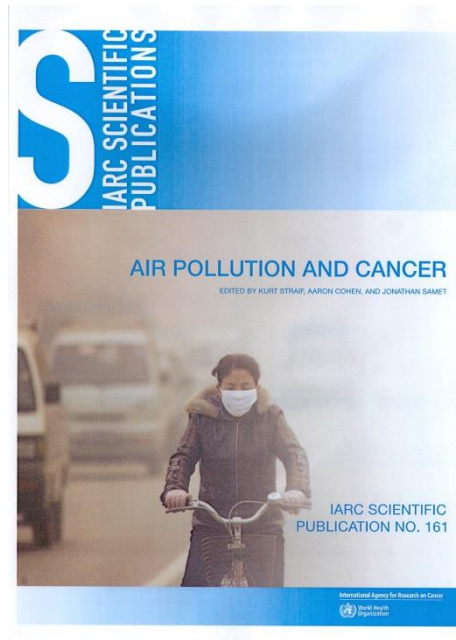
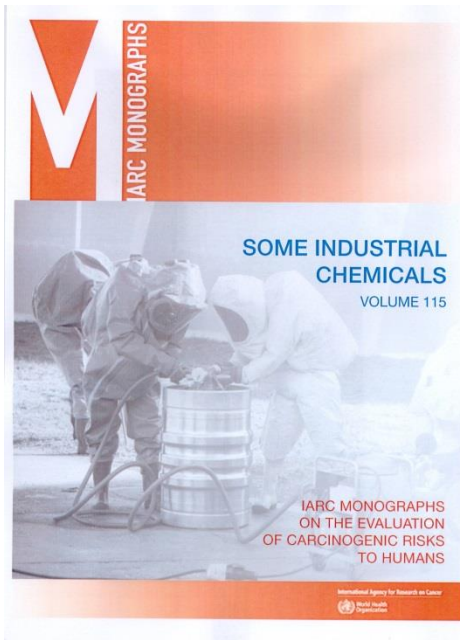
A) Publikační řady

- WHO Classification of Tumours (22)
- **IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (121)**
- IARC Scientific Publications (178)
- IARC Technical Publications (56)
- IARC Monographs Supplements (8)
- IARC Handbook of Cancer Prevention (15)
- IARC Working Group Reports (13)
- IARC Biennial Reports (66)

B) Neperiodické publikace

C) Databáze

D) Časopisecké publikace IARC



IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans

Nejprve vědecká posuzování karcinogenity pouze pro chemické látky, od r. 1988 pro:

- chemické látky
- fyzikální faktory
- skupiny příbuzných látek
- biologické činitele
- komplexní směsi
- faktory životního stylu
- profesionální expozice

Každá monografie obsahuje:

- kritické review relevantní vědecké literatury
- zhodnocení váhy důkazu, že posuzovaný faktor může ovlivnit riziko vzniku rakoviny

Na přípravě IARC Monographs se významně podílí autoři výchozích výzkumných prací.

Dosud posouzeno přes 900 faktorů, z toho

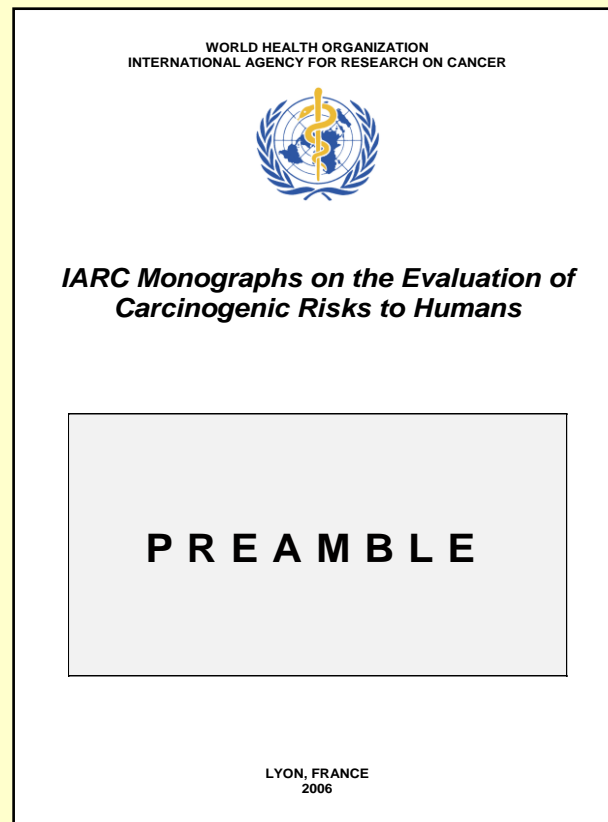
- 111 prokázaných karcinogenů pro člověka (Skupina 1)
(carcinogenic to humans, Group 1)
- 66 pravděpodobných karcinogenů pro člověka (Skupina 2A)
(probably carcinogenic to humans, Group 2A)
- 285 možných karcinogenů pro člověka (Skupina 2B)
(possibly carcinogenic to humans, Group 2B)

