

EXPOZICE POLYHALOGENOVANÝM UHLOVODÍKŮM A MÍRA INCIDENCE VYBRANÝCH MALIGNIT

EXPOSURE TO POLYHALOGENATED HYDROCARBONS AND INCIDENCE OF SELECTED MALIGNANCIES

VLADIMÍR BENCKO¹, JIŘÍ RAMEŠ¹, LENKA JUŘÍČKOVÁ²

¹Univerzita Karlova v Praze, 1. LF & VFN, Ústav hygieny a epidemiologie

²Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha

SOUHRN

Analýzy tuku mateřského mléka prokázaly zvýšený obsah polyhalogenovaných uhlovodíků v sérii vzorků sbíraných v okrese Uherské Hradiště (UH) v porovnání s pěti dalšími oblastmi ČR. Obsah těchto lipofilních xenobiotik odpovídal hodnotám nalezeným v okrese Michalovce sbíraných podle stejného protokolu, kde proti očekávání byl v rámci projektu 5RP PCB Risk QLK 4-2000-00488 přes nepochybný průkaz expozice zjištěn nižší než očekávaný výskyt malignit prsu žen a prostaty mužů. Podle stejného protokolu provedli autoři analýzu výskytu stejného spektra malignit u populace okresu UH v porovnání s výskytem těchto malignit v ČR v průběhu 10 let (1987–1996).

Pro sledované období představovala analyzovaná databáze pro ČR ~103 M osobo-roků a pro okres UH ~1,46 M osobo-roků. Statistická významnost byla počítána pomocí dvouvýběrového párového t-testu průměrů programem STATISTICA 6.0.

Věkově standardizovaná incidence malignit vztažená na světový standard nebyla v okrese UH vyšší, ale naopak statisticky významně nižší ($p < 0,01$) byla míra rizika výskytu malignit močového měchýře u mužů i žen v porovnání s relevantními daty pro ČR.

Výsledky naší studie poukazují na úskalí odhadů míry rizika incidence malignit v populacích exponovaných cizorodým látkám a obecně všem rizikovým faktorům díky širokému spektru zavádějících faktorů. Anti-estrogenní a anti-androgenní vlastnosti popsané u hydroxylovaných a methylsulfonových metabolitů PCB by snad mohly modulovat karcinogenní působení vlastních PCB.

Klíčová slova: polyhalogenované uhlovodíky, epidemiologie malignit, rakovina močového měchýře, nádorový registr

SUMMARY

Increased polyhalogenated hydrocarbons were found in breast milk fat samples collected in the Uherské Hradiště (UH) District compared to that of five other sampled regions throughout the Czech Republic. The content of lipophilic xenobiotics corresponded to the values detected in breast milk samples in Eastern Slovakia, Michalovce District, that were collected according to the same protocol within the 5th FP PCB Risk QLK 4-2000-00488. The Michalovce District revealed lower than expected incidence of breast and prostate malignancies. According to the same protocol, the authors performed an analysis of the same spectrum of malignancies in the UH district in comparison with the incidence of malignancies in the Czech Republic in the course of the same time period of ten years (1987–1996). Throughout this ten year period collected dataset for the Czech Republic represents ~103 M and for the UH District ~1.46 M person years.

Statistical significance in the difference was evaluated using the two sample paired t-test of the means in STATISTICA 6.0 software. The age adjusted world standard ratio (WSR) incidence was not higher in the UH district but significantly lower ($p < 0.01$). The risk for bladder cancer for the both sexes was observed lower than expected in comparison with relevant data for the Czech Republic.

To sum up, the results of our analysis points to substantial potential problems of risk assessment for cancer incidence in populations exposed to xenobiotics, or more generally, as it relates to a wide spectrum of confoundings of cancer risk factors. Lastly, anti-estrogenic and anti-androgenic properties described for hydroxylated and methylsulfonyl PCB metabolites might substantially modulate the carcinogenic potential of PCBs.

