

System monitorování zdravotního stavu obyvatelstva
ve vztahu k životnímu prostředí

Subsystém 7

Registr profesionálních expozic karcinogenům
REGEX

Odborná zpráva za rok 2006

Státní zdravotní ústav, Praha
Září 2007

O b s a h:

Stav databáze REGEX ke konci r. 2004	3
Porovnání incidence zhoubných novotvarů u profesionálně exponované populace s incidencí zhoubných novotvarů v normální české populaci.	5
Identifikace rizikových faktorů výskytu zhoubných novotvarů na základě porovnání subjektů uvnitř kohorty profesionálně exponované karcinogenům.	11
Souhrn	18

Řešitelské rasoviště: Státní zdravotní ústav Praha, Centrum pracovního lékařství
Ředitel ústavu: MUDr. Jaroslav Volf, Ph.D.
Ředitelka Ústředí monitoringu: MUDr. Růžena Kubínová
Garant subsystému: MUDr. Jaroslav Baumruk

Zpracoval: MUDr. Zdeněk Šmerhovský, Ph.D.
MUDr. Karel Landa, CSc.
MUDr. Jarmila Vavřinová
Mgr. Adéla Pokorná

Stav databáze REGEX ke konci r. 2004.

Do 31. 12. 2004 bylo v databázi REGEX evidováno celkem 5 499 osob profesionálně exponovaných karcinogenním látkám. Příspěvky jednotlivých krajů se početně liší vzhledem k rozdílnému zastoupení jednotlivých odvětví průmyslu a služeb v rámci republiky, a také v souvislosti s postupným zařazováním jednotlivých krajů do systému. Nejvíce osob bylo ke konci roku 2004 evidováno v Ostravě (1 221 osob), dále v Ústí nad Labem (815 osob), v Českých Budějovicích (657 osob), ve Zlíně (486 osob), v Praze (427 osob), v Plzni (393 osob), v Jihlavě (363 osob) a v Pardubicích (262 osob), dále v Karlových Varech (191 osob), v Hradci Králové (187 osob), v Kolíně (203 osob), v Olomouci (199 osob) a v Liberci (100 osob).

Z celkového počtu 5 499 osob bylo 4 látkám exponováno 76 osob, přičemž nejvýznamnější kombinace látek v této skupině byly epichlorhydrin s tetrachlorethylenem, tetrachlormethanem a hexachlorbenzenem (61 osob) a aflatoxiny s ochratoxinem A, dichlormethanem a chloroformem (8 osob). Třem látkám bylo exponováno 137 osob. Nejvýznamnější kombinace 3 látek byly: epichlorhydrin se styrénem a formaldehydem (102 osob) a tetrachlormetan s tetrachlorethylenem a hexachlorbenzenem (22 osob). Dvěma látkám nebo procesům bylo exponováno celkem 498 osob. Jedná se zejména o kombinaci cytostatik s ionizujícím zářením (168 osob), epichlorhydrinu se styrénem (99 osob), benzo-a-pyrenu s benzenem (56 osob), formaldehydu s ionizujícím zářením (48 osob), formaldehydu s etylénoxidem (28 osob). Celkový počet osob exponovaných jednomu karcinogennímu faktoru činí 3854. Počty osob exponovaných jednomu faktoru jsou přehledně uvedeny v následující tabulce č. 1, seřazeny jsou sestupně podle počtu exponovaných osob.

Tab. č. 1: Počet exponovaných osob podle karcinogenního agens.

Látka, karcinogenní faktor	počet osob	Látka, karcinogenní faktor	počet osob
Cytostatika	1640	Beta-naftylamin	154
Benzen	781	Benzo-a-pyren	130
Slévárny železa a oceli	532	Dřevěný prach (tvrdých dřev)	129
Formaldehyd	301	Styrén	87
Koksárenství	291	Sloučeniny chrómu	86
Zplyňování uhlí	214	Vinylchlorid	67
Epichlorhydrin	194	Etylénoxid (Oxiran)	64
Kadmium a sloučeniny Cd	188	Azbest	59
Ionizující záření	178		

U všech osob je uveden začátek aktuální expozice a eviduje se délka expozice (v měsících) v jednotlivých letech sledování. U 387 osob byla zjištěna a zaevidována expozice karcinogenním látkám i v dřívějším zaměstnání před registrací v systému REGEX.

V systému jsou zahrnuty i další důležité informace týkající se profesionální expozice karcinogenním látkám. Z expozičních cest je nejčastější expozice inhalační (4 152), dále

kombinace inhalační a dermální (3 774). Dále je evidováno, zda se jedná o expozici trvalou nebo o expozici v cyklech, případně expozici nepravidelnou nebo pouze po určitou část roku. Evidována je i případná souběžná expozice jiným, např. kokancerogenním látkám či faktorům.

Evidovány jsou i údaje o provedených zdravotních prohlídkách včetně doplňujících informací o datu příští prohlídky. Celkem je v systému zaznamenáno 7 633 údajů o zdravotních prohlídkách, týkajících se 1 280 osob. Z anamnestických údajů jsou evidovány pouze informace týkající se kouření. U 1 120 osob údaje o kouření chybí. V systému je zaevidováno 1 521 kuřáků, 288 exkuřáků a 2 007 nekuřáků.

Součástí databáze jsou i údaje o biomarkerech expozice (1 275 údajů), o provedených cytogenetických vyšetřeních (4 183 údajů) a o výsledcích měření koncentrace sledovaných látek v ovzduší na pracovišti (19 126 údajů).

V průběhu sledování ukončilo expozici 608 osob.

