

Kunskapsöversikt: Kvarts och cancer

Johan Högberg

Ilona Silins

Ulla Stenius

2011

Exempel på aktiviteter där arbetare kan exponeras för kristallint kisel, kvarts

Industri/aktivitet	Specifik uppgift	Material
Jordbruk	Plöjning, skörd, användning av maskiner	Jord
Gruvdrift	Många	Berg, sten, malm
Stenbrytning	Stenkross, bearbetning av sand och grus, stenhuggeri, blästring, skifferarbete	Sandsten, granit, flinta, sand, grus, skiffer, kiselgur
Byggnadsarbete	Blästring av byggnader, strukturer. Väg- och tunnel konstruktioner, schaktning och markarbeten, murning, betongarbete, rivningsarbete	Berg, jord, sten, betong, murbruk, puts
Glas, glasfiber	Bearbetning av råvara, montering och reparation av eldfast keramiskt material	Sand, krossat kvarts, eldfast keramiskt material
Cement	Bearbetning av råvara	Lera, sand, kalksten, kiselgur
Sliparbete	Kiselkarbid produktion, slipmedeltillverkning	Sand, sandsten
Keramikarbete, inklusive arbete med tegel, kakel, sanitetsgods, porslin, eldfast material, emalj	Blandning, formning, glasyr och emaljarbete, efterbehandling	Lera, skiffer, flinta, sand, kiselgur
Järn och stålverk	Tillverkning av eldfast material och reparation av ugnar	Eldfast material
Gjutrier	Gjutningsarbete	Sand

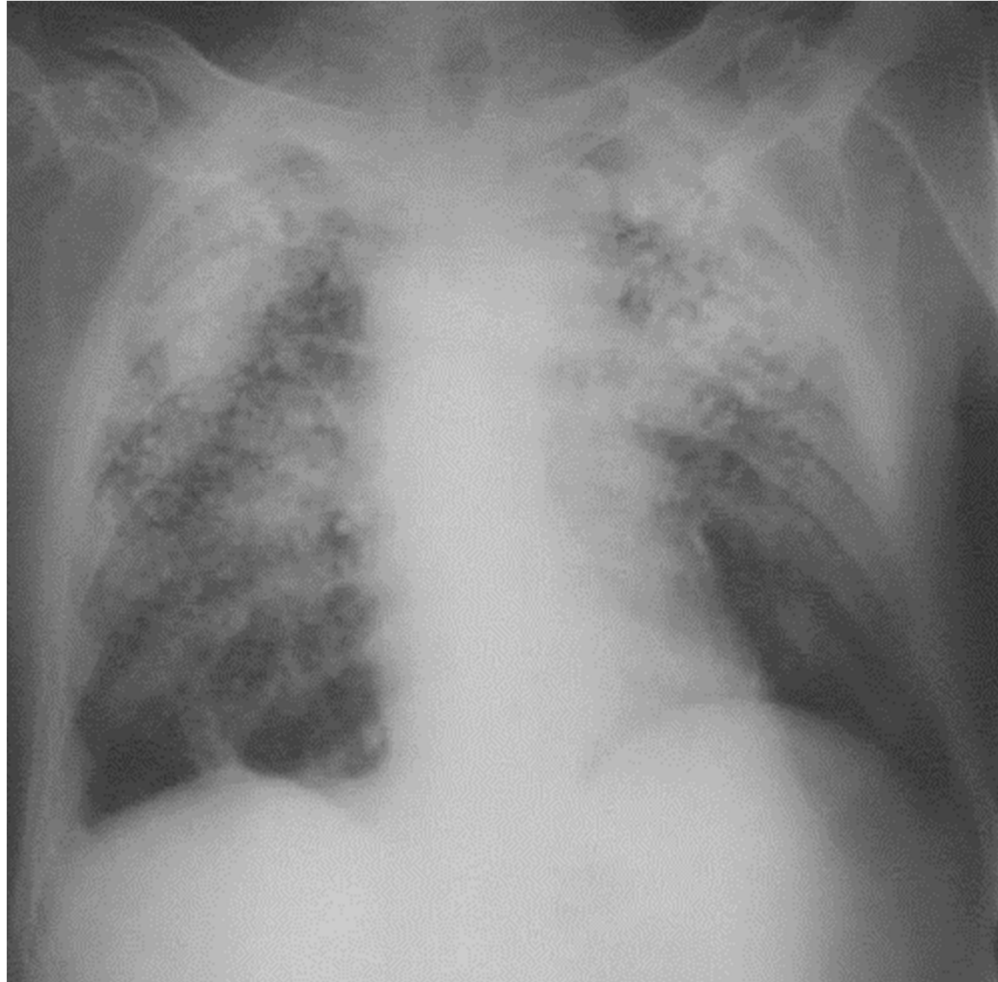
Kvartsexponering av "sandarbetare" i USA



Kvarts och andra sjukdomar

- silikos
- tuberkulos
- autoimmuna sjukdomar
(ledgångsreumatism, SLE, scleroderma)
- ischemisk hjärtsjukdom
- andra tumörer (matstrupe, magsäck m.fl.)