Key words: polyhalogenated hydrocarbons, cancer epidemiology, bladder cancer, cancer registry

Úvod

Průřezová populační studie mezinárodního projektu 5RP „Hodnocení zdravotních rizik nízké dlouhodobé expozice polychlorovaným bifenylym (PCBRisk QLK4-2000-00488)“ potvrdila, že populace žijící v okrese Michalovce na východním Slovensku byla významně exponována polyhalogenovaným uhlovodíkům, zejména polychlorovaným bifenylym (PCB) během jejich výroby (celkem 21 500 tun PCB) v místní chemické továrně v letech 1959–1983. Sledovaný okres Michalovce je uznáván jako jedna z nejvíce kontaminovaných lokalit v globálním měřítku (1, 12, 18).

Kvůli neprůkazným a často i protichůdným nálezům týkajícím se karcinogenity polyhalogenovaných uhlovodíků (3, 15) byla naše předchozí studie v uvedeném kontextu zaměřena na analýzu incidence vybraných malignit v exponované populaci okresu Michalovce. Studie spočívala v porovnání údajů publikovaných v databázi Slovenského národního onkologického registru (založeného v roce 1975) pro Slovensko (~5 milionů obyvatel) a pro okres Michalovce (~112 000 obyvatel). Data byla analyzována pro 10leté období 1987–1996. Poněkud překvapivým zjištěním byla významně nižší incidence malignit prostaty mužů ($p < 0,03$) a prsu žen ($p < 0,025$) u místní populace (6). V ČR vhodná lokalita s populací nadprůměrně exponovanou polyhalogenovaným uhlovodíkům prokázanou analýzami tuku mateřského mléka jak v komparativní studii organizované Světovou zdravotnickou organizací (2, 19), tak ve studii podpořené grantem MZP ČR, která na rozdíl od předchozí studie byla založena na analýze individuálních vzorků (5), bylo Uherské Hradiště. Rozhodli jsme se proto provést deskriptivní epidemiologickou studii podle stejného protokolu jako již dříve na Slovensku také v České republice.

Metodika

Věkově standardizované incidence vztažené na světový standard (WSR) nádorů štítné žlázy, slinivky břišní, prsu, vaječníku, močového měchýře a mozku u žen a nádoru štítné žlázy, slinivky břišní, prsu, močového měchýře, mozku, prostaty a varlat u mužů zaznamenané u populace v okrese Uherské Hradiště byly porovnány s incidencí v ČR. Pro období

1987–1996 představovala analyzovaná databáze pro ČR ~103 M osobo-roků a pro okres Uherské Hradiště ~1,46 M osobo-roků. Statistická významnost byla počítána pomocí dvouvýběrového párového t-testu průměrů programem STATISTICA 6.0.

Výsledky

WSR věkově standardizované incidence většiny malignit se významně nelišily obdobně jako v předchozí studii na Slovensku (6) v okrese Uherské Hradiště v porovnání s daty relevantními pro celou ČR. Nicméně zásadní výjimkou byla incidence malignit močového měchýře u mužů stejně jako u žen. U mužů byla ve sledovaném období incidence tumoru močového měchýře statisticky významně nižší v okrese Uherské Hradiště v porovnání s ČR ($p < 0,01$; tab. 1). Během tohoto období byla WSR věkově standardizovaná incidence malignit močového měchýře u mužů $16,67 \pm 1,54$ na 100 000 v ČR, ale pouze $10,78 \pm 2,77$ na 100 000 v PCB exponované populaci okresu Uherské Hradiště. U žen byla ve sledovaném období incidence stejné malignity rovněž statisticky významně nižší v okrese Uherské Hradiště než v ČR ($p < 0,01$; tab. 2). Vývojové trendy incidencí malignit močového měchýře za sledované 10leté období jsou graficky znázorněny formou lineární regrese na obr. 1 – muži a na obr. 2 – ženy. WSR věkově standardizovaná incidence karcinomu močového měchýře u žen byla $3,74 \pm 0,55$ na 100 000 v ČR a $1,47 \pm 0,58$ na 100 000 v okrese Uherské Hradiště. Během posledního desetiletí byl podrobně studován možný vliv znečištění prostředí PCB na vývoj karcinomu prsu. Několik studií ohlásilo souvislost mezi množstvím PCB v těle a zvýšenou incidencí karcinomu prsu (10, 11, 14), ale většina epidemiologických studií nenašla souvislost v uvedeném kontextu (13, 20, 21). Zvyšující se trend incidence karcinomu prsu u žen v obou populacích byl během sledovaného období překvapivě podobný.

