

**POUŽITÍ EPIDEMIOLOGICKÝCH DAT PŘI ODHADU MÍRY RIZIKA
KARCINOGENITY A PÍNCIP PŘEDBĚŽNÉ BEZPEČNOSTI**
**A USE OF EPIDEMIOLOGY DATA FOR A CANCER RISK ASSESSMENT AND
THE PRECAUTIONARY PRINCIPLE**

Vladimír Bencko⁵²

ABSTRAKT:

Tradiční přístupy a metody používané ve studiích zabývajících se epidemiologií zhoubných nádorů byly v řadě případů neúspěšné, pokud se jednalo o identifikaci kauzálních faktorů potenciálně souvisejících s výskytem příslušného novotvaru. Neúspěch obvykle spočíval v nedostatečném počtu probandů nebo v nedostatečné charakteristice míry expozice u případů. V souborném referátu jsou diskutovány obě zmíněná úskalí. Multicentrické studie jsou alternativou dřívějších přístupů, zajišťují dostatečný rozsah do studie zahrnutých případů i kontrol a zmírňují důvody ke kritickým postojům vůči meta-analýzám nezávislých studií. Individuální multicentrické studie mohou být hodnoceny po vytvoření společné databáze, nebo vyhodnoceny jednotlivě a pak společně hodnoceny obvyklými metodickými postupy pro meta-analýzu. Multicentrické studie, rozsáhlé kohortové studie, nebo retrospektivní studie případů a kontrol poskytují také mimořádnou příležitost studia epigenetických aspektů spojených jak se životním stylem, tak s faktory prostředí. Optimalizace metod odhadu expozice a redukce s ní spojených nejistot reprezentují klíčovou a současně nejobtížnější komponentu tohoto druhu studií. Využití biomarkerů představuje v uvedeném kontextu možnost významného zlepšení současné situace. V závěru je prezentován názor, že odhad rizika i princip předběžné bezpečnosti by neměly být nahlíženy jako protichůdné principy, ale spíše pojímány jako komplementární přístupy v závislosti na údajích, které jsou k rozhodování v konkrétním případě k dispozici. Oba přístupy mohou být využity pro návrh adekvátních politických rozhodnutí nejen o míře odhadu rizika expozice karcinogenům, ale i v případě širokého spektra jiných rizikových faktorů ohrožujících zdraví člověka.

ABSTRACT:

The traditional approaches and study designs in cancer epidemiology have not been very successful in identifying and evaluating adequately the potential risk and/or protective factors associated with the disease. The main reasons for the failure are often due to small study sample size, and inadequate exposure information. In this paper, issues and approaches relevant to these two challenges are discussed. Multicentre study is proposed as a way to increase study size and to mitigate criticism about meta-analysis of independent studies. A multicentre study of large cohort or case-control studies also offers an exciting opportunity to study the contribution of epigenetic events that may be associated with life-style and environmental risk factors for human health. Optimizing methods for exposure assessment and how to reduce exposure misclassification represent a difficult component in epidemiology studies. A potentially useful approach for improving exposure estimate is to rely on biomarkers of exposures. An example is provided to demonstrate how biomarkers of exposures could provide valuable information in addition to exposure measurements in

⁵²⁾ Bencko, Vladimír, MUDr., DrSc. – Ústav hygieny a epidemiologie, 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze, Studničkova 7, 128 00 Praha 2, vladimir.bencko@lf1.cuni.cz

traditional epidemiological studies. Finally, it is argued that risk assessment and the precautionary principle should not be viewed as conflicting paradigms but, rather, as a complementary approach for developing appropriate policies to address risks posed by exposure to carcinogens and a wide spectrum of other health hazards

KLÍČOVÁ SLOVA:

epidemiologická data, odhad rizika, princip předběžné bezpečnosti, epidemiologie novotvarů, karcinogenita, multicentrické studie, meta-analýza, genomika rakoviny, epigenomika

KEYWORDS:

epidemiological data, risk assessment, precautionary principle, cancer epidemiology, carcinogenicity, multicentre studies, genomics of cancer, epigenomics