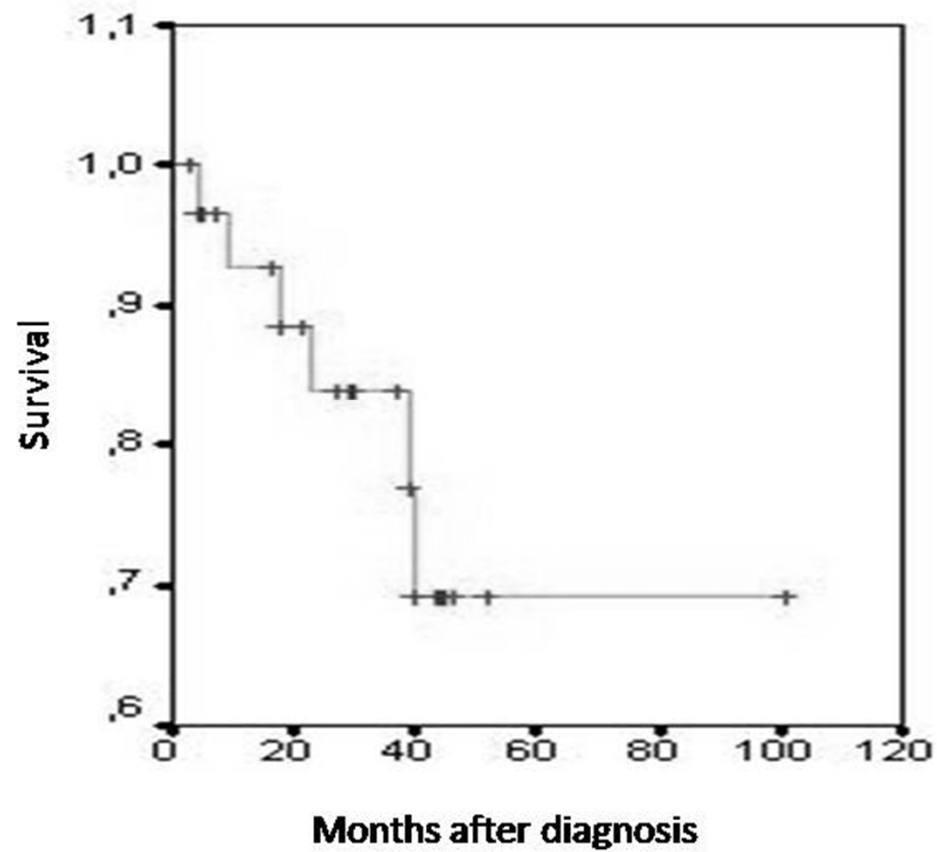
Silikos: många silikotiska noduli



CDC, USA

SILICOSIS IN DENIM SANDBLASTERS: Kaplan-Meier analysis of survival in denim sandblaster silicosis

Bakan et al. Chest; Prepublished online May 5, 2011;



IARC 1997

Crystalline silica inhaled in the form of quartz or cristobalite from occupational sources *is carcinogenic to humans*
(Group 1)

There is *sufficient evidence* in humans for the carcinogenicity of inhaled crystalline silica in the form of quartz or cristobalite from occupational sources

There is *sufficient evidence* in experimental animals for the carcinogenicity of quartz and cristobalite

IARC 1997 (tillägg):

Arbetsgruppen noterade att cancer inte påvisades i alla arbetssituationer.

Den cancerframkallande förmågan kan bero på inneboende egenskaper hos kvarts eller på yttre faktorer som påverkar den biologiska aktiviteten eller distributionen.

IARC overall evaluation

- Group 1: carcinogenic to humans (n: 95)
“sufficient evidence in **humans**”
 - Group 2A: probably carcinogenic to humans (n: 66)
“limited ev. in **humans** + “sufficient ev. in **animals**”
-
- Group 2B: possibly carcinogenic to humans (n: 241)
“inadequate ev. in **humans** “ + “sufficient ev. in **animals**”
“limited ev. in **humans**” + “less than sufficient ev. in **animals**”
“inadequate ev. in **humans** “ + “limited ev. in **animals**” + supporting ev.”
 - Group 3: not classifiable (n: 497)
 - Group 4: not carcinogenic (n: 1)

Baserat på evidensens styrka, ej på potens eller mekanismer

Exempel på studier av sambandet kvartsexponering – lungcancer (1997- 2011)

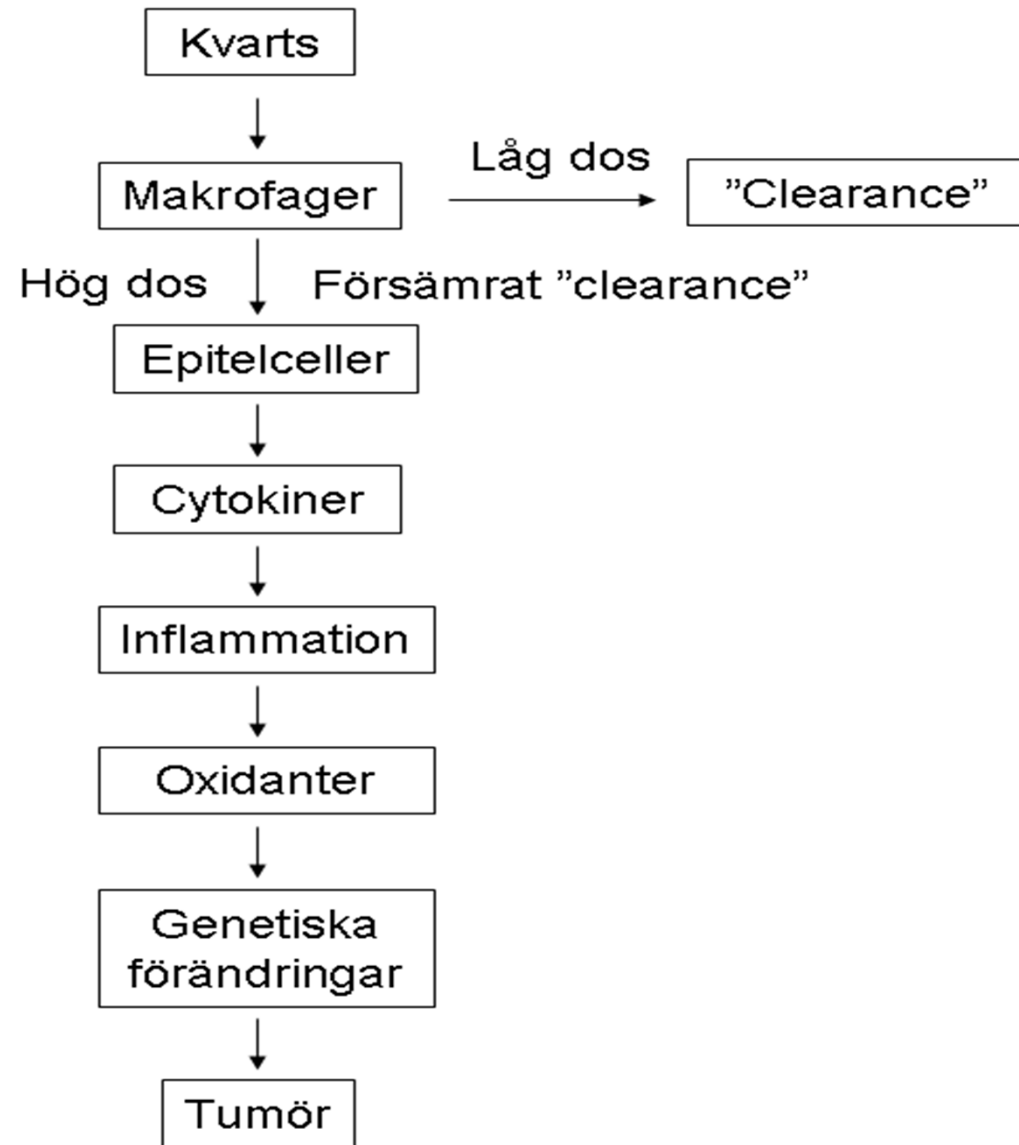
År	Land	Yrke	Resultat
2007	Sverige	Gjuteri	Förhöjd lungcancerrisk
2010	Sverige	Järnmalmsgruvor	Förhöjd lungcancerrisk
2001	USA	Sandproduktion	Förhöjd lungcancerrisk
2005	USA	Sandproduktion	Förhöjd lungcancerrisk
2007	Europa	Flera	Förhöjd lungcancerrisk
2007	Kina	Gruv- och keramikarbete	Ingen förhöjd risk
2010	USA	Granitarbete	Dödlighet i lungcancer ökad dock ej exponering-respons samband
2010	Nederländerna		Ökad lungcancerrisk
2011	Kina	Yrken med kvartsdammsexpo	Ökad lungcancerrisk

