



Kvarts och dess
cancerframkallande förmåga

Kunskapsöversikt

Rapport 2011:5

Kunskapsöversikt

Kvarts och dess cancerframkallande förmåga

Författare:

Johan Högberg, läkare och professor i yrkestoxikologi

Ilona Silins, doktor i toxikologi

Ulla Stenius, professor i yrkestoxikologi

Alla tre är verksamma vid Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet.

Rapport 2011:5

ISSN 1650-3171

Förord

Arbetsmiljöverket har fått i uppdrag av regeringen att informera och sprida kunskap om områden av betydelse för arbetsmiljön. Under kommande år publiceras därför ett flertal kunskapsöversikter där välrenommerade forskare sammanfattat kunskapsläget inom ett antal teman. Manuskriften har granskats av externa bedömare och behandlats vid respektive lärosäte.

Rapporterna finns kostnadsfritt tillgängliga på Arbetsmiljöverkets webbplats. Där finns även material från seminarieserien som Arbetsmiljöverket arrangerar i samband med rapporternas publicering.

Den arbetsgrupp vid Arbetsmiljöverket som har initierat och organiserat framtagandet av översikterna har inletts av professor Jan Ottosson och övertagits av omvärldsanalytiker Magnus Falk. Samordningen har Johanna Värlander svarat för. Vi vill även tacka övriga kollegor vid Arbetsmiljöverket som varit behjälpliga i arbetet med rapporterna.

De åsikter som uttrycks i denna rapport är författarnas egna och speglar inte nödvändigtvis Arbetsmiljöverkets uppfattning.

Magnus Falk, fil.dr.

Inledning

I vårt uppdrag har ingått att i ett dokument 1) sammanfatta evidensen för kvarts cancerframkallande egenskaper, 2) sammanfatta evidens för interaktioner mellan kvarts och andra cancerframkallande ämnen, 3) beskriva paralleller mellan kvarts och asbest och 4) sammanfatta pågående forskning kring interaktioner mellan carcinogena agens. I uppdraget ingick också 5) att lämna förslag huruvida kvarts skall C-märkas i gränsvärdeslistan samt 6) att medverka till att utarbeta förslag till information om kvarts.

International Agency for Research on Cancer (IARC) cancerklassade kvarts 1997 och för att dokumentera punkterna 1–4 ovan har vi i denna rapport betonat litteratur som publicerats efter detta datum. Ambitionen har varit att basera alla slutsatser och ställningstaganden på information som publicerats i vetenskapliga tidskrifter som tillämpar så kallad "peer review-system". Det innebär att den kunskapsbas vi använt har granskats och accepterats av andra forskare inom ämnesområdet. För att identifiera relevanta artiklar har vi gjort sökningar i PubMed och andra databaser med nyckelord som: "silica", "quartz" och "silica dust". Vi har även använt ett text-mining-baserat verktyg, som utvecklats för att klassificera artiklarna i samband med riskbedömning av kemiska ämnen. Vi har selekterat de artiklar vi bedömt som mest relevanta för uppdraget.

Vi har i huvudsak följt den ordning som anges av det ovan nämnda uppdraget. Vi har dock ännu ej bearbetat punkt 6. Vi har antagit att denna arbetsuppgift bäst behandlas i nära samarbete med Arbetsmiljöverket, efter det att arbetet med de övriga fem rapportdelarna slutförts.

Stockholm 1 december 2010

Johan Högberg,

Ilona Silins,

Ulla Stenius

Innehållsförteckning

Kvarts	5
Exponering i yrkeslivet	5
Kvarts cancerframkallande förmåga	7
Den vetenskapliga litteraturen om kvarts	7
Lungcancer	8
Silikos och lungcancer	11
Sambandet kvartsexponering och silikos	12
Kan kvartsexponering associeras till ökad lungcancer risk även vid avsaknad av silikos?..	13
Annan cancer än lungcancer	14
Sammanfattning av sambandet kvarts och cancer.....	14
Interaktioner mellan kvarts och andra cancerframkallande ämnen	15
Interaktion med rökning	15
Interaktioner med andra ämnen.....	15
Paralleller mellan kvarts-asbest och asbests interaktioner med andra cancerframkallande ämnen.....	17
Kvarts och asbest.....	17
Asbest och andra carcinogener.....	18
Asbest och rökning.....	18
Kvarts och andra sjukdomar.....	19
Djurdata - kvarts.....	19
Mekanismer för toxicitet och tumöruppkomst	21
Klassificering för kvarts carcinogena mekanism (CRAB tool)	21
Kvarts och oxidativ stress	22
Kvarts och celltoxicitet.....	23
Kvarts och inflammation.....	23
Kvarts och genotoxicitet.....	23
Jämförelser mellan kvarts och asbest	23
Pågående forskning kring interaktioner mellan carcinogena agens.....	25
Sammanfattning	27
Referenser	29

Kvarts

Kiseldioxid är en förening av kisel och syre, och kristallin kiseldioxid i form av kvarts är ett vanligt mineral i jordskorpan. Kvarts ingår bland annat i bergarter som granit och gnejs. Kristallin kvarts kan övergå till andra kristallina former, som kristobalit och tridymit, vid hög temperatur och högt tryck. Kiseldioxid förekommer också i amorf form, en mer oordnad struktur som finns naturligt bland annat som opal, biogenisk kisel (i levande materia) samt i jordarten kiselgur (diatomit). Amorf kisel tillverkas även syntetiskt och används i många produkter (t.ex. som fyllnadsmedel eller klumpförebyggande medel) [1, 2]. I vetenskapliga publikationer benämns vanligen kvartsdamm "silica dust", där typen kristallin kiseldioxid inte specificerats. Då kvarts är den vanligaste formen som påträffas i de flesta naturligt förekommande typer av mineraldamm har vi valt att i denna rapport använda uttrycken "kvarts" eller "kvartsdamm" som synonymt med den engelska termen "silica dust".