1 ÚVOD

Text Epidemiologie novotvarů se ocitla na křižovatce nových výzev a šancí. Zatímco hlavní karcinogenní faktory v pracovním prostředí byly již identifikovány, nyní jsme konfrontováni s dlouhým seznamem potenciálních, podezřelých karcinogenů, pro které epidemiologická data buď chybí vůbec, nebo jsou dosud neadekvátní. Počet komerčně využívaných chemikálií se odhaduje mezi desítkami tisíc a více než 140 tisíci položkami [1]. U většiny z nich chybí relevantní toxikologické informace, aby pro ně mohly být stanoveny žádoucí hygienické standardy/nejvyšší přípustné koncentrace v ovzduší či pitné vodě, nebo přijatelné denní dávky z potravin (2). Karcinogeny zařazené do klasifikace IARC/WHO byly původně identifikovány v pracovním prostředí proto, že dělníci byli na pracovištích exponováni koncentracím/dávkám nejméně o jeden, nejspíše o více řádů vyšším než běžná populace. Po přijetí příslušné legislativy v oblasti ochrany zdraví na pracovištích pak obvykle došlo k dramatickému snížení expozice klasickým karcinogenům především na pracovištích.

Pokroky v oblasti disciplín, na kterých závisí metody odhadu míry zdravotního rizika expozice, představují slibný předpoklad porozumění vlivu škodlivých faktorů na zdraví lidí. V posledních desetiletích je patrný značný pokrok v oblasti odhadu zdravotních rizik, stejně jako v široké oblasti epidemiologie rakoviny. Ten zahrnuje nejen výzkum v oblasti expozice karcinogenům v životním a pracovním prostředí, ale vzrůstající důraz se klade také na rizikové faktory životního stylu včetně výživy. Tradiční epidemiologické přístupy v epidemiologii u širokého spektra podezřelých karcinogenů selhaly díky nedostatečnému rozsahu souborů vyšetřovaných osob a neadekvátním údajům popisujícím míru jejich expozice.

2 ZVÝŠENÍ POČTU PROBANDŮ-MULTICENTRICKÉ STUDIE

V průběhu posledních desetiletí razantně vzrostl počet navzájem spolupracujících studií, což ve svém důsledku vedlo k podstatnému zvýšení počtu probandů v epidemiologických studiích. To vedlo ke zvýšení síly těchto studií, tedy naději identifikovat významné asociace mezi expozicí a studovaným klinickým parametrem - v našem případě některou ze studovaných malignit. Například, pokud uvažujeme celoživotní expozici související s profesí, je velmi pravděpodobné, že u případů pocházejících z obecné populace bude její zastoupení ve vyšetřovaném souboru nízké (nejčastěji pod 5, nanejvýše však do 10 %). Aby byla naděje identifikovat statisticky významné kauzální souvislosti mezi expozicí a studovanou malignitou musí být z uvedeného důvodu vyšetřeno nejméně 1000 případů a stejný počet kontrol (2,3). Takové počty případů a kontrol je obvykle obtížné získat v jednotlivých

nemocnicích či centrech během doby vyhrazené na řešení výzkumných projektů, obvykle 3, nanejvýš však 5 let, včetně nezbytného “vyčištění databází” a vyhodnocení získaných dat. Proto dnes nejčastějším řešením uvedeného problému jsou multicentrické studie. Kromě významného zvýšení síly studie poskytují další výhody, zejména širší rozsah míry expozice sledovaným faktorům, což je nanejvýš užitečné z hlediska analýzy vztahu dávky (míry expozice) a účinku a je příležitostí analyzovat také zjištěné rozdíly v expozici mezi zúčastněnými centry, oblastmi či zeměmi.

Multicentrické studie mohou být provedeny v zásadě dvěma způsoby. Spolupráce může být iniciována po ukončení jednotlivých studií (retrospektivně) nebo před jejich zahájením, což představuje z metodického hlediska zásadně výhodnější alternativu ve fázi hodnocení databáze výsledků. Prospektivní studie se staly možnými od doby, kdy mezinárodní instituce, v našem případě Evropská komise, začaly nabízet možnost podpory těchto nákladných projektů. Zásadní předností tohoto typu studií je jednotný protokol sběru dat ve všech zúčastněných centrech, což prakticky vylučuje nežádoucí chybné důležité informace ve fázi poolování dat před jejich statistickou analýzou. To je naopak vážným problémem u retrospektivně prováděných meta-analýz.