Porovnání incidence zhoubných novotvarů v profesionálně exponované populaci s incidencí zhoubných novotvarů v normální české populaci za období 1998-2004

Metodika

Studovaná populace

Studie porovnávající incidenci zhoubných novotvarů u profesionálně exponované populace je založena na subjektech sledovaných v rámci projektu REGEX v letech 1998 – 2004. Po kontrole správnosti dat a odstranění zjevných chyb byla připravena databáze zahrnující celkem 5 372 osob, z toho 2 901 (54%) mužů a 2 471 (46%) žen (K 31.12. 2004 bylo v rámci REGEXU evidováno celkem 5 499 osob, viz „Stav databáze REGEX ke konci r. 2004“. Navíc jsou v této části studie zahrnuty i subjekty z 1. čtvrtletí následujícího roku). Databáze těchto subjektů, zahrnující informace o počátku profesionální expozice, karcinogenních agens, kuřáckých návycích, průmyslových odvětvích a hlásicích obdobích byla postoupena Ústavu pro zdravotnické informace a statistiku České republiky. ÚZIS doplnil ke každému subjektu informaci o eventuálním výskytu zhoubných novotvarů, datu diagnózy zhoubného novotvaru, kódu příslušné diagnózy a datu úmrtí a příčině úmrtí pokud sledované subjekty již zemřely. Příslušná data o incidenci zhoubných novotvarů a úmrtnosti na zhoubné novotvary pocházejí z Národního onkologického registru (NOR), data o úmrtnosti na ostatní diagnózy z Českého statistického úřadu ČSÚ). Zhoubné novotvary byly diagnostikovány v celkem 197 případech, z nichž 35 skončilo smrtí.

Pro další zpracování dat, resp. zařazení subjektů do studie je rozhodující okamžik, kdy jednotlivé osoby vstoupily poprvé do expozice. Pokud např. osoba poprvé registrovaná v r. 2004 zahájila práci, při které byla exponována karcinogenům, před rokem 1998, pak taková osoba přispívala do studie v celém sledovaném období počínaje rokem 1998 a konče rokem 2004. Okamžik, kdy byly jednotlivé osoby do REGEXu zavedeny není pro způsob, jakým byla data analyzována rozhodující. Sledování osudů jednotlivých subjektů bylo ukončeno buď v okamžiku výskytu studované události v období 1998 – 2004 nebo okamžiku jejich smrti na jakoukoliv příčinu. Studovanými událostmi byl buď výskyt incidentního případu zhoubného novotvaru nebo úmrtí na zhoubný novotvar. Vzhledem k rozsahu publikovaných údajů o incidenci zhoubných novotvarů v české populaci a úmrtnosti na zhoubné novotvary končí studie právě rokem 2004, kdy tyto statistiky končí.

Celkem tak mohla být sledována incidence a úmrtnost na zhoubné novotvary u 3 528 subjektů exponovaných karcinogenům ještě před r. 1998, 3 794 subjektů exponovaných před r. 1999, 4 029 subjektů exponovaných před r. 2000, 4 276 subjektů exponovaných před r. 2001, 4 524 subjektů exponovaných před r. 2002, 4 816 subjektů exponovaných před r. 2003 a 4 999 subjektů exponovaných před r. 2004. Celkový osoborok, kterým sledované subjekty přispěly k délce sledování je tedy 29 966 osoboroků pokud šlo o výskyt zhoubných novotvarů a 30 534 osoboroků, pokud šlo o úmrtnost na zhoubné novotvary. V této skupině osob se v letech 1998 – 2004 vyskytlo celkem 102 zhoubných novotvarů, na které ve sledovaném období zemřelo 30 osob. (95 případů výskytu zhoubného novotvaru nebylo do souboru

zařazeno buď z toho důvodu, že se vyskytly mimo sledované období nebo z důvodu vzájemného konfliktu dat.) Vzhledem k tomu, že struktura tohoto souboru do značné míry kopíruje strukturu popsanou v předcházející části, podrobnější deskriptivní údaje již dále neuvádíme.

Statistická analýza

Předmětem analýzy bylo porovnání morbidity a mortality na zhoubné novotvary celé studované kohorty, jednotlivých profesních skupin a skupin definovaných na základě expozice jednotlivým karcinogenním agens s morbiditou a mortalitou na zhoubné novotvary v celé české populaci, která je v tomto případě považována za nejvhodnější standard. Pomocí incidencí studovaných událostí (výskyt případu zhoubného novotvaru nebo úmrtí na zhoubný novotvar) specifických pro jednotlivé věkové skupiny, pohlaví a kalendářní roky byly vyčísleny očekávané incidence studovaných jevů v kohortě, resp. v jejich podskupinách. Pomocí standardizovaného indexu morbidity či mortality (SMR) pak byl porovnáván výskyt skutečně pozorovaných studovaných událostí s jejich četností očekávanou na základě incidencí v celé české populaci. Pomocí metody nepřímé standardizace tak byl kontrolován efekt rozdílné distribuce věku, pohlaví a kalendářního období, kdy ke studované události došlo, na výskyt porovnávaných jevů ve studované a standardní skupině. Pro každou hodnotu SMR byl zkonstruován 95% interval statistické spolehlivosti a vypočtena hladina statistické významnosti. Výpočty jsou provedeny ve dvou variantách. První varianta je založena na celkovém výskytu zhoubných novotvarů včetně případů carcinoma in situ, druhá varianta je zpracovaná pro stejné spektrum diagnóz s výjimkou diagnózy „jiný zhoubný novotvar kůže“ (MKN-10 kód C44).

Vzhledem k obvyklé přítomnosti dilučního bias a fenoménu zdravého dělníka v tomto typu pracovnílékařských studií se však za výsledek indikující asociaci mezi expozicí a vyšší incidencí zhoubných novotvarů považují taková pozorování, kde $SMR > 1$.

Výsledky

Ve snaze udržet přehlednost zprávy a přijatelnost jejího rozsahu uvádíme pouze nálezy za celé sledované období. Incidence zhoubných novotvarů pozorovaná v období let 1998 – 2004 je nižší, než by byla očekávaná incidence na základě zkušenosti celé české populace. $SMR_{celkem} = 0,81$, 95% CI = (0,66; 0,98), resp. $SMR_{bez\ C44} = 0,94$, 95% CI = (0,77; 1,14), pokud do výpočtu nezahrneme diagnózu C44. Pokud se hodnotila úmrtnost na zhoubné novotvary, pak byl pozorován $SMR_{celkem} = 0,62$, 95% CI = (0,43; 0,87). Vzhledem k výsledku celkové úmrtnosti, který je založen na relativně malém počtu 30 případů se v analýze úmrtnosti dále nepokračovalo a pozornost se soustředila výhradně na incidenci zhoubných novotvarů.