Faktory zařazené do Skupiny 1 (příklady)

- **chemické látky**
(benzen, arsen, aflatoxiny)
- **skupiny příbuzných látek**
(PCB, minerální oleje)
- **komplexní směsi**
(dehet, dieselové emise)
- **profesionální expozice**
(výroba koksu, hliníku)
- **fyzikální faktory**
(ionizující záření, UV záření)
- **biologické činitele**
(infekce virem hepatitis B, HIV type 1, H. pylori)
- **faktory životního stylu**
(kouření tabáku, ethanol v alkohol. nápojích)

Preambule k IARC Monographs

- cíle a rozsah programu
- vědecké principy a postupy použité při zpracování různých typů důkazů využitých k hodnocení
- vědecká kritéria použitá při hodnocení



Postup při zpracování a obsah IARC Monographs

1. Údaje o expozici
2. Karcinogenita u člověka
3. Karcinogenita u pokusných zvířat
4. Mechanistické a další významné údaje

Příprava a recenze textů ještě před společnou schůzí:

- *Zahrnuty všechny dostupné epidemiologické studie a studie na zvířatech, prezentace formou tabulek*
- *Výběr relevantních mechanistických studií, popis formou článků*
- *Zpracovány výhradně údaje z veřejně dostupných zdrojů*

Na společné schůzi:

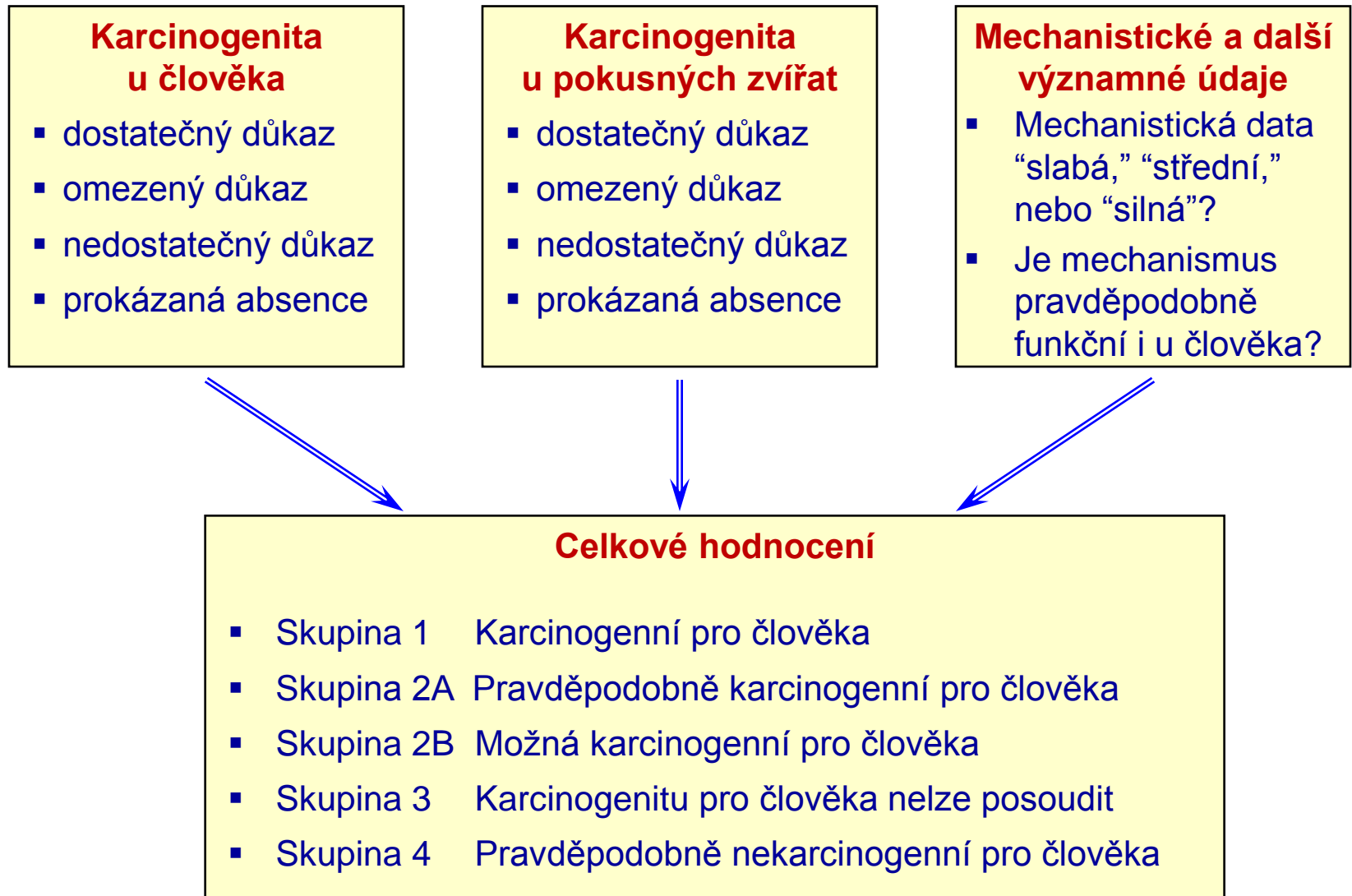
5. Shrnutí
6. Vyhodnocení a zdůvodnění
7. Literatura