Z perspektivy zemí střední a východní Evropy významným příkladem těchto studií jsou multicentrické studie zaměřené na rakovinu plic, organizované IARC/WHO/Lyon/Francie a na ni navazující studie podle identického protokolu, zaměřená na malignity ledvin podporovaná také NCI/Bethesda/USA [3, 4]. První z obou studií byla podpořena 4. rámcovým programem EK a zúčastnily se v ní 3 centra z České republiky, 2 centra z Polska a po jednom centru Maďarsko, Rumunsko, Ruská federace a Slovensko.

3 ZPŘESNĚNÍ ODHADU EXPOZICE

Optimalizace metod odhadu expozice a redukce jejich nežádoucích odchylek od skutečnosti, zkreslení (misclassification), představuje nejobtížnější komponentu epidemiologických studií uvedeného typu. Dokonalý odhad míry expozice u nemocí s dlouhou latencí, ke kterým zhoubné novotvary nepochybně patří, by představovalo jejich kvantitativní měření po celou dobu expozice, což je v dohledné době nerealizovatelnou utopií. Dostupnost dat o skupinové expozici v několika časových intervalech je v případě profesionální expozice v relativně vzácných případech, v epidemiologických studiích vycházejících z běžné populace, hodnocena jako výjimečná, “luxusní” situace.

V populačních studiích případů a kontrol lze expozice karcinogenním faktorům odhadovat pouze retrospektivně. Díky tomu se tyto odhady zakládají na informacích, týkajících se profese probandů, získaných od nich nebo jejich blízkých příbuzných. Informace mohou být upřesněny individuálně, případ od případu, zkušeným expertem v oblasti hygieny práce či v pracovním lékařství, znalým situace v regionálním průmyslu. Nicméně subjektivní charakter odhadu a omezené použití objektivně naměřených dat, týkajících se míry expozice v těchto studiích, jsou jejich hlavní slabinou, protože vzniká reálné riziko zkreslení míry expozice probandů při absenci “zlatého standardu” [5-8].

Významnou šancí na zlepšení uvedené obtížné situace je opuštění hrubých parametrů expozice typu kuřák/nekuřák, obecně exponovaný/neexponovaný, přesněji kvantifikovaným odhadem pokrývajícím dobu expozice (např. už řadu let používaným parametrem, kterým je již tradiční odhad množství krabiček vykouřených cigaret). Údaje tohoto druhu jsou pak cenné při hodnocení vztahu dávka/účinek, který má klíčový význam při rozhodování o možné kauzalitě příslušného vztahu. V neposlední řadě takto strukturované údaje umožňují

porovnání výsledků analýzy dat shromážděných jednotlivými centry, s ohledem na druh průmyslu, profesi, či rizikové faktory životního stylu a výživy za standardizovaných podmínek.

V uvedeném kontextu mají rychle rostoucí význam biomarkery expozice, které se sice používají již desítky let, ale jejich potenciál dosud nebyl plně využit. Tento potenciál vynikne, pokud studovaný faktor může vstupovat do organismu člověka několika cestami (např. toxické kovy), nebo zdroje expozice jsou obtížně hodnotitelné (např. pasivní kouření). Jsou situace, kdy biomarkery expozice poskytují cenné informace i v klasických epidemiologických studiích. Např. při studiu expozice místních populací exponovaných arzenem v pitné vodě. Jeho koncentrace je sice ve vodě stanovena, ale odhad míry expozice je závislý na řadě parametrů – jmenovitě na množství vypité vody a vody použité při vaření, ze kterých je odhadován denní příjem. Užitečným objektivním řešením tohoto problému je stanovení arzenu ve vlasech, nehtech, moči nebo krvi. Vhodnost jednotlivých variant musí být zvážena, pokud jde o chronickou nebo akutní míru expozice. Z uvedených parametrů „*sui generis*“ nelze hodnotit zdravotní riziko, ale ilustrují jejich potenciální užitečnost při realistickém odhadu míry expozice daných osob a její rozptyl ve vyšetřovaném souboru.