Pokud byly předmětem porovnání jednotlivé profesní skupiny definované podle průmyslových odvětví či typu činností, pak standardizovaný index nemocnosti na zhoubné novotvary SMR byl větší než 1 v následujících případech:

Dřevovýroba	$SMR_{celkem} = 1,07$, 95% CI = (0,10; 5,01), $p = 0,79$, $SMR_{bez\ C44} = 1,25$, 95% CI = (0,11; 5,83), $p = 0,67$, (433 osoboroků, 1 případ).
Laboratorní personál	$SMR_{celkem} = 1,56$, 95% CI = (0,31; 5,01), $p = 0,46$, $SMR_{bez\ C44} = 1,92$, 95% CI = (0,38; 6,16), $p = 0,32$, (716 osoboroků, 4 případy).
Stavebnictví	$SMR_{celkem} = 0,44$, 95% CI = (0,09; 1,42), $p = 0,213$,

	SMR _{bez C44} = 0,52, 95% CI = (0,10; 1,68), p = 0,351, (213 osoboroků, 2 případy).
Strojírenství	SMR _{celkem} = 1,09, 95% CI = (0,54; 1,98), p = 0,46, SMR _{bez C44} = 1,28, 95% CI = (0,63; 2,34), p = 0,49, (1964 osoboroků, 9 případů).
Zdravotnictví	SMR _{celkem} = 0,96, 95% CI = (0,71; 1,28), p = 0,81, SMR _{bez C44} = 1,07, 95% CI = (0,78; 1,43), p = 0,64, (11 400 osoboroků, 44 případů).

V ostatních případech byla hodnota SMR menší než 1:

Hutnictví železa a oceli	SMR _{celkem} = 0,77, 95% CI = (0,49; 1,15), SMR _{bez C44} = 0,93, 95% CI = (0,59; 1,39), p = 0,793, (2 951 osoboroků, 15 případů).
Chemický průmysl	SMR _{celkem} = 0,66, 95% CI = (0,43; 0,97), p = 0,034, SMR _{bez C44} = 0,78, 95% CI = (0,51; 1,56), p = 0,836, (8 861 osoboroků, 23 případů).
Koksárenství	SMR _{celkem} = 0,30, 95% CI = (0,06; 0,75), p = 0,038 SMR _{bez C44} = 0,35, 95% CI = (0,07; 1,13), p = 0,087 (1 973 osoboroků, 2 případy).
Zplyňování uhlí	SMR _{celkem} = 0,44, 95% CI = (0,09; 1,42), p = 0,213, SMR _{bez C44} = 0,52, 95% CI = (0,10; 1,68), p = 0,351, (1 108 osoboroků, 2 případy).

Při porovnání standardizované nemocnosti na zhoubné novotvary ve skupinách definovaných podle jednotlivých karcinogenních agens (rozdělení podle agens 1 v databázi REGEX) s celou českou populací byl SMR větší než jedna pozorován v případě:

Azbest	SMR _{celkem} = 1,57, 95% CI = (0,51; 3,66), p = 0,37, SMR _{bez C44} = 1,87, 95% CI = (0,63; 4,44), p = 0,22, (308 osoboroků, 4 případy).
Beta-naftylamin	SMR _{celkem} = 1,25, 95% CI = (0,59; 2,37), p = 0,49, SMR _{bez C44} = 1,50, 95% CI = (0,71; 2,84), p = 0,25, (1 211 osoboroků, 8 případů).
Cytostatika	SMR _{celkem} = 1,08, 95% CI = (0,78; 1,47), p = 0,60, SMR _{bez C44} = 1,20, 95% CI = (0,85; 1,64), p = 0,28, (8 440 osoboroků, 38 případů).
Dřevěný prach (tvrdých dřev)	SMR _{celkem} = 1,07, 95% CI = (0,10; 5,01), p = 0,79, SMR _{bez C44} = 1,25, 95% CI = (0,11; 5,83), p = 0,67, (433 osoboroků, 1 případ).
Ionizující záření	SMR _{celkem} = 1,11, 95% CI = (0,37; 2,64), p = 0,77, SMR _{bez C44} = 1,32, 95% CI = (0,44; 3,13), p = 0,53, (972 osoboroků, 4 případy).
Nikl a jeho sloučeniny	SMR _{celkem} = 1,71, 95% CI = (0,15; 7,90), p = 0,48, SMR _{bez C44} = 1,98, 95% CI = (0,18; 9,14), p = 0,40, (139 osoboroků, 1 případ).