**IARC Monographs on the Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 121:
Styrene, Styrene-7,8-oxide, and Quinoline
Lyon, France, 20-27 March 2018**



Hodnocení síly důkazu (že posuzovaný faktor je karcinogenní)



- **Zařazení do kategorie karcinogenity podle IARC se vztahuje pouze k síle důkazů, že expozice posuzovanému faktoru je karcinogenní, nikoli k velikosti tohoto karcinogenního účinku.**
- IARC si uvědomuje rozdíl mezi nebezpečností a rizikem. **Monografie IARC posuzují karcinogenitu (= nebezpečnost) různých faktorů i v případech, kde expozice a s tím související riziko jsou na velmi nízké úrovni, protože při novém typu použití nebo v nepředvídaných situacích může nastat riziko významně vyšší.**

Hodnocení karcinogenity u člověka

Dostatečný důkaz

Příčinná souvislost byla prokázána
Náhodu, předpojatost a rušivé faktory lze vyloučit
s dostatečnou mírou spolehlivosti

Omezený důkaz

Příčinnou souvislost lze považovat za věrohodnou
Náhodu, předpojatost nebo rušivé faktory nelze vyloučit

Nedostatečný důkaz

Nelze učinit žádný závěr o příčinné souvislosti

Prokázaná absence karcinogenity

Několik plnohodnotných studií pokrývajících celý rozsah
možných expozic poskytuje konzistentní výsledky: žádná
pozitivní asociace při žádné úrovni expozice.
(Platí jen pro dané typy nádorů a studované podmínky)

Hodnocení karcinogenity u pokusných zvířat

Dostatečný důkaz

Příčinná souvislost byla prokázána pomocí:

- opakovaných pozitivních výsledků (2 studie, druhy, pohlaví)
- jediného neobvyklého výsledku

Omezený důkaz

Data naznačují karcinogenní účinek, ale (např.) jediná studie, pouze benigní tumory, pouze „promoting activity“

Nedostatečný důkaz

Nelze učinit žádný závěr o karcinogenním účinku

Prokázaná absence karcinogenity

Plnohodnotné studie na alespoň 2 druzích prokazující absenci karcinogenity
(Platí jen pro dané druhy, stáří zvířat, typy nádorů, úroveň a podmínky expozice)

Hodnocení mechanistických údajů: **10 klíčových charakteristik karcinogenních látek**

1. je elektrofilní nebo může být metabolicky aktivována
2. je genotoxická
3. ovlivňuje reparaci DNA nebo způsobuje genomickou nestabilitu
4. vyvolává epigenetické změny
5. vyvolává oxidativní stres
6. vyvolává chronický zánět
7. je imunosupresivní
8. ovlivňuje účinky zprostředkované receptory
9. způsobuje imortalizaci
10. ovlivňuje proliferaci buněk, buněčnou smrt nebo dodávku nutrientů

Hodnocení mechanistických údajů:

- Jsou mechanistická data „slabá“, „střední“ nebo „silná“ ?