Exempel på djurstudier efter 1997:

Råtta känsliga, möss och hamstrar är mindre känsliga.

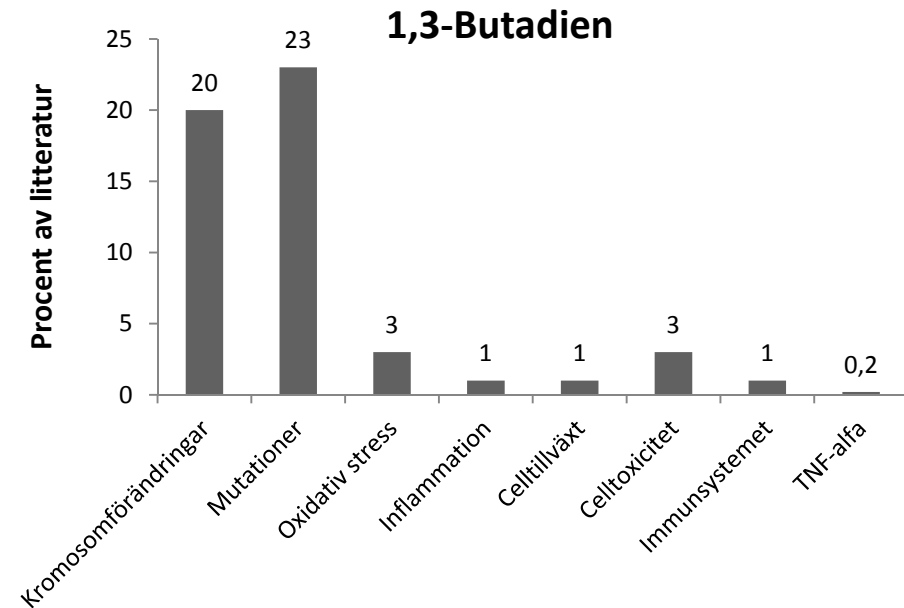
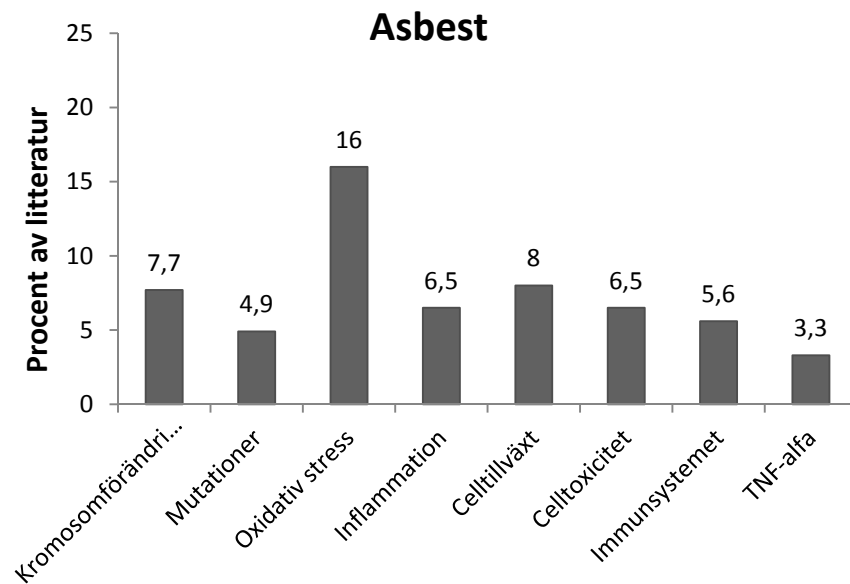
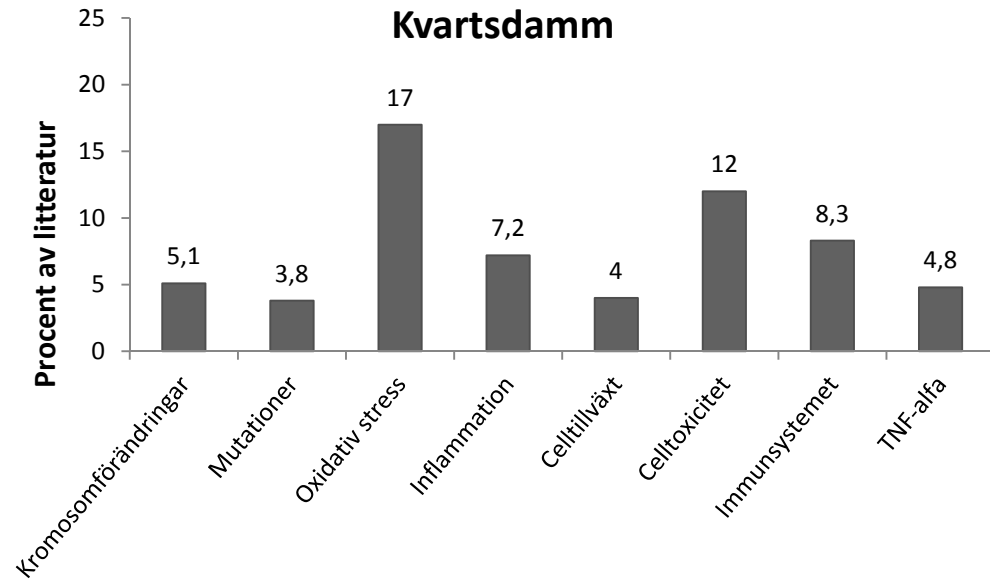
Djurart	Exponering	Resultat
Råtta	Långtidsexpo	Adenocarcinom, skivepitelcancer i lunga
Råtta	2 år (1 mg/m ³)	Lungtumörer samt inflammation, hyperplasi, fibros i lunga
Råtta	10 dagar	Kvarts ackumuleras i lymfnoder
Mus		Ökade nivåer av inflammatoriska celler
Råtta	Hög akut dos	Akut silikos, inflammation, anti-apoptos i lunga
Mus, genmodifierad	kvarts	MARCO -/- försämrar "clearance"
Mus, genmodifierad	kvarts	NALP3 -/- minskar inflammation och fibros