Tetrachlormetan	$SMR_{celkem} = 3,93$, 95% CI = (0,36; 18,65), $p = 0,17$, $SMR_{bez\ C44} = 4,66$, 95% CI = (0,43; 22,20), $p = 0,14$, (75 osoboroků, 1 případ).
Zpracování ropy	$SMR_{celkem} = 1,25$, 95% CI = (0,11; 5,83), $p = 0,67$, $SMR_{bez\ C44} = 1,47$, 95% CI = (0,13; 6,86), $p = 0,56$, (185 osoboroků, 1 případ).
V ostatních expozičních skupinách byl standardizovaný index morbidity menší než 1:	
Benzen	$SMR_{celkem} = 0,79$, 95% CI = (0,44; 1,32), $p = 0,40$, $SMR_{bez\ C44} = 0,94$, 95% CI = (0,53; 0,56), $p = 0,85$, (4718 osoboroků, 13 případů).
Benzo(a)pyren	$SMR_{celkem} = 0,50$, 95% CI = (0,05; 2,32), $p = 0,52$, $SMR_{bez\ C44} = 0,59$, 95% CI = (0,05; 2,76), $p = 0,67$, (786 osoboroků, 1 případ).
Epichlorhydrin	$SMR_{celkem} = 0,36$, 95% CI = (0,07; 1,15), $p = 0,09$, $SMR_{bez\ C44} = 0,43$, 95% CI = (0,09; 1,37), $p = 0,19$, (1 296 osoboroků, 2 případy).
Etylenoxid	$SMR_{celkem} = 0,82$, 95% CI = (0,07; 3,82), $p = 0,98$, $SMR_{bez\ C44} = 0,95$, 95% CI = (0,09; 4,44), $p = 0,89$, (354 osoboroků, 1 případ).
Formaldehyd	$SMR_{celkem} = 0,56$, 95% CI = (0,19; 1,34), $p = 0,23$, $SMR_{bez\ C44} = 0,66$, 95% CI = (0,22; 1,57), $p = 0,41$, (1837 osoboroků, 4 případy).
Gumárenství	$SMR_{celkem} = 0$, 95% CI = (0; 9,48), $p = 0,95$, $SMR_{bez\ C44} = 0$, 95% CI = (0; 11,20), $p = 0,97$, (91 osoboroků, 0 případů).
Chrom IV a jeho sloučeniny	$SMR_{celkem} = 0$, 95% CI = (0; 3,20), $p = 0,42$, $SMR_{bez\ C44} = 0$, 95% CI = (0; 3,79), $p = 0,51$, (261 osoboroků, 0 případů).
Kadmium	$SMR_{celkem} = 0,82$, 95% CI = (0,23; 2,18), $p = 0,79$, $SMR_{bez\ C44} = 0,95$, 95% CI = (0,26; 2,55), $p = 0,98$, (1 028 osoboroků, 3 případy).
Koksárenství	$SMR_{celkem} = 0,30$, 95% CI = (0,06; 0,95), $p = 0,04$, $SMR_{bez\ C44} = 0,35$, 95% CI = (0,07; 1,13), $p = 0,09$, (1 967 osoboroků, 2 případy).
PAU – saze, dehet apod.	$SMR_{celkem} = 0$, 95% CI = (0; 9,48), $p = 0,96$, $SMR_{bez\ C44} = 0$, 95% CI = (0; 11,20), $p = 0,97$, (69 osoboroků, 0 případů).
PCB	$SMR_{celkem} = 0$, 95% CI = (0; 35,20), $p = 0,58$, $SMR_{bez\ C44} = 0$, 95% CI = (0; 41,01), $p = 0,55$, (37 osoboroků, 0 případů).
Slévárny železa a oceli	$SMR_{celkem} = 0,71$, 95% CI = (0,41; 1,16), $p = 0,19$, $SMR_{bez\ C44} = 0,86$, 95% CI = (0,49; 1,40), $p = 0,59$, (2 948 osoboroků, 14 případů).
Styrén	$SMR_{celkem} = 0$, 95% CI = (0; 1,91), $p = 0,21$, $SMR_{bez\ C44} = 0$, 95% CI = (0; 2,24), $p = 0,27$,

	(450 osoboroků, 0 případů).
Tetrachloretylen	SMR _{celkem} = 0, SMR _{bez C44} = 0, (11 osoboroků, 0 případů).
Trichloretylen	SMR _{celkem} = 0, 95% CI = (0; 6,84), p = 0,80, SMR _{bez C44} = 0, 95% CI = (0; 7,95), p = 0,87, (192 osoboroků, 0 případů).
Vinylchlorid	SMR _{celkem} = 0,30, 95% CI = (0,03; 1,40), p = 0,166, SMR _{bez C44} = 0,36, 95% CI = (0,03; 1,68), p = 0,27, (446 osoboroků, 1 případ).
Zplyňování uhlí	SMR _{celkem} = 0,39, 95% CI = (0,08; 1,26), p = 0,14, SMR _{bez C44} = 0,47, 95% CI = (0,09; 1,49), p = 0,25, (1 220 osoboroků, 2 případy).

Jednou z ambicí projektu REGEX je také hodnotit interaktivní účinky jednotlivých karcinogenů. Vzhledem k malému počtu případů sice podobné hypotézy ještě statisticky testovat nelze, ale určitou informaci o zdravotních dopadech může poskytnout i analýza, kdy se hodnotí rozdíly v incidenci zhoubných novotvarů ve skupinách definovaných na základě počtu látek, kterým jsou exponovány jednotlivé subjekty v průběhu profesionální expozice současně. (Samotné složení „směsi“ karcinogenních agens se nebralo v úvahu). Výsledky této části analýzy jsou následující:

Standardizovaný index morbidity SMR < 1 byl pozorován v případě expozici jednou nebo dvěma karcinogenním agens. V případě současné expozice třem nebo čtyřem agens byla pozorována pozitivní asociace s výskytem zhoubných novotvarů.

Expozice jednomu agens	SMR _{celkem} = 0,84, 95% CI = (0,68; 1,03), p = 0,09, SMR _{bez C44} = 0,97, 95% CI = (0,79; 1,19), p = 0,80, (25 465 osoboroků, 91 případ).
Expozice dvěma agens	SMR _{celkem} = 0,49, 95% CI = (0,22; 0,96), p = 0,04, SMR _{bez C44} = 0,58, 95% CI = (0,26; 1,13), p = 0,12, (3 751 osoboroků, 7 případů).
Expozice třem agens	SMR _{celkem} = 1,65, 95% CI = (0,33; 5,30), p = 0,42, SMR _{bez C44} = 1,96, 95% CI = (0,39; 6,26), p = 0,31, (258 osoboroků, 2 případy).
Expozice čtyřem agens	SMR _{celkem} = 0,89, 95% CI = (0,18; 2,84), p = 0,96, SMR _{bez C44} = 1,06, 95% CI = (0,21; 3,42), p = 0,83, (492 osoboroků, 2 případy).

Diskuze

Způsob, kterým byla vedena analýza byl zvolen tak, aby byl maximálně konzervativní, tj. byl veden snahou vyvarovat se úskalí nadhodnocení síly možných asociací mezi profesionální expozicí karcinogenům a výskytem zhoubných novotvarů. V důsledku této analytické strategie, selekčních kritérií a řadě logických chyb v datech se tak do konečného epidemiologického skrutinia nekvalifikoval značný počet identifikovaných zhoubných novotvarů a některá úmrtí na novotvary. To je také jednou z příčin, proč jsou dosavadní

výsledky ze statistického hlediska málo stabilní. Až na výjimky je výpočet SMR pro jednotlivé skupiny založen na výskytech hodnocených událostí vyčíslených v jednotkách, výjimečně v několika desítkách. Proto byl učiněn pokus vytvořit, z hlediska interpretace stále ještě smysluplné, skupiny definované podle průmyslových odvětví. Ani tato agregace dat však není dostatečná k tomu, aby poskytla statisticky stabilní počty případů. Nestabilitu výsledků pak přesvědčivě dokazuje skutečnost, že stačí zařazení či vyloučení diagnózy C44 do analýzy a výsledek nabývá či ztrácí na statistické významnosti.

