

Nové postupy 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



<https://iarc.fr/>

- **Nepolitická vědecká instituce při Světové zdravotnické organizaci (WHO)**
- **Založena 1965**
- **Poslání:**
koordinovat mezinárodní studie objasňující příčiny, mechanismy vzniku a strategie prevence nádorových onemocnění
(IARC nemá laboratorní ani klinická pracoviště, původní výzkum není prováděn)

Dokumenty IARC

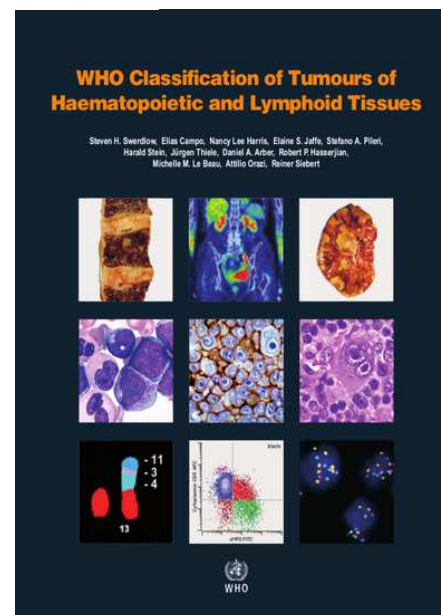
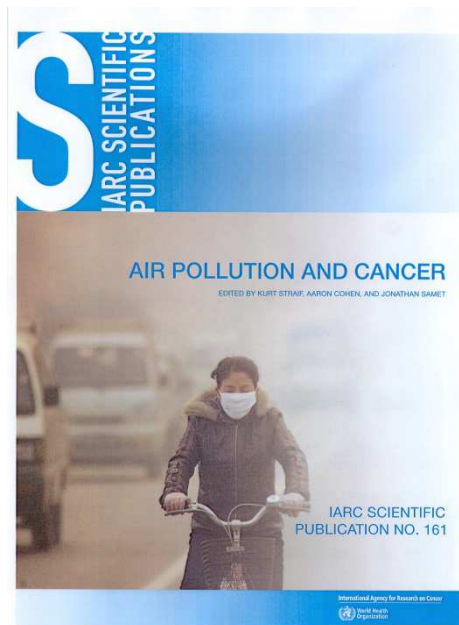
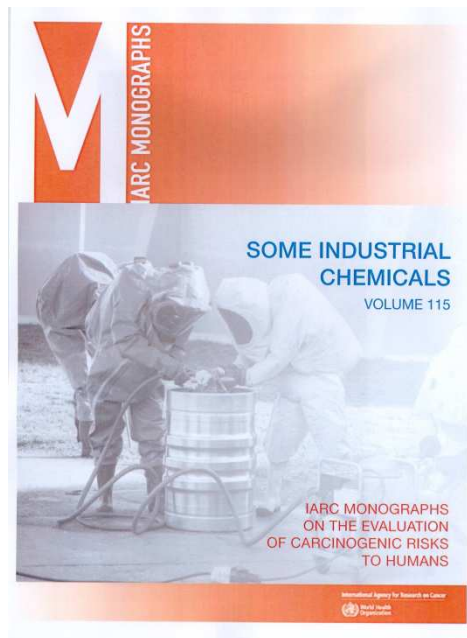
A) Publikační řady

- WHO Classification of Tumours (29)
- **IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks (od r. 2019: Hazards) to Humans (131)**
- IARC Scientific Publications (182)
- IARC Technical Publications (57)
- IARC Monographs Supplements (8)
- IARC Handbook of Cancer Prevention (17)
- IARC Working Group Reports (13)
- IARC Biennial Reports (68)

B) Neperiodické publikace

C) Databáze

D) Časopisecké publikace IARC



IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans

(od r. 2019:.....Carcinogenic **Hazards**...)

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

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

Obsah monografie:

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

nikoliv hodnocení velikosti karcinogenního účinku!

nikoliv hodnocení rizika vzniku rakoviny !