4 EPIGENOMIKA, NOVÉ ŠANCE A PŘÍLEŽITOSTI

Zatímco genetice zhoubných novotvarů byla v posledních desetiletích a dosud je věnována nepřehlédnutelná řada epidemiologických studií, ocenění a praktická aplikace epigenetických aspektů těchto studií je relativně recentní záležitostí. Studium úlohy epigenetických změn vyvolaných xenobiotiky z prostředí, potravy a rizikovými faktory životního stylu je dosud v počátečním stadiu. Dosud je málo známo o mechanismu pro zdraví člověka nepříznivých epigenetických poruch indukovaných prostředím či dietou. Zatímco je již nashromážděn dostatek důkazů, že aberantní metylace DNA může být důsledkem expozice epimutagenům, dosud máme pouze nedostatečné důkazy důsledků stimulace, kterou způsobují dědičné změny uchovávané v histonech. Epigenetika je dosud málo probádaná, ale o to lákavější pole pro seriózní výzkum. Přestože se zdá nevyhnutné, že některé poruchy či modifikace histonů mohou být indukovány dietou nebo faktory prostředí, a snad přispívají k rozvoji chronických nemocí včetně zhoubných novotvarů, spolehlivé důkazy reálnosti těchto podezření dosud chyběly. Epigenetické alterace jsou na rozdíl od klasických genetických změn reverzibilní a probíhají stupňovitě. To je právě hlavním důvodem jejich intenzivního studia a jejich potenciálu pro využití ve strategiích primární prevence [9].

Multicentrické a rozsáhlé kohortové studie nabízejí nadějně možnosti studia vlivu epigenetických faktorů diety a prostředí vyvolávajících rakovinu. Jako příklad takové studie v pokročilém stadiu řešení může sloužit Evropská prospektivní studie vztahu výživy a rakoviny, podporovaná Evropskou komisí, probíhající v 10 evropských zemích [10] a již zmíněné studie rakoviny plic a ledvin v zemích střední a východní Evropy a jim podobné studie malignit nosohltanu (např. 11, 12). Tyto studie zahrnují několik tisíc probandů a představují unikátní šance identifikovat rizikové či projektivní faktory prostředí, diety a životního stylu.

Z těch protektivních se povedlo při použití mendelovské randomizace prokázat protektivní působení křížatých rostlin v dietě v případě rakoviny plic i ledvin spolu s vysvětlením mechanismu jejich projektivního působení. Toto závisí inverzně na expresi genů glutathion-S-transferázy [3, 4].

5 ODHAD MÍRY RIZIKA

Odhad rizika je rychle se vyvíjející obor a metody jeho výpočtu prochází pozoruhodným vývojem. Prodleva mezi expozicí a účinkem spolu s pozdními následky expozice (cessation lag a lingering effect) jsou významnými aspekty současného přístupu k řešení posuzovaných situací a mají význam pro hodnocení vztahu dávka/účinek v uvedeném kontextu [13, 14]. Navíc, díky tomu, že přihlíží k biologickému mechanismu působení příslušného faktoru, jsou tyto koncepty užitečné při analýze ekonomického užitku případné následné intervence. Koncept kumulativních a pozdních účinků může být využit při analýze epidemiologických dat k odhalení skrytých biologických konotací se sledovaným novotvarem, a tak podpořit současné snahy charakterizovat riziko a posléze redukovat nejistoty v odhadu míry rizika.

Kontroverze doslova se hemžící kolem metodických přístupů, používaných k odhadu míry zdravotních rizik, zahrnují především extrapolace mimo rozsah dostupných dat o expozici, zejména pod obvyklou oblast “prahových dávek“, podtrhované nejistotami a omezeními použití dat z observačních studií [15, 16] a politickými implikacemi těchto odhadů [2]. Skeptici argumentují tím, že odhad rizika ve své dnešní podobě není přiměřeným nástrojem, pokud jde o odhad zdravotního rizika, plynoucího z expozice rizikovým faktorům v životním a pracovním prostředí [17]. Jejich hlavní námitka je, že sílí debaty kolem tohoto problému mohou být zneužity a mohou vést k nežádoucímu zdržení příslušných legislativních opatření.