Diskuse

V porovnání s předchozí studií u populace nadměrně exponované polychlorovaným bifenylym a také dalším polychlorovaným uhlovodíkům (6) byla u populace okresu Uherské Hradiště zaznamenána

Tab. 1: WSR věkově standardizovaná incidence vybraných maligních onemocnění v exponovaném okrese Uherské Hradiště a ČR

Muži 1987–1996							
	Uherské Hradiště		ČR				
Novotvary	WSR	95 % IS	WSR	95 % IS	RR	t-test	p
Slinivky břišní	12,18	$\pm 2,22$	11,48	$\pm 0,30$	1,06	0,65	0,53
Prsu	0,85	$\pm 0,48$	0,51	$\pm 0,05$	1,67	1,68	0,13
Prostaty	27,93	$\pm 4,45$	26,82	$\pm 3,33$	1,04	0,50	0,63
Varlat	5,46	$\pm 1,32$	5,48	$\pm 0,42$	1,00	-0,04	0,97
Močového měchýře	10,78	$\pm 2,77$	16,67	$\pm 1,54$	0,65	-5,77	<0,01
Mozku	5,66	$\pm 2,24$	5,18	$\pm 0,50$	1,09	0,53	0,61
Štítné žlázy	2,02	$\pm 0,85$	1,34	$\pm 0,16$	1,51	1,85	0,10

Tab. 2: WSR věkově standardizovaná incidence vybraných maligních onemocnění v exponovaném okrese Uherské Hradiště a ČR

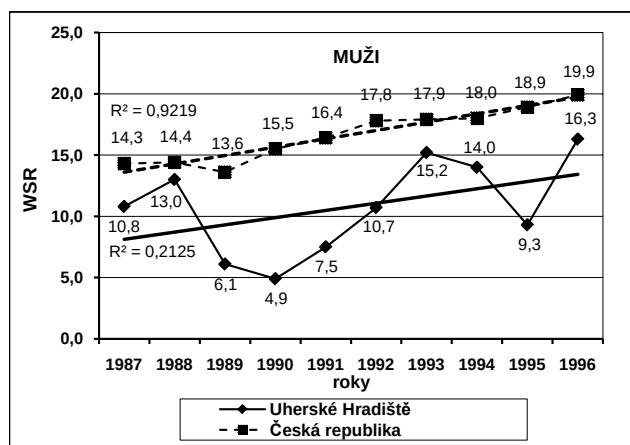
Ženy 1987–1996							
	Uherské Hradiště		ČR				
Novotvary	WSR	95 % IS	WSR	95 % IS	RR	t-test	p
Slinivky břišní	6,43	±1,74	6,68	±0,25	0,96	-0,32	0,76
Prsu	44,07	±7,56	48,67	±3,34	0,91	-1,39	0,20
Vaječníků	12,56	±2,95	13,34	±0,68	0,94	-0,74	0,48
Močového měchýře	1,47	±0,58	3,74	±0,55	0,39	-11,38	<0,01
Mozku	3,30	±1,02	3,63	±0,18	0,91	-0,83	0,43
Štítné žlázy	3,90	±2,03	3,52	±0,47	1,11	0,42	0,68

WSR – průměrná věkově standardizovaná incidence vztažena na světový standard v 10letém období (počítána na 100 000 obyvatel)
 IS – interval spolehlivosti

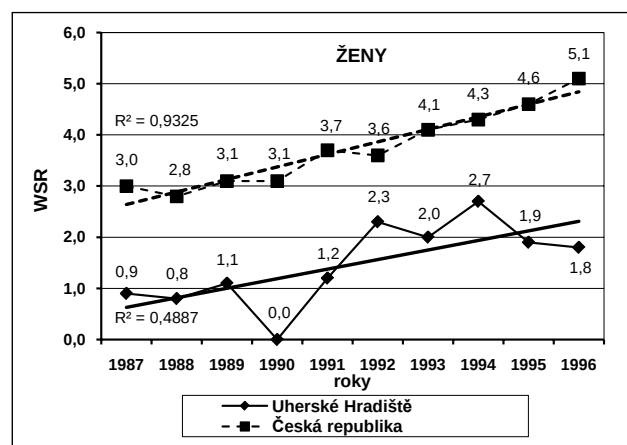
RR – relativní riziko průměrných hodnot WSR

párový t-test průměrných hodnot WSR

p-hodnoty průměrných hodnot WSR



Obr. 1: Lineární regrese WSR hodnot incidence karcinomu močového měchýře mužů v ČR a v okrese Uherské Hradiště.