Dosud posouzeno přes 1000 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)

Příklady faktorů zařazených do Skupiny 1

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

Postup přípravy IARC Monographs

Sekretariát IARC + *ad hoc* pracovní skupina nezávislých odborníků

Přípravná etapa před společnou schůzí

- Výběr faktorů pro posuzování (Advisory Group, 1x za 5 let)
- Definitivní výběr faktorů pro příští monografii, nominace členů pracovní skupiny, deklarace o střetu zájmů (6-12 měsíců před společnou schůzí)
- Plošná rešerše literatury (pouze z veřejných zdrojů, průběžně provádí IARC)
- Výběr relevantní literatury, příprava kapitol Monografie, vnitřní recenze (členové pracovní skupiny) (1-6 měsíců před schůzí)

Společná schůze v Lyonu (8-10 dnů)

- Práce ve 4 pracovních podskupinách, kritické posuzování předem připravených kapitol, návrhy společného doporučení
- Plenární schůze celé pracovní skupiny, posuzování výstupů pracovních podskupin, formulace finálního textu a návrh klasifikace hodnoceného faktoru
- Hlasování → definitivní kolektivní rozhodnutí o klasifikaci (kategorie 1, 2A, 2B, 3)

Po společné schůzi

- Publikace informativního článku (ca. 2 str.) v Lancet Oncology (1-2 měsíce)
- Publikace monografie (ca. 100 str.) (1 rok)



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



Součásti IARC Monographs

1. Údaje o expozici
 2. Údaje o rakovině u člověka
 3. Údaje o rakovině u pokusných zvířat
 4. Mechanistické a další významné údaje
- Podklady pro hodnocení karcinogenity u člověka

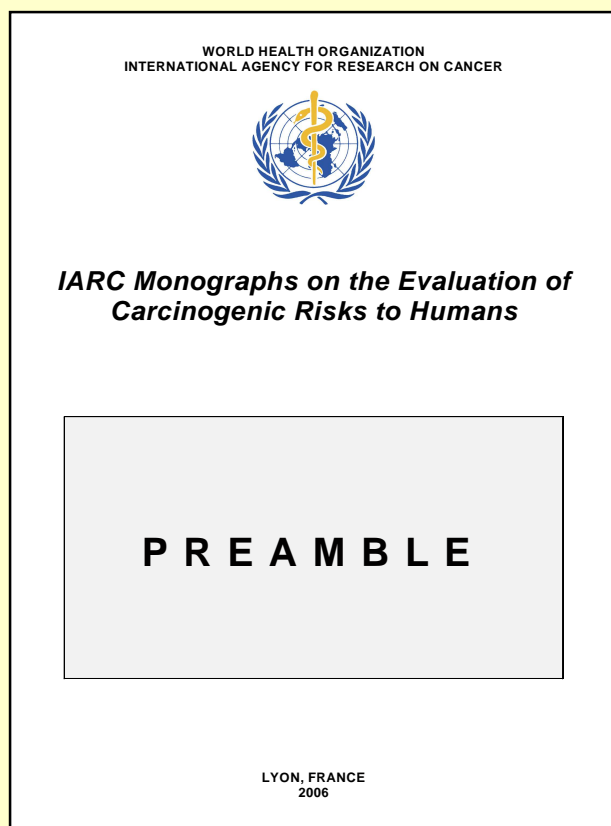
Všechny podklady jsou zpracovány a prezentovány jednotným stylem podle podrobných instrukcí pro autory.