Hypotetiskt, inflammationsbaserat verkningsätt för canceruppkomst



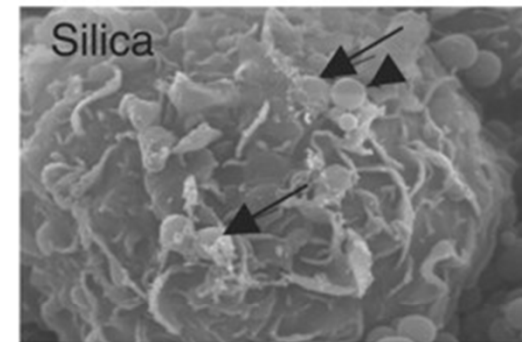
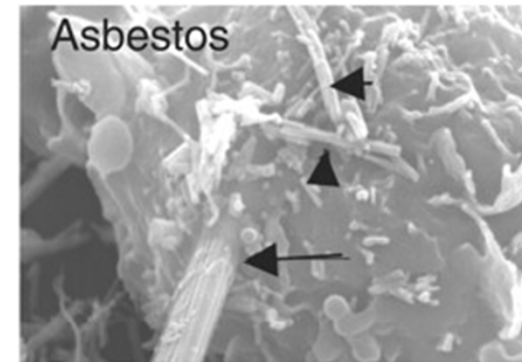
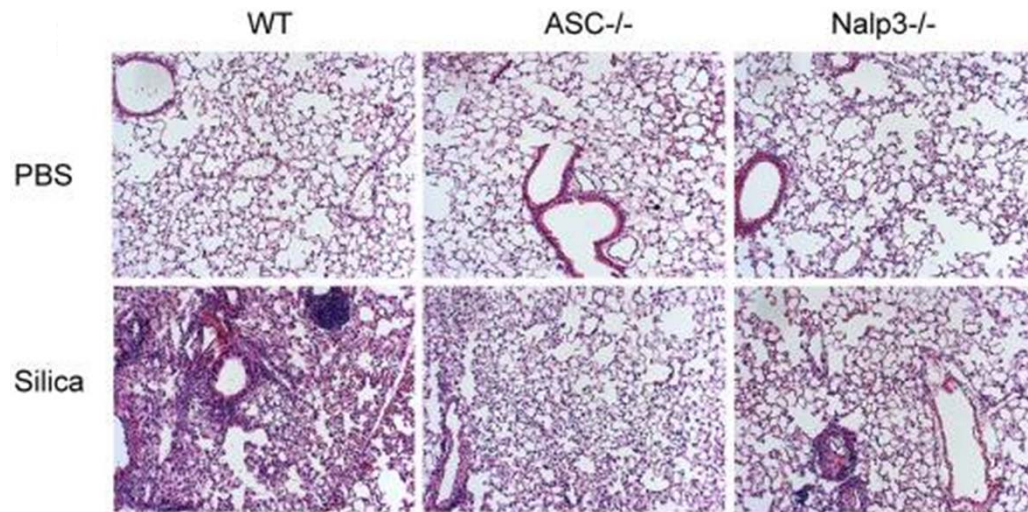
(CICAD 2000)