Vzhledem k tomu, že typickým a obtížně řešitelným problémem tohoto druhu pracovně-lékařských studií je fenomén zdravého dělníka (healthy worker effect) a diluční bias, někteří epidemiologové doporučují věnovat pozornost všem výsledkům, kdy je možné ostatní druhy bias vyloučit a kdy se velikost SMR pohybuje blízko hodnoty 1 nebo je větší. Domníváme se, že tento pohled na věc je relevantní, ale pouze tam, kde jsou výsledky založeny alespoň na desítkách pozorovaných případů. V skupinách, kdy je výskyt zhoubných novotvarů založen jen na jednotkových číslech se může velmi snadno stát, že konkrétní diagnózy nemají kauzální vztah k dané expozici. Např. ve skupině dřevovýroba se vyskytl jeden zhoubný novotvar, konkrétně karcinom prostaty, který s velkou pravděpodobností nemá kauzální vztah k expozici prachu z tvrdých dřev. Pozorované SMR je v této skupině větší než 1, ale vyřazením tohoto jediného případu se výsledek změní na nulu.

Z těchto důvodů považujeme za významné především zjištění, že práce ve zdravotnictví a nebo expozice cytostatikům je spojena s vyšším rizikem výskytu zhoubných novotvarů. Ve skupině zdravotníků byl pozorován $SMR_{celkem} = 0,96$ a $SMR_{bez\ C44} = 1,07$, ve skupině osob exponovaných cytostatikům pak $SMR_{celkem} = 1,08$ a $SMR_{bez\ C44} = 1,20$. Navíc jsou tato pozorování vzájemně velmi konzistentní.

Porovnání incidence zhoubných novotvarů v jednotlivých profesionálně exponovaných skupinách sledovaných v rámci projektu REGEX

Úvod

Předcházející analýza je založená na porovnání morbidit a mortality na zhoubné novotvary mezi kohortou profesionálně exponovanou karcinogenům a externí kontrolní skupinou představovanou celou českou (standardní) populací. Slabinou tohoto typu analýzy je náročnost na počet pozorovaných případů, resp. omezený statistický výkon studie. Logickou alternativou k předcházejícímu typu analýzy je analýza využívající interní kontrolní skupinu, skládající se obvykle z neexponovaných subjektů. Výhodou interní srovnávací skupiny je obvykle detailní znalost subjektů, která dovoluje kontrolovat větší spektrum confounderů a aplikaci efektivnějších statistických analytických nástrojů. V rámci systému REGEX se ale sledují pouze exponované subjekty, takže neexponovaná interní skupina chybí. Přesto se však o analýzu opřenou o interní porovnávací skupinu pokusit můžeme. Předpokládáme přitom, že jednotlivé skupiny, definované např. podle expozice jednotlivým karcinogenním agens se od sebe dostatečně liší, pokud jde o velikost rizika vzniku zhoubného novotvaru. Tato úvaha se opírá o prostý fakt, že karcinogenní potence jednotlivých látek se významně liší. Navíc, je typickým problémem tohoto typu studií i tzv. diluční bias, kdy se do kohorty dostávají kromě skutečně exponovaných i subjekty exponované pouze minimálně či jen „teoreticky“, které nejsou reálně ve vyšším riziku vzniku zhoubného novotvaru než členové neexponované normální populace. Tento předpoklad tedy dovoluje porovnávat vzájemně velikost rizika výskytu zhoubných novotvarů mezi jednotlivými skupinami, tvořícími kohortu sledovanou v rámci systému REGEX. Realnost tohoto pozorování potvrzují i dosavadní výsledky diskutované v předchozí části textu.

Metodika

Studovaná populace

Studie porovnávající incidenci zhoubných novotvarů mezi jednotlivými profesionálně exponovanými skupinami je založena na všech subjektech registrovaných v rámci projektu REGEX od jeho počátku až do 1. čtvrtletí r. 2005. Podmínkou pro zařazení do studie bylo, že k výskytu zhoubného novotvaru došlo před rokem či maximálně v tom roce, kdy došlo k první profesionální expozici danému karcinogennímu agens. Celkem bylo do studie zařazeno 5 335 osob, z toho 2 886 (54%) mužů a 2 449 (46%) žen. Průměrný věk kohorty byl 45,7 roku (S.D.= 11,3 roku). Rozsah sbíraných informací a způsob ověření diagnózy a status vitalis jsou popsány v předcházejícím textu.

Statistická analýza

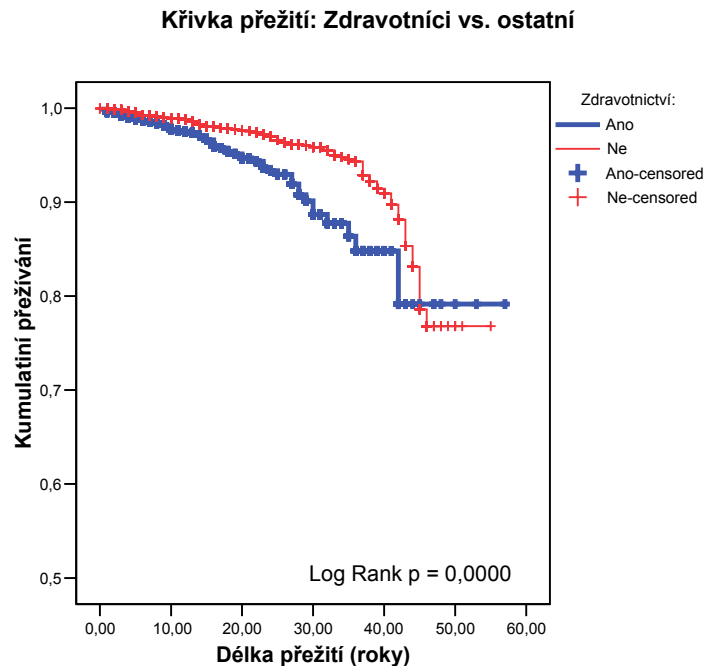
K vlastnímu rozboru dat byla použita Kaplan-Meierova analýza přežití a Coxova regrese. Statistické rozdíly mezi plochami pod Kaplan-Meierovými křivkami přežití byly hodnoceny pomocí Log Rank testu. Pro statistické modelování pomocí Coxovy regrese byla použita

dopředná metoda nastavená na $p = 0,15$ pro vstup proměnné do modelu a $p = 0,15$ pro vyloučení proměnné z modelu.