Byly prokázány mechanistické souvislosti? Jsou výsledky z různých experimentálních systémů konzistentní? Je celková databáze koherentní?

Byl každý uváděný mechanismus zkoumán experimentálně? Bylo prokázáno, že omezení klíčových mechanistických procesů vede k omezení rozvoje nádorového onemocnění?

- Je mechanismus pravděpodobně funkční i u člověka?

Existují alternativní vysvětlení? Mohou se projevit odlišné mechanismy při jiném rozsahu dávek, u člověka a pokusných zvířat, nebo u vnímavých skupin?

Poznámka: nerovnoměrná úroveň důkazů pro různé mechanismy může být pouze důsledkem různé míry pozornosti, která jim byla věnována.

DŮKAZ U POKUSNÝCH ZVÍŘAT

Dostatečný

Omezený

Nedostatečný

Prokázaná absence

Dostatečný

Skupina 1 (*karcinogenní pro člověka*)

Omezený

Skupina 2A
(*pravděpodobně karcinogenní*)

Skupina 2B (*možná karcinogenní*)
(vyjíměčně Skupina 2A)

DŮKAZ U ČLOVĚKA

Nedostatečný

Skupina 2B
(*možná karcinogenní*)

Skupina 3 (*nehodnotitelné*)

Prokázaná absence

Skupina 4

Mechanistická data mohou změnit klasifikaci v případech, že důkazy u člověka nejsou dostačující

		DŮKAZ U POKUSNÝCH ZVÍŘAT			
		<i>Dostatečný</i>	<i>Omezený</i>	<i>Nedostatečný</i>	<i>Prokázaná absence</i>
<i>Dostatečný</i>		Skupina 1			
	<i>Omezený</i>	↑1 <u>silný důkaz u exponovaných lidí</u> Skupina 2A	↑2A patří k mechanistické skupině, jejíž ostatní členové byly klasifikovány ve Skupinách 1 nebo 2A Skupina 2B (vyjímečně skupina 2A)		
DŮKAZ U ČLOVĚKA	<i>Nedostatečný</i>	↑1 <u>silný důkaz u exponovaných lidí</u> ↑2A <u>silný důkaz</u> , že mechanism se uplatňuje i u člověka Skupina 2B	↑2A patří k mechanistické třídě ↑2B podpůrný důkaz z mechanistických a dalších údajů Skupina 3	↑2A patří k mechanistické třídě ↑2B silný důkaz z mechanistických a dalších údajů Skupina 3	Skupina 3
	<i>Prokázaná absence</i>		Skupina 3		↓4 soustavně a silně podpořeno četnými mechanistickými a dalšími údaji Skupina 4

Příklady, kde mechanistické údaje změnilly klasifikaci karcinogenu

Ethylenoxid

- omezený důkaz u člověka
- dostatečný důkaz u zvířat

Regulérní klasifikace: skupina 2A

Ale: existuje silný důkaz, že expozice ethylenoxidu vede k tvorbě mutací, u nichž byla příčinná souvislost s karcinogenezí prokázána

Proto: klasifikace do skupiny 1

Příklady, kde mechanistické údaje změnilly klasifikaci karcinogenu

2-Nitrotoluen

- nedostatečný důkaz u člověka
- dostatečný důkaz u zvířat

Regulární klasifikace: skupina 2B

Ale: existuje silný důkaz, že tvorba nádorů u zvířat i člověka je podmíněna stejným typem mutací

Proto: klasifikace *do skupiny 2A*

d-Limonen

- nedostatečný důkaz u člověka
- dostatečný důkaz u zvířat

Regulární klasifikace: skupina 2B

Ale: prokázáno, že mechanismus karcinogeneze d-limonenu u zvířat (vznik nádorů ledvin prostřednictvím a_{2u}-globulinu, tedy nikoli reakcí s DNA) se neuplatňuje u člověka

Proto: klasifikace *do skupiny 3*

Výsledky hodnocení IARC Monograph 121

- **Styren** skupina 2A
- **Styrenoxid** skupina 2A
- **Chinolin** skupina 2B