CRAB tool: text-mining av cancerrelaterad kvartslitteraturen

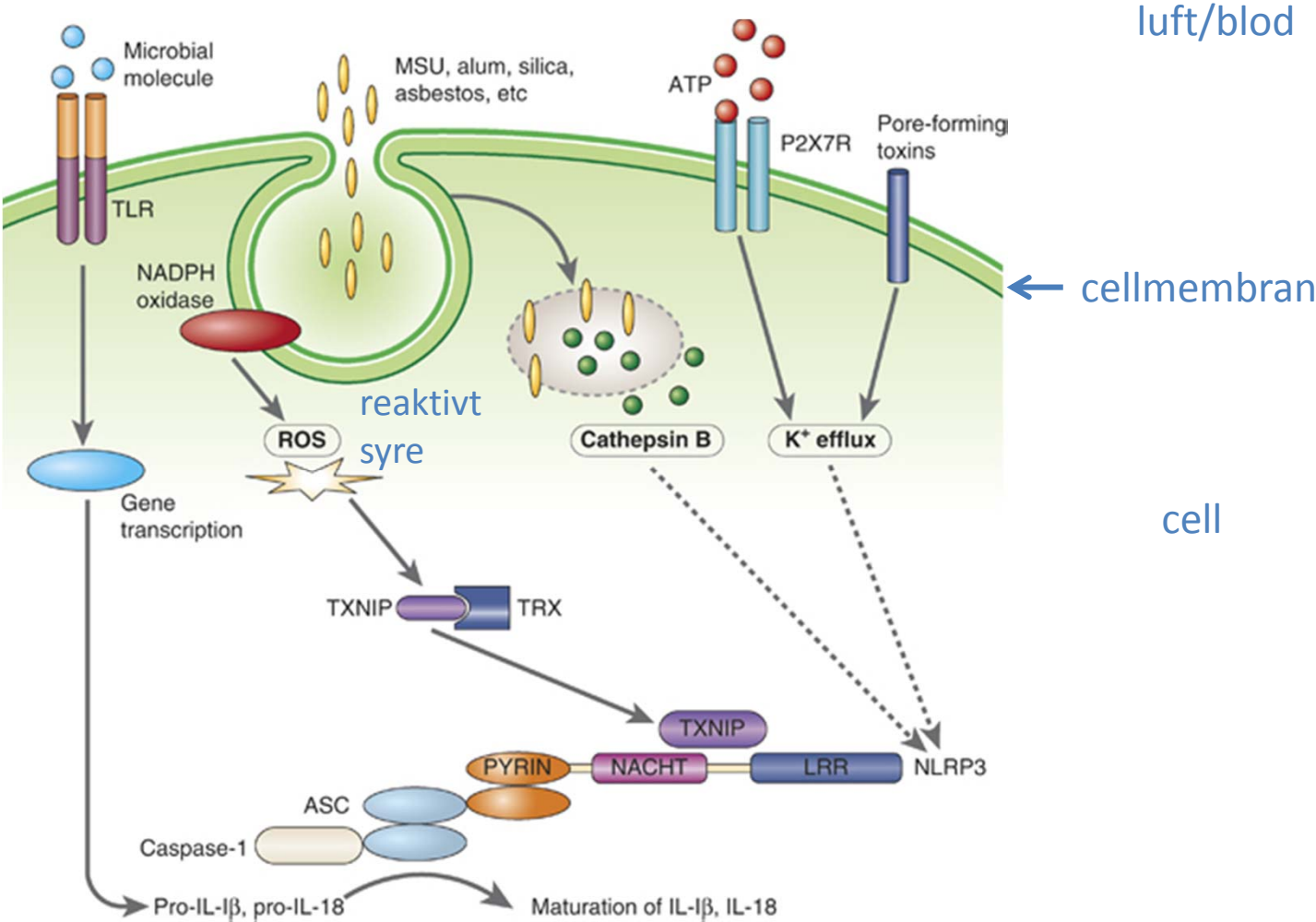


Försök med genmodifierade möss

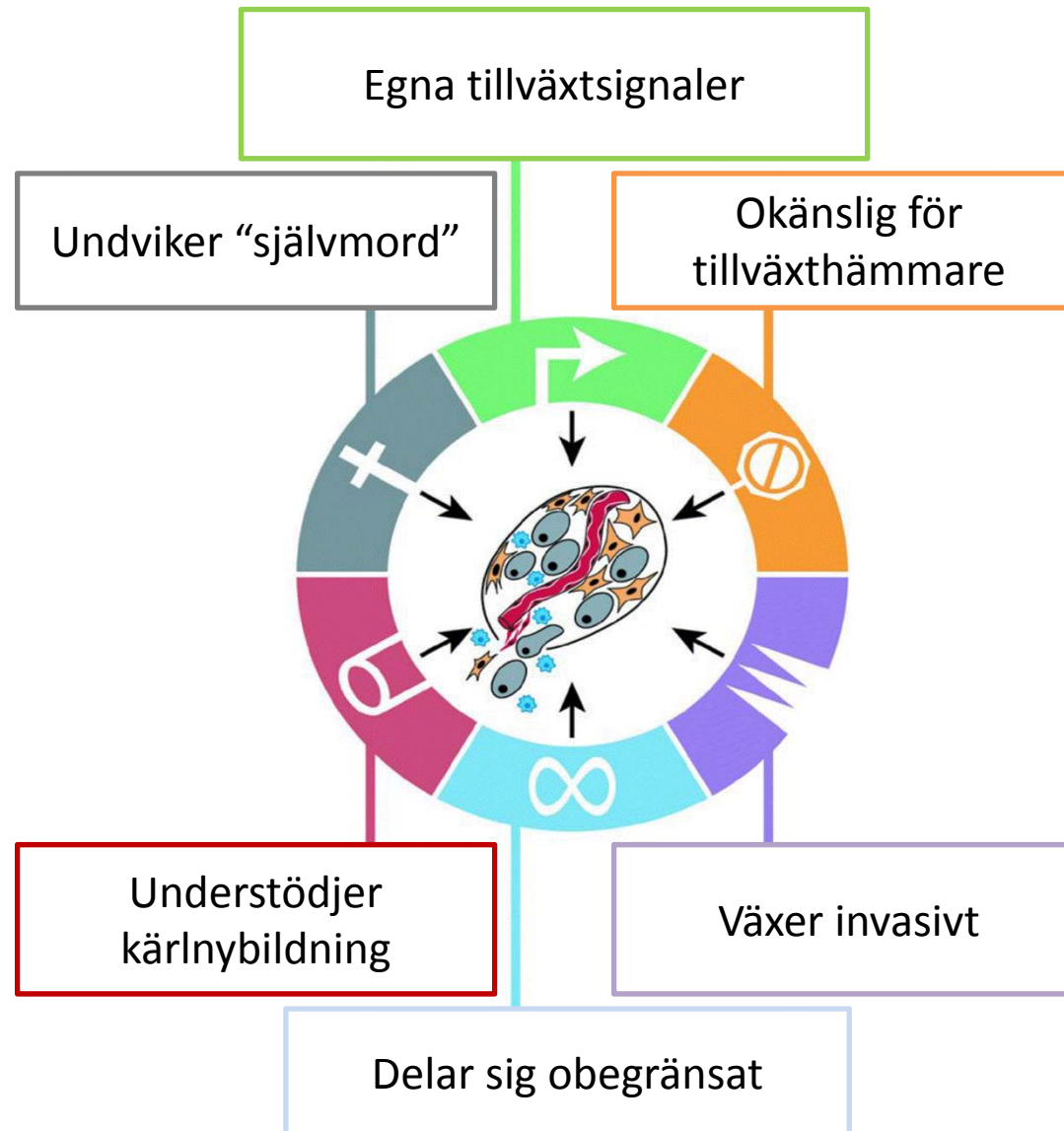
(PNAS 2008, 105, 9035; Science 2008, 320, 674)