Výsledky

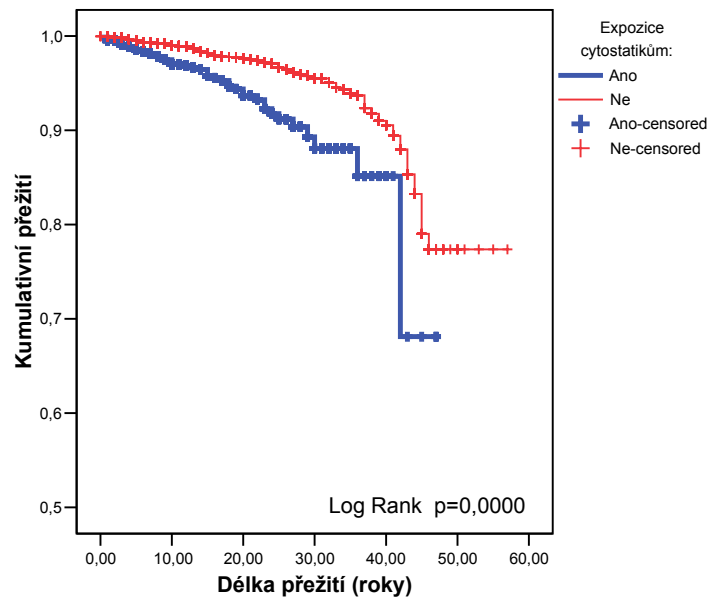
Kaplan-Meierova analýza potvrdila původní předpoklad, že existují signifikantní rozdíly mezi jednotlivými profesionálně exponovanými skupinami. Jednotlivé podskupiny kohorty lze na základě tohoto typu analýzy rozdělit do tří skupin: První skupinu reprezentují takové, kde je expozice statisticky signifikantně asociovaná s rizikem výskytu zhoubného novotvaru (pozitivní asociace). To bylo pozorováno v případě již dříve diskutovaných zdravotníků, resp. v případě expozice cytostatikům. Druhou skupinu, reprezentující naprostou většinu, tvoří proměnné, kde rozdíly mezi průběhem křivek nejsou tak veliké, aby se projevy jako statisticky signifikantní. Příkladem je epichlorhydrin. Poslední skupinu pak tvoří podskupiny kohorty, kde existuje ze statistického hlediska negativní asociace mezi expozicí a incidencí zhoubných novotvarů. Např. hutnictví železa a oceli nebo koksárenství. Viz obrázky č. 1 – 5.

Obr. č. 1:



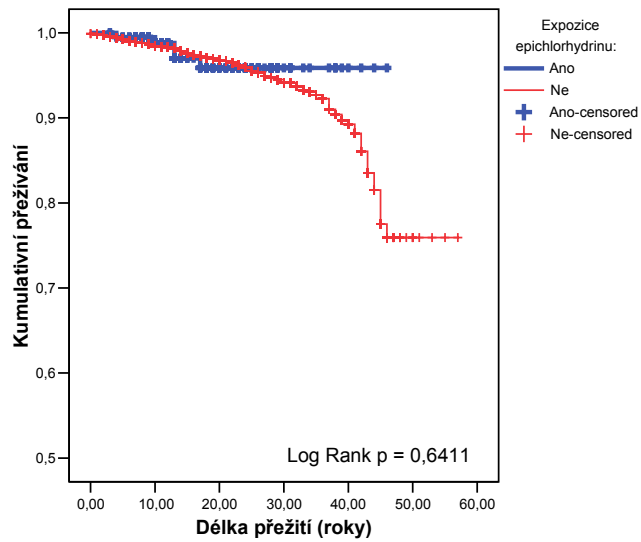
Obr. č. 2:

Křivka přežití: Expozice cytostatikům vs. ostatní.



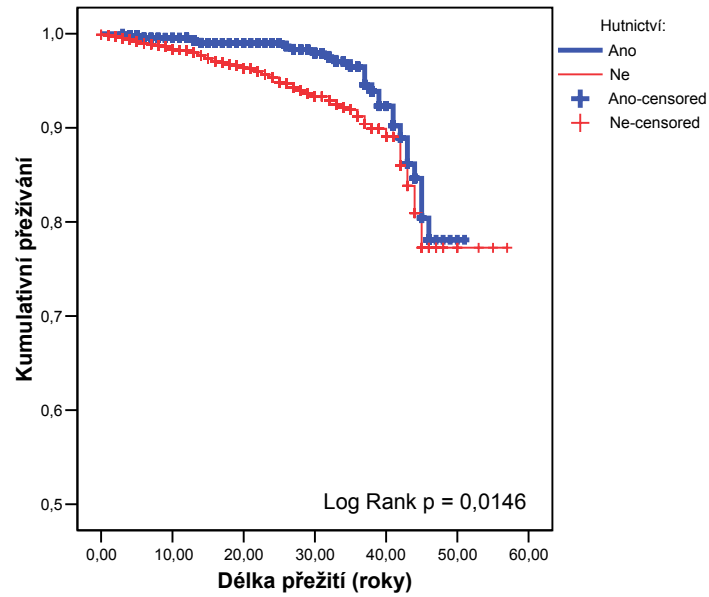
Obr. č. 3:

Křivky přežití: Epichlorhydrin vs. ostatní.



