

MOŽNOSTI A OMEZENÍ POUŽITÍ EPIDEMIOLOGICKÝCH DAT PŘI ODHADU MÍRY RIZIKA KARCINOGENITY

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). Pro většinu 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 pracovníci byli profesionálně exponováni koncentracím/dávkám o nejméně jeden, nejrůzněji více řádů vyšším než běžná populace. Po přijetí příslušné legislativy v oblasti ochrany zdraví na pracovištích pak došlo obvykle ke dramatickému snížení především profesionální expozice již prokázaným karcinogenům.

Pokroky v oblasti disciplín, na kterých závisí metody odhadu míry zdravotního rizika expozice, představují slibný předpoklad porozumění vlivu škodlivých faktorů na zdraví lidí. V posledním desetiletí 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 postupy v neinfekční epidemiologii u širokého spektra podezřelých karcinogenů selhaly z důvodů nedostatečného rozsahu souborů vyšetřovaných osob a neadekvátních údajů popisujících míru jejich expozice.

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 %, nanejvýš však do 10 %), a s ní spojené riziko musí být z uvedeného důvodu nejméně 1000 případů a stejný počet kontrol, aby byla naděje identifikovat statisticky významné kauzální souvislosti mezi expozicí a studovanou malignitou (2, 3). Tyto 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. Tyto prospektivní studie bylo možno realizovat 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 metaanalýz.

Z naší perspektivy zemí střední a východní Evropy je významným příkladem těchto studií multicentrická studie zaměřená na rakovinu plic organizovaná IARC/WHO/Lyon/Francie a na ni navazující studie podle identického protokolu zaměřená na malignitu ledvin podporovaná také NCI/Bethesda/USA (3, 4). První z obou studií byla podpořena 4. Rámcovým programem EK a zúčastnily se v ní tři centra z České republiky, dvě centra z Polska a po jednom centru z Maďarska, Rumunska, Ruské federace a Slovenska.

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 expozice karcinogenním faktorům lze odhadovat pouze retrospektivně. Proto se tyto odhady zakládají na informacích týkajících se profese probandů získaných od nich nebo jejich blízkých příbuzných, které 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 ke zlepšení uvedené obtížné situace je opuštění hrubých parametrů expozice typu kuřák/nekuřák, obecně exponovaný/neexponovaný, přesnější 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. Jejich 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. Jako příklad lze uvést studium 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.

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 zvyšuje 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 (9, 10). Prevence, zejména ta primární, a předcházení nemoci totiž patří k hlavním prioritám veřejného zdravotnictví 21. století.

Poděkování:

Tento příspěvek byl vypracován v rámci projektem požadované diseminace zkušeností získaných v rámci aktivit podporovaných NoE CASCADE 6th FP EC FOOD-CT-2004-506319 a Ligon proti rakovině, Praha.

LITERATURA

1. Bencko V. Environmental epidemiology, present chances and challenges for future. Cent Eur J Public Health. 2007 Nov;15 Suppl:6-8.
2. Stayner LT, Boffetta P, Vainio H. Risk assessment of carcinogenic hazards. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, editors. Cancer epidemiology and prevention. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2006. p. 65-9.
3. Brennan P, Hsu CC, Moullan N, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Zaridze D, et al. Effect of cruciferous vegetables on lung cancer in patients stratified by genetic status: a mendelian randomisation approach. Lancet. 2005 Oct 29-Nov 4;366(9496):1558-60.
4. Moore LE, Brennan P, Karami S, Hung RJ, Hsu C, Boffetta P, et al. Glutathione S-transferase polymorphisms, cruciferous vegetable intake and cancer risk in the Central and Eastern European Kidney Cancer Study. Carcinogenesis. 2007 Sep;28(9):1960-4.
5. Thompson SG, Pocock SJ. Can meta-analyses be trusted? Lancet. 1991 Nov 2;338(8775):1127-30.
6. Blettner M, Sauerbrei W, Schlehofer B, Scheuchenpflug T, Friedenreich C. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology. Int J Epidemiol. 1999 Feb;28(1):1-9.
7. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al.; Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. JAMA. 2000 Apr 19;283(15):2008-12.
8. Benke G, Sim M, Forbes A, 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 Jun;26(3):635-42.
9. Bencko V. Use of epidemiological data for cancer risk assessment: approaches, concepts, and issues. Open Epidemiol J. 2011 Jan;4:94-8.
10. Bencko V. Primární prevence nemocí: současná úskalí a šance. Prakt Léč. 2011;91(3):127-30.

Prof. MUDr. Vladimír Bencko, DrSc.

Ústav hygieny a epidemiologie 1. LF UK v Praze