Kvarts aktiverar NLRP3 (NALP3)

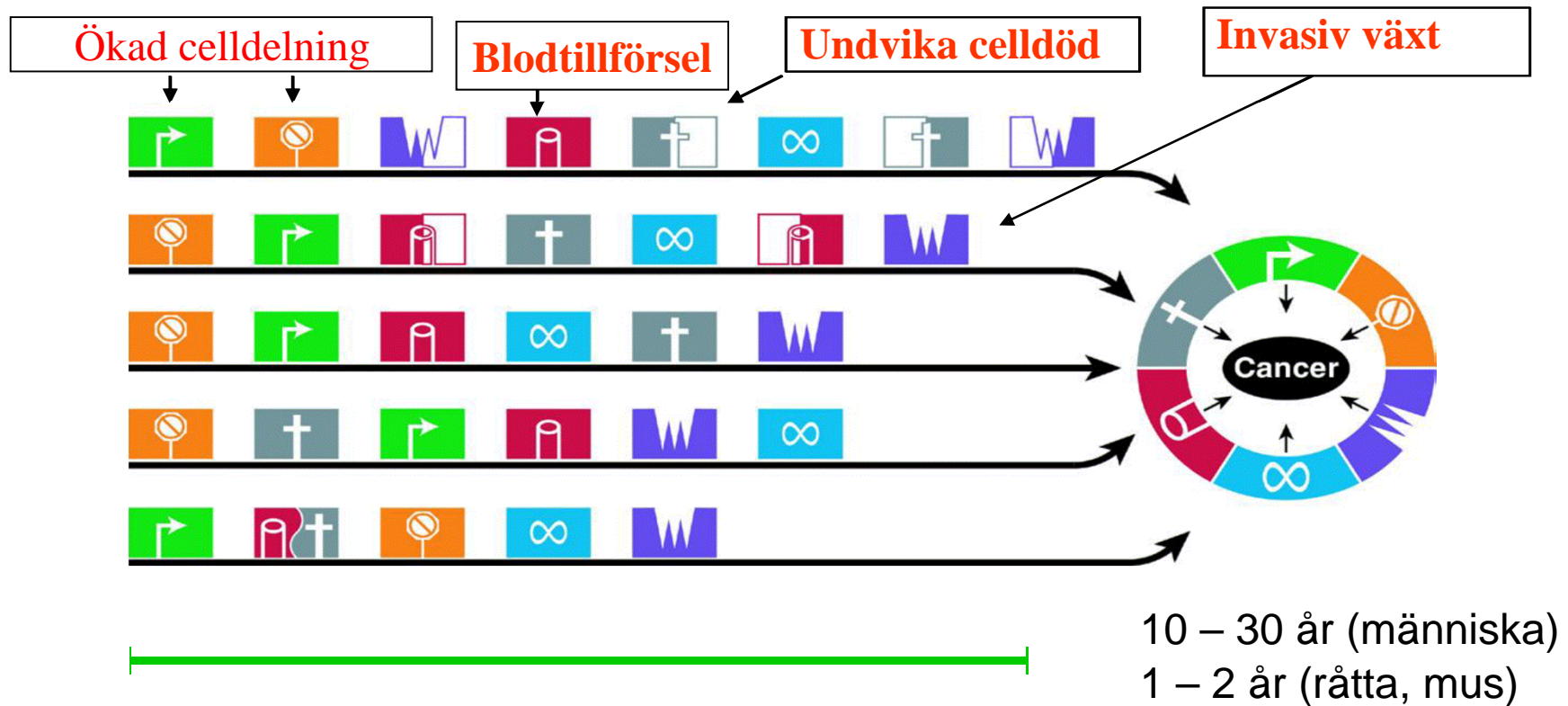


Cancercellens särdrag (“hallmarks”) år 2000:



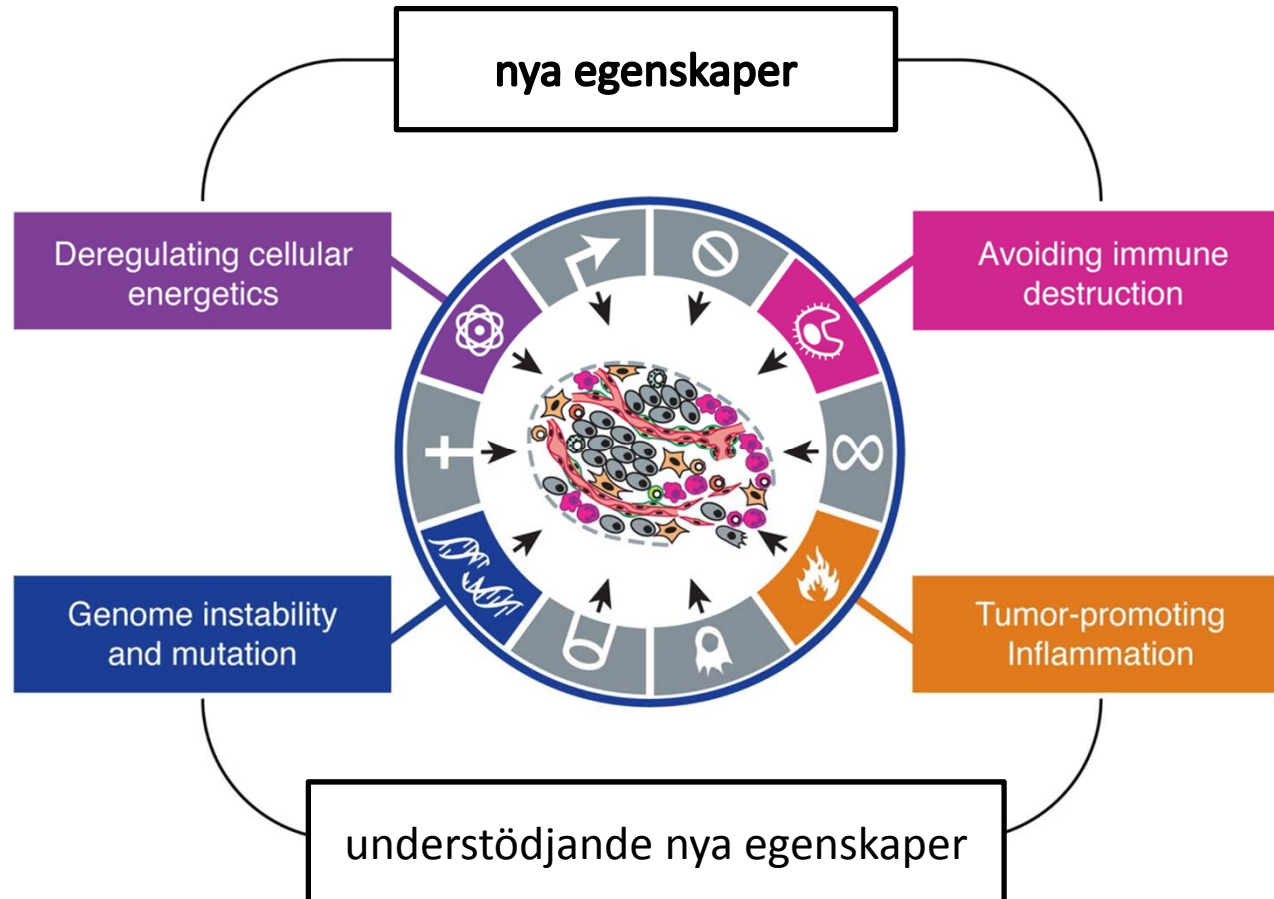
Hanahan,
Weiberg 2000

Cancerutveckling



Cancerzellens särdrag år 2011:

(Hallmarks of cancer: the next generation)



Hanahan, Weiberg 2011

Sammanfattning: kvarts - cancer

1. Inga skäl att ändra IARC's bedömning från 1997;
bilden har förstärkts
2. Kvarts bör cancermärkas i gränsvärdeslistan

Sambandet lungcancer – kvartsexponering. Studier med arbetare utan silikos

År	Yrke	Resultat
2009	3 studier med arbetare utan silikos	Ingen förhöjd lungcancerrisk (justerat för rökning)
2009	8 studier med arbetare utan silikos	Liten förhöjd risk (inte justerat för rökning)
2009	2 studier med arbetare utan silikos	Ingen signifikant ökad risk
2001	Fall – kontroll studie med silikosklassificering	Förhöjd lungcancerrisk, även efter justering för silikos (ej närmare analyserat)

Odds ratios for lung cancer

(by quartiles of cumulative exposure)

	Silicosis		
	Negative	Class 1	Class 2–3
Respirable silica			
Unexposed	67/370 ^A 1.0 ^B	0/2 —	0/0 —
0.01–3.7 mg/m ³ /year	44/205 1.1 (0.7–1.7) ^C	4/11 1.9 (0.6–6.5)	2/5 1.7 (0.3–9.5)
3.8–10.7 mg/m ³ /year	43/155 1.4 (0.9–2.3)	7/30 1.0 (0.4–2.6)	3/5 3.4 (0.6–19.2)
10.8–26.9 mg/m ³ /year	37/132 1.5 (0.9–2.4)	15/32 2.3 (1.1–4.7)	10/20 2.6 (1.1–6.0)
≥27 mg/m ³ /year	16/69 1.3 (0.7–2.4)	24/67 1.7 (1.0–3.1)	15/73 1.1 (0.6–2.1)

A — number of cases and controls; B — OR adjusted by age at first exposure (continuous) and cigarette smoking (four categories); C — 95% confidence interval.

Riskforskning och kombinationseffekter

1. Forskningen förenklar genom att särskilja riskfaktorer
2. Detta kan leda till att man förbiser kombinationseffekter
3. Många tecken på att stora risker missas
4. Gäller bl.a. uppkomst av komplexa sjukdomar som cancer
5. EU-kommissionen har uppdrag att vidta åtgärder
6. Även poängterat i "The President's Cancer Panel"(rapport 2010, USA)
och i en IMM-rapport (2011)

Interaktion kvarts och rökning (epidemiologi)

Studie	Resultat
Brown 2009 (review)	Silikos ökat bland kvartsexponerade rökare jmf med icke-rökare
Vida et al. 2010	Kvarts, rökning och cancerinteraktion: mellan additiv och multiplikativ
Kurihara and Wada 2004	Rökare med silikos hade ökad risk för lungcancer jmf med icke-rökare med silikos. Additivitet.
Yu and Tse 2007	Lungcancer: Additivitet