Obr. 2: Lineární regrese WSR hodnot incidence karcinomu močového měchýře žen v ČR a v okrese Uherské Hradiště.

nevýznamně nižší incidence malignit prsu žen a žádný rozdíl v incidenci malignit prostaty u mužů.

Laboratorní studie ukázaly, že polychlorované bifenylly mají širokou škálu estrogenních a antiestrogenních či androgenních účinků (11). Různé faktory včetně dávků a délek trvání expozice a hlavně stupeň jejich chlorace ovlivňuje povahu jejich působení (13, 20). Mono-, di- a trichlorované bifenylly mají velmi různou afinitu k biologickým receptorům v porovnání s PCB se šesti a více chlorovými atomy. Není dosud jasné, jestli faktory prostředí mohou přispívat ke snížení incidence karcinomu prostaty a prsu pozorovanému v okrese Michalovce, a zda antiestrogenní vlastnosti hydroxylovaných a metylsulfonylových metabolitů PCB by mohly přispět k vysvětlení nižší incidence malignit močového měchýře u mužů i žen v okrese Uherské Hradiště (7, 8, 9, 16, 17).

Závěr

Výsledky naší studie poukazují na úskalí odhadu míry rizika expozice v populacích exponovaných cizorodým látkám a obecně všem rizikovým faktorům díky širokému spektru zavádějících faktorů (4), zejména na základě deskriptivních, tedy místní situaci popisujících studií.

Nicméně další analytické studie na principu studií

případů a kontrol provedené na populaci profesionálně exponovaných osob, v optimálním případě prokazujících přítomnost (v ideálním případě i koncentrace) již dříve citovaných metabolitů v krvi probandů, by mohly poskytnout cenné informace týkající se schopnosti těchto metabolitů působit antiestrogenně a/nebo antiandrogenně v důsledku expozice člověka této skupině xenobiotik a jejím metabolitům v roli endokrinních modulátorů.

LITERATURA

1. Aronson KJ, Miller AB, Woolcott CG, Sterns EE, McCready DR, Lickley LA, et al. Breast adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and other organochlorines and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000 Jan;9(1):55-63.
2. Bencko V, Skulová Z, Krečmerová M, Liem AK. Selected polyhalogenated hydrocarbons in breast milk. *Toxicol Lett.* 1998 Aug;96-97:341-5.
3. Bencko V. Risk assessment and human exposure to endocrine disrupters. In: Jedrychowski WA, Perera FP, Maugeri U, editors. *Molecular epidemiology in preventive medicine.* Luxembourg: International Center for Studies and Research in Biomedicine; 2003. p. 315-27.
4. Bencko V. Nádorová onemocnění. In: Zvárová J, Malý M, editoři. *Statistické metody v epidemiologii.* Svazek 2. Praha: Nakladatelství Karolinum; 2003. s. 413-37.
5. Bencko V, Černá M, Jech L, Šmíd J. Exposure of breast-