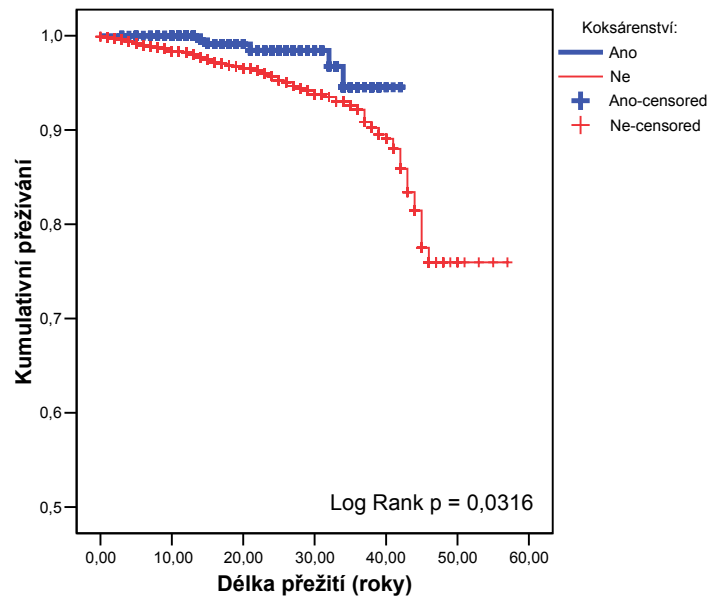
Obr. č. 4:

Křivka přežití: Hutnictví železa a oceli vs. ostatní.



Obr. č. 5:

Křivky přežití: Koksárenství vs. ostatní.



Kaplan-Meierova analýza je analytický nástroj, který má omezené možnosti, pokud jde o analýzu simultánních účinků více proměnných. Sofistikovanější metodou, která se používá pro analýzu kohortových dat a která dovoluje hodnotit vzájemné vztahy více proměnných je

Coxova regresní analýza. Pomocí Coxovy regrese bylo možné modelovat nejen jaký vliv má na délku přežití studovaných subjektů typ expozice, ale i současný efekt obligatorních confounderů, za které se považují věk, pohlaví, kuřáctví a období, kdy došlo poprvé k expozici profesionálním karcinogenům. K sestavení vícerozměrových modelů byly použity dvě sady proměnných, charakterizující typ expozice. První sada proměnných byla definovaná na základě průmyslového odvětví resp. činnosti studovaných subjektů, druhá sada pak na základě expozice konkrétnímu karcinogennímu agens (analogicky k předcházející studii). Výsledky modelování jsou uvedeny v tabulkách č. 2 a 3. Oba výsledné explanatorní modely přispívají signifikantně k vysvětlení variability ve výskytu zhoubných novotvarů ve studované kohortě (hladina statistické významnosti pro oba celé modely je $< 0,000$).

Z modelu sumarizovaném v tab. č. 2 vyplývá, že

- riziko výskytu zhoubného novotvaru pro muže je asi poloviční ve srovnání se ženami,
- riziko výskytu zhoubného novotvaru stoupá s počtem agens, kterým je subjekt exponován (je asi 2,6 větší u osob exponovaných 3 a 4 karcinogenům současně než u osob exponovaných jednomu karcinogennímu agens),
- vstup do expozice v 90tých letech 20. stol je pozitivně asociován s výskytem zhoubného novotvaru (osoby které zahajují profesionální expozici v období 1990 – 1999 mají o 78% vyšší riziko výskytu zhoubného novotvaru než osoby, které vstupovaly do expozice před nebo po tomto období),
- riziko výskytu zhoubného novotvaru klesá se zvyšujícím se věkem (v průměru o 4% s každým jedním rokem, o který subjekt zestárne),
- a práce, kdy dochází k expozici karcinogenům ve zdravotnictví, je spojena s asi 43% vzestupem rizika výskytu zhoubného novotvaru ve srovnání se všemi ostatními profesními skupinami (výsledek na hranici statistické signifikace, $p = 0,07$).

Tab. č. 2: Coxova regrese pro skupiny definované na základě prům. odvětví/činností

Proměnné	Hazard ratio*	95% CI		Sig.
		Dolní okraj	Horní okraj	
Pohlaví (mužské = 1)	0,52	0,36	0,75	0,001
Počet karcinogenních agens				0,026
Expozice 2 agens	0,61	0,35	1,08	0,090
Expozice 3 agens	2,67	0,65	10,89	0,171
Expozice 4 agens	2,62	1,06	6,47	0,037
Počátek expozice 1990-1999	1,78	1,14	2,77	0,011
Věk (roky)	0,96	0,94	0,98	0,000
Zdravotnictví	1,43	0,97	2,12	0,073

* Odhad velikosti relativního rizika

Z modelu sumarizovaném v tab. č. 3 vyplývá, že

- riziko výskytu zhoubného novotvaru pro muže je asi poloviční ve srovnání se ženami,
- kouření asi o jednu třetinu zvyšuje riziko výskytu zhoubného novotvaru,
- riziko výskytu zhoubného novotvaru stoupá s počtem agens, kterým je subjekt exponován (je asi 2,7 větší u osob exponovaných 3 a 4 karcinogenům současně než u osob exponovaných jednomu karcinogennímu agens),

- vstup do expozice v 90tých letech 20. stol je pozitivně asociován s výskytem zhoubného novotvaru (osoby které zahajují profesionální expozici v období 1990 – 1999 mají o 75% vyšší riziko výskytu zhoubného novotvaru než osoby, které vstupovaly do expozice před nebo po tomto období),
- riziko výskytu zhoubného novotvaru klesá se zvyšujícím se věkem (v průměru o 4% s každým jedním rokem, o který subjekt zestárne),
- profesionální expozice azbestu je spojena s asi 2,4násobným vzestupem rizika výskytu zhoubného novotvaru ve srovnání se všemi ostatními profesními skupinami,
- a profesionální expozice cytostatikům je spojena s téměř dvojnásobným vzestupem rizika výskytu zhoubného novotvaru (HR = 1,9).

Tab. č. 3: Coxova regrese pro skupiny definované podle karcinogenních agens.