Exempel på studier där författarna diskuterar (epidemiologiska) interaktioner

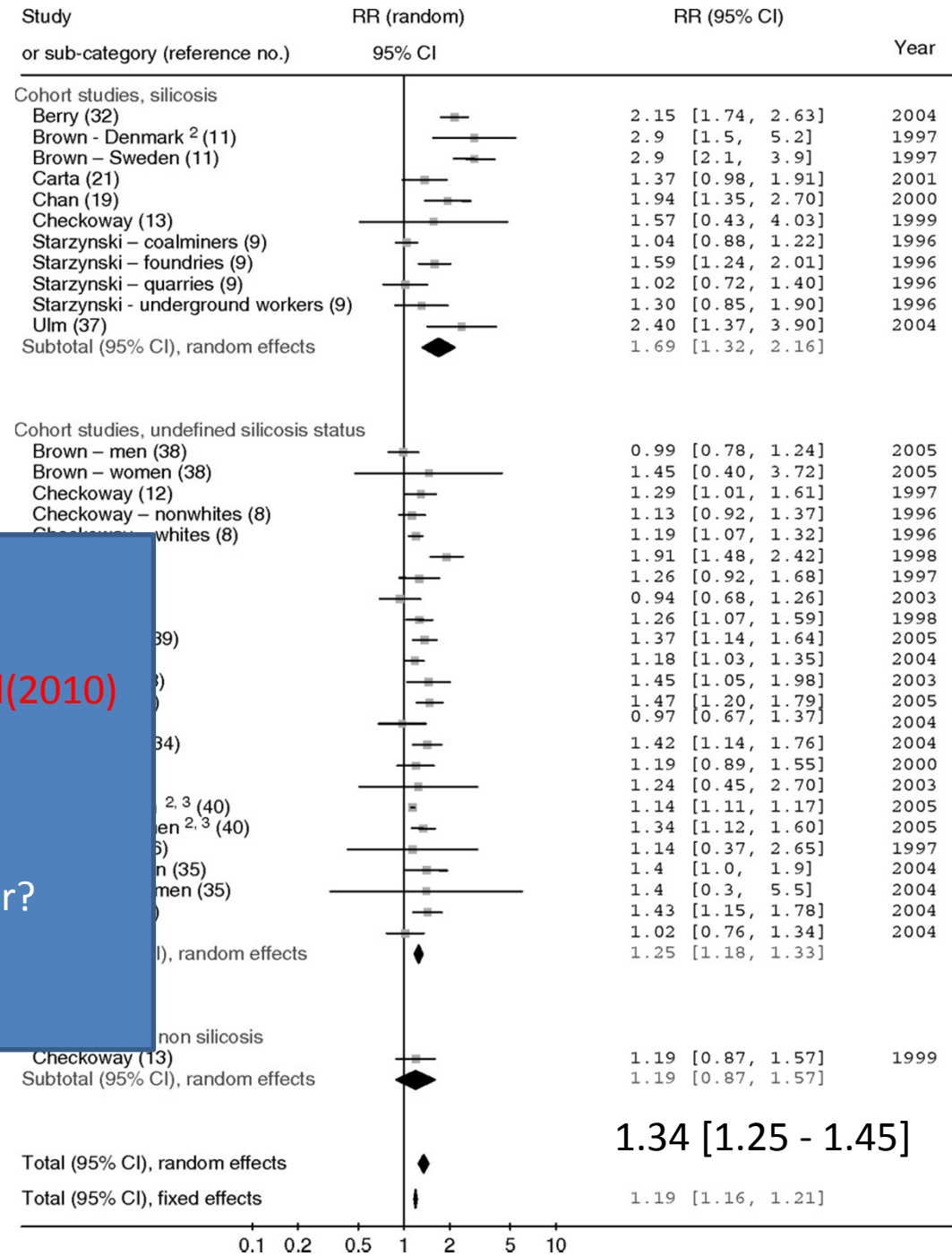
Studie	Resultat
Cocco et al. 2001	Kvarts, kadmium och PAH : ökad lungcancerrisk
Cocco et al. 2007	Översikt av experimentella och epidemiologiska studier
Large et al. 2009	Kvarts och PAH: ökad lungcancermortalitet bland kvinnor i Kina
Bergdahl et al. 2010	Kvarts och radon i Malmberget: ökad lungcancerrisk?

Interaktion kvarts och andra ämnen (djurstudier)

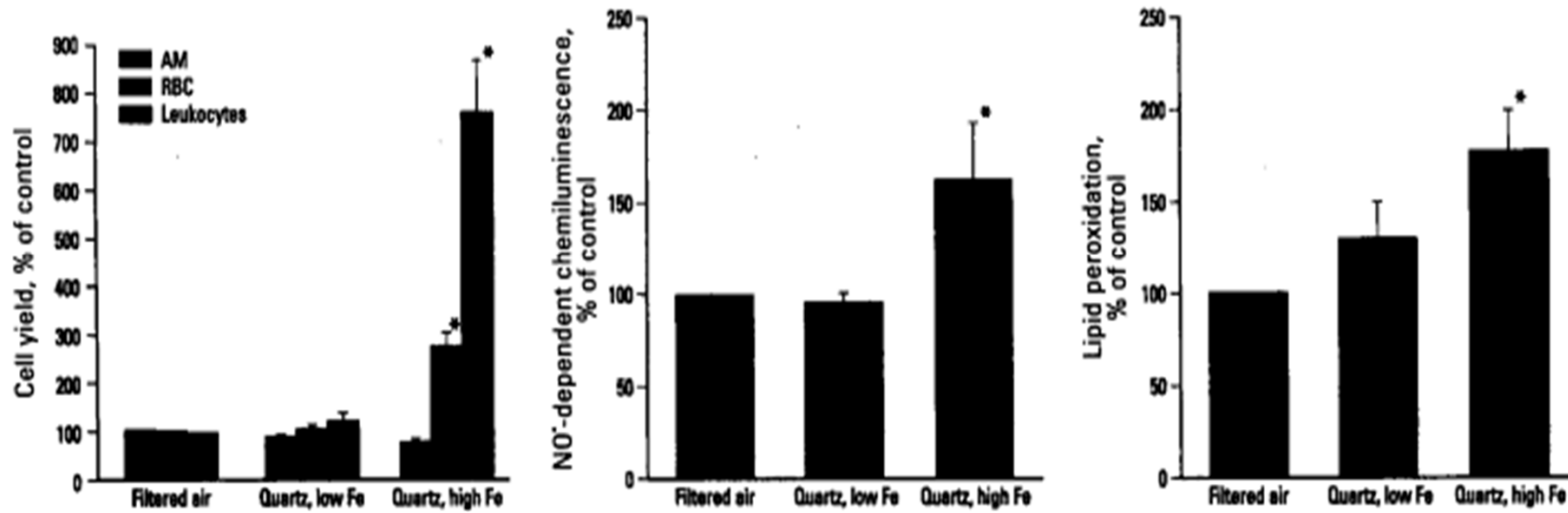
Studie	Resultat
Spiethoff et al. 1992	Kvarts och thorostrast: ökad lungcancer
Niemeier 1986	Kvarts och benspyren: ökad lungcancer

Meta analysis silica – lung cancer 1996 – 2005 (Ann. Oncol. 2006, 17, 1039)

Bergdahl et al. Occup Environ Med(2010)
67, 513
 Kiruna, Malmberget
 RR: 1.8
 Beror högt RR på interaktioner?



Förstärkt effekt av järn-innehållande kvarts



EHP (1997) 105, 1319

Pågående interaktionsstudier, epidemiologi

“Synergy”

Samarbete mellan IARC och tyskt försäkringsbolag (DGUV)

Kvarts ingår

Pröva olika hypoteser för samverkan

Svensk medverkan (Per Gustavsson, IMM)

Kvarts aktiverar inflammation