Jako odstrašující příklad z legislativní praxe se uvádí odhad rizika karcinogenity tuhých partikul v emisích dieslových motorů, který se v US Environmental Protection Agency zdržel 20 let (!) díky nejrůznějším námitkám a alespoň z části vykonstruovaným pochybnostem ze strany odborníků různých profesí. Nelze vyloučit, že nejspíše nezanedbatelná část z nich pracovala ve prospěch výrobců těchto motorů. Dokud nebylo nalezeno technické řešení problému, vedoucí ke snížení příslušných emisí, tak přijetí příslušných emisních limitů bylo nekonečnou řadou námitek blokováno [18].

Vzrušené debaty se objevily před několika málo lety před přijetím “principu předběžné bezpečnosti“, který byl přijat jako alternativní základ evropské legislativy v oblasti ochrany prostředí a zdraví a také v ochraně zdraví spotřebitelů (consumers protection) [19, 20]. Tento princip je definován jako potřeba přijetí preventivních opatření k odvrácení ohrožení zdraví lidí, i když v příslušné době není škodlivý účinek uvedeného faktoru spolehlivě, definitivně prokázán podle principů “medicíny založené na důkazu“. Z epidemiologického hlediska se nejedná o žádnou „novinku“.

John Snow přesvědčil místní úřad, aby uzavřel pumpu na Broad Street, aby zastavil epidemii cholery v jejím okolí řadu let před tím, než Robert Koch objevil *Vibrio cholerae* a prokázal, že se jedná skutečně o infekci šířenou vodou. Tato již klasická historka podtrhuje význam přijetí preventivních opatření v době, kdy čelíme řadě nejistot, po zvážení míry rizika jejich nepřijetí. Na oba principy - “odhad zdravotního rizika“ a “princip předběžné bezpečnosti“ nenahlížíme jako nutně konfliktní paradigmata, ale lze na ně nahlížet jako na komplementární přístupy použitelné “ad hoc“ podle množství informací, které je k dispozici v době, kdy je potřebné, nežádka v nouzové situaci, rozhodnout o přijetí preventivních opatření. V případě expozice karcinogenům se obvykle nejedná o nouzové situace jako v případě epidemií či přírodních nebo průmyslových katastrof či havárií, nicméně naše nezáviděníhodná pozice ve výskytu malignit ledvin a kolorektálního karcinomu i u některých o něco méně frekvencovaných malignit v naší populaci by měly být racionálním úvodem ke zintenzivnění nejen výzkumné práce, ale také povzbuzením o snahy v oblasti primární prevence na tomto poli. Rozevírající se “nůžky“ mezi rostoucí incidencí a naznačenou stagnací úmrtnosti na

uvedené malignity jsou nesporným úspěchem sekundární prevence, tedy včasnější diagnostiky a úspěšné terapie, na rozdíl od kulhající, podfinancované prevence primární.

6 ZÁVĚR

Epidemiologická data hrají klíčovou roli v klasifikaci lidských karcinogenů. Intenzivní zapojení genomických aspektů, jako integrální a nezastupitelné položky epidemiologických studií chronických nemocí, spolu s přijetím současné koncepce multicentrických studií a rozsáhlých kohortových studií, posilují naději, že v dohledné době dojde k identifikaci klinicky využitelných biomarkerů a přijetí nových strategií nejen pro analýzu zdravotního rizika, ale také pro primární prevenci těchto nemocí včetně malignit [21, 22]. Prevence, zejména primární - předcházení nemocem, totiž patří k hlavním prioritám veřejného zdravotnictví 21. století.

7 PODĚKOVÁNÍ

Tento příspěvek byl vypracován v rámci projektem požadované diseminace zkušeností, získaných v rámci aktivit podporovaných NoE CASCADE 6. PR EK FOOD-CT-2004-506319 a Ligou proti rakovině, Praha.