- fed children in the Czech Republic to PCDDs, PCDFs, and dioxin-like PCBs. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2004 Nov;18(2):83-90.
6. Bencko V, Rameš J, van den Berg M, Pleško I, Trnovec T. Human exposure to polyhalogenated hydrocarbons and incidence of selected malignancies. In: Donnelly KC, Cizmas LH, editors. *Environmental health in Central and Eastern Europe*. Dordrecht: Springer; 2006. p. 31-7.
 7. Černá M, Bencko V. Polyhalogenated hydrocarbons: body burden of the Czech and Slovak populations. I. Polychlorinated biphenyls. *Cent Eur J Public Health*. 1999;7(2):67-71.
 8. De Rosa CT, Pohl HR, Bencko V, Richter P, Jones DE. Zdravotní rizika xenobiotik ovlivňujících endokrinní systém. I. Ekologické aspekty a mechanismus jejich působení. *Prakt Lék*. 2001;81(9):490-4.
 9. De Rosa CT, Pohl HR, Bencko V, Richter P, Jones DE. Zdravotní rizika xenobiotik ovlivňujících endokrinní systém. II. Důsledky pro zdraví člověka a strategie prevence., *Prakt Lék*. 2001;81(11):619-23.
 10. Güttes S, Failing K, Neumann K, Kleinstein J, Georgii S, Brunn H. Chlororganic pesticides and polychlorinated biphenyls in breast tissue of women with benign and malignant breast disease. *Arch Environ Contam Toxicol*. 1998 Jul;35(1):140-7.
 11. Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Huang HY, Hoffman SC, Strickland PT, Brock JW, et al. Serum concentrations of organochlorine compounds and the subsequent development of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999 Jun;8(6):525-32.
 12. Kočan A, Petrik J, Jursa S, Chovancová J, Drobná B. Environmental contamination with polychlorinated biphenyls in the area of their former manufacture in Slovakia. *Chemosphere*. 2001 May-Jun;43(4-7):595-600.
 13. Laden F, Ishibe N, Hankinson SE, Wolff MS, Gertig DM, Hunter DJ, et al. Polychlorinated biphenyls, cytochrome P450 1A1, and breast cancer risk in the Nurses' Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002 Dec;11(12):1560-5.
 14. Lucena RA, Allam MF, Costabeber IH, Villarejo ML, Navajas RF. Breast cancer risk factors: PCB congeners. *Eur J Cancer Prev*. 2001 Feb;10(1):117-9.
 15. Pavuk M, Cerhan JR, Lynch CF, Schecter A, Petrik J, Chovancova J, et al. Environmental exposure to PCBs and cancer incidence in eastern Slovakia. *Chemosphere*. 2004 Mar;54(10):1509-20.
 16. Safe SH. Polychlorinated biphenyls (PCBs): environmental impact, biochemical and toxic responses, and implications for risk assessment. *Crit Rev Toxicol*. 1994;24(2):87-149.
 17. Sasco AJ. Cancer and globalization. *Biomed Pharmacother*. 2008 Feb;62(2):110-21.
 18. Trnovec T, Bencko V, Langer P, van den Berg M, Kocan A, Bergman A, et al. Study design, objectives, hypotheses, main findings, health consequences for the population exposed, rationale of future research. *PCBRISK Project Slovakia. Organohalogen Compd*. 2004;66:3573-9.
 19. WHO European Centre for Environment and Health. Levels of PCBs, PCDDs and PCDFs in human milk: second round of WHO-coordinated exposure study. *Environmental health in Europe. Series 3:121*. Bilthoven: Health Organization European Centre for Environment and Health; 1996.
 20. Wolff MS, Zeleniuch-Jacquotte A, Dubin N, Toniolo P. Risk of breast cancer and organochlorine exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000 Mar;9(3):271-7.
 21. Zheng T, Holford TR, Tessari J, Mayne ST, Owens PH, Ward B, et al. Breast cancer risk associated with congeners of polychlorinated biphenyls. *Am J Epidemiol*. 2000 Jul 1;152(1):50-8.

Poděkování

Tato studie navazuje na projekt 5RP „Hodnocení zdravotních rizik nízké dlouhodobé expozice polychlorovaným bifenylym (PCBRisk QLK4-2000-00488)“. Byla umožněna díky pochopení vedení Národního onkologického registru ČR v rámci aktivit projektu CASCADE Network of Excellence NoE FOOD-CT-2004-506319.

Došlo do redakce: 22. 12. 2008

Přijato k tisku: 3. 3. 2009

Prof. MUDr. Vladimír Bencko, DrSc.

Ústav hygieny a epidemiologie 1. LF UK a VFN

Studničkova 7

128 00 Praha 2

E-mail: vladimir.bencko@lf1.cuni.cz