Proměnné	Hazard ratio*	95% CI		Sig.
		Dolní okraj	Horní okraj	
Pohlaví (mužské = 1)	0,56	0,39	0,81	0,002
Aktivní kuřáctví	1,33	0,96	1,83	0,088
Počet karcinogenních agens				0,025
Expozice 2 agens	0,63	0,36	1,12	0,114
Expozice 3 agens	2,71	0,66	11,11	0,165
Expozice 4 agens	2,68	1,09	6,60	0,032
Počátek expozice 1990-1999	1,75	1,12	2,72	0,013
Věk (roky)	0,96	0,94	0,98	0,000
Profesionální expozice azbestu	2,43	1,10	5,38	0,028
Profesionální expozice cytostatikům	1,90	1,28	2,82	0,001

* Odhad velikosti relativního rizika

Diskuze

Porovnání incidence zhoubných novotvarů v jednotlivých profesionálně exponovaných skupinách sledovaných v rámci projektu REGEX vychází z představy, že jednotlivé profesní skupiny nemají stejné riziko výskytu zhoubného novotvaru, a že porovnáváním jednotlivých podskupin může vést k odhalení rizikových faktorů pro vyšší výskyt zhoubných novotvarů. Tato idea je klíčová i pro správné porozumění výsledkům celé analýzy, především pro interpretaci výsledků Kaplan-Meierovy analýzy přežití prezentované na obrázcích č. 4 a 5. V těchto dvou případech nemůže být argumentace vedena tím směrem, že jde o statisticky signifikantní důkaz protektivního efektu profesionální expozice karcinogenům na incidenci zhoubných novotvarů. Pomineme-li problém confounding, pak zbývají minimálně dvě alternativní vysvětlení pro tento nálezn. Prvním vysvětlením je, že jak v případě hutnictví, tak v případě koksárství jde o profesní skupiny, které mají nižší riziko výskytu zhoubného novotvaru než zbytek kohorty. Je-li však tento zbytek kohorty ve vyšším riziku než ostatní profesionálně neexponovaná populace, pak i tyto dvě skupiny, pracující v hutnictví a koksárství, mohou být ve vyšším riziku zhoubného novotvaru než ostatní neexponovaná populace, i když vzhledem k interní kontrolní skupině, jsou na tom s rizikem výskytu novotvarů o něco lépe. Druhým pravděpodobným vysvětlením je fenomén zdravého dělníka

(healthy worker effect), který vede právě v průmyslových odvětvích jako je hutnictví k selektivním ztrátám případů ještě v době před zahájením studie. V důsledku tohoto selekčního tlaku pak studie popisuje zdravotní stav nereprezentativní populace. Vysoké riziko a krátké doby latence pak mohou paradoxně vést k negativní asociaci mezi expozicí a incidencí novotvarů v populaci, která na pracovišti zůstává. Tímto způsobem je pak možné vysvětlit i jinak biologicky naprosto nevěrohodnou, nekonzistentní a nekoherentní negativní asociaci mezi věkem a výskytem zhoubných novotvarů. (Méně susceptibilní pracovníci mají větší šanci na pracovišti zestárnout na rozdíl od více susceptibilních, kteří odcházejí).

Ostatní výsledky této analýzy jsou plausibilní, konzistentní a koherentní, tedy v souladu s očekáváním. Opakovaným překvapivým nálezem je však vyšší riziko výskytu zhoubných novotvarů u zdravotníků, které je s největší pravděpodobností podmíněno expozicí cytostatikům. Toto zjištění si zaslouhuje bližší pozornost, zvláště pak když bereme v úvahu skutečnost, že se jedná o exces karcinogenního rizika pozorovatelný v rámci populace profesionálně exponované celé řadě dalších karcinogenních agens.

Souhrn

V období do roku 2004 se stále ještě nepodařilo dosáhnout úplného pokrytí území ČR. Jedním z důsledků je, že z tohoto důvodu je možné sestavovat vývojové trendy expozice karcinogenům apod. na regionální úrovni, nikoliv však na celostátní. Validita regionálních a také celostátních dat je přitom podmíněna také kvalitou hlášení z jednotlivých regionů, která se zatím liší. Přes přetrvávající problémy se však dařil sběr nových dat a ke konci r. 2004 tak bylo evidováno celkem 5 499 osob profesionálně exponovaných karcinogenům.

Celková incidence a úmrtnost na zhoubné novotvary v kohortě osob sledovaných v rámci systému REGEX a porovnávaných s normální českou populací neindikuje vyšší riziko výskytu těchto zdravotních jevů. Podrobnější analýza však ukazuje, že mohou existovat profese, kde je riziko výskytu zhoubných novotvarů vyšší než v jiných skupinách. Data dostupná k 1. čtvrtletí 2005 ukazují, že takovou skupinou mohou být zdravotníci či přesněji osoby profesionálně exponované cytostatikům. V těchto případech je třeba podtrhnout skutečnost, že k stejnému závěru vedou různé analytické techniky a že ve srovnání s většinou ostatních hodnocených skupin se jedná o velké skupiny s výskytem zhoubných novotvarů řádově v desítkách. Problémem s interpretací tohoto nálezu je ale fakt, že expozice cytostatikům není dobře definovatelná. V průběhu let se navíc spektrum těchto látek měnilo a řada zdravotníků byla navíc exponována „koktajlu“ různých cytostatik. Možná, že spektrum používaných cytostatik v 90tých létech může vysvětlit, proč je expozice v poslední dekádě 20. století rizikovým faktorem.

Zjištění, že profesionální expozice azbestu koreluje s výskytem zhoubných novotvarů, se dá považovat za očekávané. Vzhledem až k třicetileté době latence odpovídá současný výskyt mezoteliomů a rakoviny plic hygienické situaci na některých pracovištích v sedmdesátých letech a pro současnost tak „pouze“ dokumentuje význam zákazu používání azbestu.

Bez podrobnější diskuze zatím ponecháváme nález pozitivní asociace mezi počtem simultánních expozic různým karcinogenním agens. Jde jistě o nález plausibilní, leč malý objem dat nedovoluje zatím určit jestli jde o obecný vztah nebo o vztah podmíněný vysokým rizikem zhoubného novotvaru podmíněným expozicí konkrétní směsi karcinogenních látek či jejím jednotlivým komponentám.

Dosavadní výsledky je však třeba stále interpretovat s velkou opatrností. Rozdělení kohorty na malé podskupiny má za důsledek malou statistickou stabilitu výsledků, kdy existence či neexistence jediného případu dramaticky mění směr pozorované asociace mezi expozicí a hodnoceným účinkem. Na druhé straně ve prospěch pozorovaných nálezů pak mluví pravděpodobná přítomnost fenoménu zdravého dělníka (negativní asociace mezi věkem a rizikem zhoubného novotvaru) a diluční bias, které mohou existenci reálně existujících asociací zcela zamaskovat.