8 LITERATURA

- [1] BENCKO, V.; CHEN, C. Epidemiology data and cancer risk assessment: Cessation lag and lingering effect concepts. *Centr Eur J Public Health* 2014; 22 (3): p.197-200
- [2] STAYNER LT.; BOFFETA, P.; VANIO H. Risk assessment of carcinogenic hazards. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, Jr. (Eds.) *Cancer epidemiology and prevention*, 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 2006: p. 65-69.
- [3] BRENNAN P.; HSU, C. et al. Effect of cruciferous vegetables on lung cancer in patients stratified by genetic status: a mendelian randomization approach. *Lancet* 2005; 366(4): p. 1558-1560.
- [4] MOORE, L.; BRENNAN, P.; KARAMI, S. et al. Glutathione S-transferase polymorphisms, cruciferous vegetable intake and cancer risk in the Central and Eastern European Kidney Cancer Study. *Carcinogenesis* 2007; 28(9): p. 1960-1964
- [5] THOMPSON, S. POCKOCK, S. Can meta-analysis be trusted? *Lancet* 1991; 338: p. 1127-1130.
- [6] BLETTNER, M.; SAUERBREI, W.; SCHLEHOFER, B. et al. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology. *Int J Epidemiol* 1999; 28(1): p. 1-9.
- [7] STROUP, D.; BERLIN, J.; MORTON, S. et al. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology. *Int J Epidemiol* 1999; 28(1): p. 1-9.
- [8] BENKE, G.; SIM, M.; FORBES, F. SALZBERG, M. Retrospective assessment of occupational exposure to chemicals in community-based studies: validity and repeatability of industrial hygiene panel ratings. *Int J Epidemiol* 1997; 26(3): p. 635-642.
- [9] HERCEG, Z. Epigenetics and cancer: towards an evaluation of the impact of environmental and dietary factors. *Mutagenesis* 2007; 22(2): p. 91-103.

-
- [10] RIBOLI, E.; KAAKS, R. The EPIC Project: rationale and study design. European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Epidemiol*, 1997; 26 (Suppl. 1): S6-S14.
- [11] HUNG, RJ.; VAN DER HEL, O. Hung RJ.; TAVTIGIAN, SV. et al. Perspectives on the molecular epidemiology of aerodigestive tract cancers. *Mutat Res* 2005; 592: p. 102-118.
- [12] SCELO, G.; CONSTANTINESC, V.; CSIKI, I. et al. Occupational exposure to vinyl chloride, acrylonitrile and styrene and lung cancer risk (Europe). *Cancer Causes Control* 2004; 15: p. 445-452.
- [13] CHEN, C., GIBB, H. Procedures for calculating cessation lag. *Regul Toxicol Pharmacol* 2003; 38: p. 157-165.
- [14] CHEN, C. Lingering Effect: Epidemiological information useful for risk assessment. *Regul Toxicol Pharmacol* 2008; 52: p. 242-247.
- [15] BENCKO, V. Risk assessment and human exposure to endocrine disrupters. In: Jedrychowski WA, Perera FP, Maugeri U. (Eds.) *Molecular epidemiology in preventive medicine*. Luxemburg: International center for studies and research in biomedicine 2003; p. 315-327.
- [16] BENCKO, V.; RAMEŠ, J.; ONDRUŠOVÁ, M. et al. Human exposure to polyhalogenated hydrocarbons and incidence of selected malignancies – Central European experience. *Neoplasma* 2009; 56(4): p. 359-356.
- [17] SILBERGELD, EK. Risk assessment: the perspective and experience of U.S. environmentalists. *Environ Health Perspect* 1993; 101: p. 100-104.
- [18] STAYNER, L. Protecting public health in the face of uncertain risks: the example of diesel exhaust. *Am J Public Health* 1999; 89: p. 991-993.
- [19] Commission of the European Communities. Communiqué on the precautionary principle. Brussels: European Commission 2000.
- [20] KRIEBEL, D.; TICKNER, J. Reenergizing public health through precaution. *Am J Public Health* 2001; 91: p. 1351-1361.
- [21] BENCKO, V. Use of epidemiological data for cancer risk assessment: Approaches, concepts, and issues. *Open Epidemiol J*, 2010; 3: p. 147-151.
- [22] BENCKO, V. Primární prevence nemocí: současná úskalí a šance. *Prakt. Léč.* 2011, 91(3): s. 127-130.