Aktualizovaný postup (2019) pro transparentní zpracování důkazů při posuzování karcinogenity v Monografiích IARC

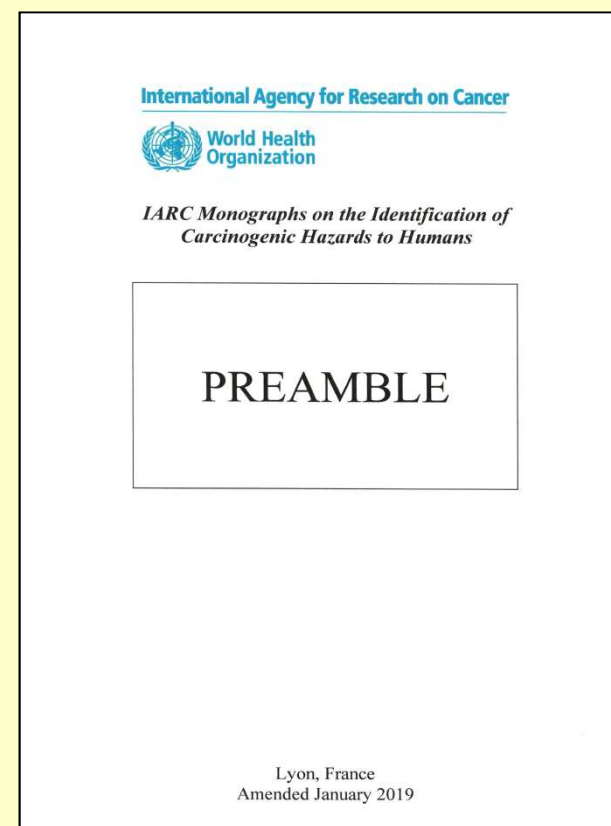
- Přesnější definice zaměření monografií: změna názvu z „carcinogenic risk“ na „carcinogenic hazard“
- Přesněji definované metodiky provádění systematické rešerše
- Přísnější posuzování kvality stěžejních epidemiologických studií včetně použitých metod odhadu expozice
- Větší váha na **mechanistické důkazy** na základě klíčových charakteristik (posun z pomocného kritéria na rovnocenné kritérium)
- Přesnější vymezení významu jednotlivých hodnotících kritérií
- Klasifikace hodnocených faktorů do čtyř kategorií (1, 2A, 2B, 3) namísto dřívějších pěti (1, 2A, 2B, 3, 4)

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



2019
→



Hodnocení síly důkazu, že posuzovaný faktor je karcinogenní



Hodnocení výskytu rakoviny u člověka

Dostatečný důkaz	Příčinná souvislost mezi expozicí a vznikem rakoviny byla prokázána. Náhodu, předpojatost a rušivé faktory lze vyloučit s dostatečnou mírou spolehlivosti.
Omezený důkaz	Pozitivní asociace mezi expozicí a vznikem rakoviny byla prokázána. Příčinnou souvislost lze považovat za věrohodnou, ale náhodu, předpojatost nebo rušivé faktory nelze vyloučit.
Nedostatečný důkaz	Údaje pro člověka buď zcela chybí, nebo se příčinnou souvislost ani pozitivní asociaci mezi expozicí a vznikem rakoviny nepodařilo prokázat (nedostatečná kvalita dat nebo nekonsistentní výsledky).
Prokázaná absence	Hodnocení nemá absolutní platnost, platí vždy jen pro dané typy nádorů a definované podmínky.

Hodnocení výskytu rakoviny u pokusných zvířat

Dostatečný důkaz

Příčinná souvislost mezi expozicí a vznikem rakoviny byla prokázána: a) u 2 nebo více zvířecích druhů, nebo b) ve 2 nebo více nezávislých studiích na jednom druhu, nebo c) u obou pohlaví jednoho druhu, nebo d) (výjimečně) v jediné studii s malignitami neobvyklými z hlediska jejich incidence, místa výskytu, typu nádoru, nebo věku nositele.

Omezený důkaz

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

Nedostatečný důkaz

Nelze učinit žádný závěr o karcinogenním účinku (absence nebo nedostatečná kvalita dat nebo nekonzistentní výsledky)

Prokázaná absence

Hodnocení nemá absolutní platnost, platí vždy jen pro dané typy nádorů a definované podmínky

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

Mechanistické důkazy

Dostatečný důkaz

Výsledky z několika různých experimentálních systémů (hlavně živých savců) jsou konsistentní. Omezení klíčových mechanistických procesů vede k omezení rozvoje nádorového onemocnění.

Omezený důkaz

Data naznačují karcinogenní účinek, ale (např.) malý počet nebo rozsah experimentů, nevysvětlené nekonsistence výsledků podobných studií nebo studií s různými klíčovými charakteristikami nebo na různých experimentálních systémech

Nedostatečný důkaz

Nelze učinit žádný závěr o karcinogenním účinku (absence nebo nedostatečná kvalita dat nebo negativní výsledky nebo nekonsistentní výsledky)

Hodnota mechanistických důkazů:

člověk *in vivo* > lidské buňky nebo tkáně *in vitro* > pokusná zvířata (savci) *in vivo*
> zvířecí buňky nebo tkáně *in vitro* > ostatní experimentální systémy

Princip hodnocení do r. 2019

		DŮKAZ U POKUSNÝCH ZVÍŘAT			
		<i>Dostatečný</i>	<i>Omezený</i>	<i>Nedostatečný</i>	<i>Prokázaná absence</i>
<i>Dostatečný</i>		Skupina 1 (karcinogenní pro člověka)			
<i>Omezený</i>		Skupina 2A (pravděpodobně karcinogenní)	Skupina 2B (možná karcinogenní) (vyjímečně Skupina 2A)		
	DŮKAZ U ČLOVĚKA				
<i>Nedostatečný</i>		Skupina 2B (možná karcinogenní)	Skupina 3 (nehodnotitelné)		
<i>Prokázaná absence</i>					Skupina 4

Princip hodnocení do r. 2019: 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 (vyjimečně skupina 2A)		
DŮKAZ U ČLOVĚKA	↑1 <u>silný důkaz u exponovaných lidí</u> ↑2A <u>silný důkaz, že mechanismus se uplatňuje i u člověka</u> Skupina 2B	↑2A patří k mechanistické třídě ↑2B <u>podpůrný důkaz z mechanistických a dalších údajů</u> Skupina 3	↑2A patří k mechanistické třídě ↑2B <u>silný důkaz z mechanistických a dalších údajů</u> Skupina 3	Skupina 3
	↓3 <u>silný důkaz, že mechanismus se neuplatňuje u člověka</u>	Skupina 3		↓4 <u>soustavně a silně podpořeno četnými mechanistickými a dalšími údaji</u>
<i>Prokázaná absence</i>	Skupina 3			Skupina 4

Důkaz u člověka	Důkaz u exp. zvířat	Mechanistický důkaz	Klasifikace
Dostatečný	Není nutný	Není nutný	Karcinogenní pro člověka (Skupina 1)
Omezený nebo nedostatečný	Dostatečný	Silný (exp. člověk)	
Omezený	Dostatečný	Silný, omezený nebo nedostatečný	Pravděpodobně karcinogenní pro člověka (Skupina 2A)
Omezený	Méně než dostatečný	Silný	
Nedostatečný	Dostatečný	Silný (lidské buňky nebo tkáně)	
Omezený nebo nedostatečný	Není nutný	Silný (mechanistická třída)	Možná karcinogenní pro člověka (Skupina 2B)
Omezený	Méně než dostatečný	Omezený nebo nedostatečný	
Nedostatečný	Dostatečný	Silný, omezený nebo nedostatečný	
Nedostatečný	Méně než dostatečný	Silný	Nezařazeno
Omezený	Dostatečný	Silný (neuplatňuje se u člověka)	
Nedostatečný	Dostatečný	Silný (neuplatňuje se u člověka)	
Všechny ostatní situace nezařazené výše			

Příklady, kde mechanistické údaje změnilly klasifikaci karcinogenu

Ethylenoxid

- omezený důkaz u člověka
- dostatečný důkaz u zvířat

Regulární 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 α_2 -globulinu, tedy nikoli reakcí s DNA) se neuplatňuje u člověka*

Proto: *klasifikace do skupiny 3*