Exponering i yrkeslivet

Kvartsexponering tillhör en av de vanligaste exponeringarna i yrkeslivet. I en internationell genomgång av yrkesexponeringar listades kvarts som det ämne som högst andel arbetare exponerades för [3]. Det har beräknats att fler än 3 miljoner arbetare i Europa exponeras för kvarts genom sitt yrke [4]. Exponering för andra former av kristallin kiseldioxid än kvarts, t.ex. kristobalit och tridymit kan förekomma inom vissa yrken. Studier gjorda i amerikanska gjuterier har bland annat visat höga halter av kristobalit i dammprover [5].

Human exponering för kvarts sker vid yrkesaktiviteter som involverar jord och mark och vid hantering och användning av produkter som innehåller kvarts. Exempel är jordbruk, gruv- och stenindustriarbete, stålindustri, glas- och slipvarutillverkning, porslins- och keramikarbete, byggnadsarbete (rivning, murning, betongarbete, gjuteri) och sandblästring [1, 6]. Ofta sker kvartsexponeringen genom damm med ett variabelt kvartsinnehåll.

Innan 1940-talet var nivåerna av kvartsdamm vid yrkesexponering relativt höga. Under 1930-talet utbröt en silikosepidemi i den industrialiserade världen. Bakgrunden var den ökande mekaniseringen och rationaliseringen som skett flera årtionden tidigare. Silikos (en lungsjukdom som orsakas av långvarig exponering för kvartsdamm) blev en erkänd yrkessjukdom i Sverige [7]. Ökad kontroll av kvartshalter och metoder för att sänka kvartsnivåerna på arbetsplatserna infördes och antalet fall av silikos minskade. Till exempel visade mätningar i Kirunagruvan på 1950-talet nivåer runt 0,8 mg/m³ och under 1970-talet sjönk halterna till under 0,05 mg/m³ [8].

I en ny rapport från Arbetsmiljöverket [9] nämns att bland de svenskar som avled i pneumokonios (dammlunga) 2007, var fyra fall relaterade till kvartsexponering (samtliga män över 85 år). Det finns tecken på att kvartshalterna i vissa yrkesmiljöer ökar (t.ex. som följd av att nya metoder och material används inom vissa yrkesområden). Ett exempel på en relativt ny orsak till silikos och akut lungsjukdom är sandblästring av jeansstyger för modeindustrin. Detta har nyligen orsakat en silikosepidemi hos unga människor i Turkiet. Arbetare utan tillräcklig skyddsutrustning har exponerats för mycket höga kvartsnivåer och snabbt utvecklat dödlig silikos [10, 11].



Figur 1. Skattade exponeringsnivåer av respirabelt kristallin kvarts (baserat på jobb-historik) bland sandexponerade arbetare i USA [12].

I juni 2002 publicerade Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) en rekommendation om ett gränsvärde för exponering av respirabelt kristallin kvarts ("respirable silica dust") på under 0,05 mg/m³, framförallt för att skydda mot silikos, och det rekommenderade europeiska gränsvärdet för yrkesexponering av respirabelt kvarts ("silica dust") är nu 0,05 mg/m³ [13]. I en exponeringsstudie gällande kvarts, som inkluderade 11 svenska gjuterier, fann man att i 23 % av mätningarna överskreds 0,05 mg/m³. Totalt 435 exponeringsmätningar utfördes. Det geometriska medelvärdet för kvarts låg på 0,028 mg/m³ (0,003-2,1 mg/m³) [14, 15]. Det svenska hygieniska gränsvärdet för yrkesexponering av respirabelt kvarts ligger idag på 0,1 mg/m³ [16].

Exponeringsmätningar gjorda i USA (1980-1992), innefattande 255 industrier, visade att i 48 % av industrierna överskreds den då tillåtna exponeringsnivån för kvarts på 0,1 mg/m³ [17].

I en kanadensisk studie från 2010 klassas olika yrken efter kvartsexponeringens omfattning: gruv- och tegelbruksarbete klassades som lågt exponerande, gjuteri- och betongarbeten som måttligt exponerande och sandblästring och keramikarbeten som högt exponerande [18].

Den huvudsakliga upptagsvägen av intresse för detta dokument är inandning. Partiklarna kan nå lungblåsorna (alveolerna) och kan lagras i lungan. Hur långt partiklarna når i luftträdet beror på storleken; partiklar större än 5 µm fastnar längre upp i luftvägarna, medan mindre partiklar kan nå alveolerna. Den internationella cancerforskningsmyndigheten IARC (International Agency for Research on Cancer) skriver att partiklar som når bronkioler och alveoler elimineras långsammare, interagerar med makrofager och ökar risken för lungskador. Kvartspartiklar med en aerodynamisk diameter under 10 µm är enligt IARC sannolikt mest skadligt för människan [6].

Kvarts cancerframkallande förmåga

Den vetenskapliga litteraturen om kvarts

I denna översikt har fokus varit på artiklar publicerade efter 1997 (då IARC:s nya klassificering publicerades) samt på studier av specifik relevans som t.ex. betydelse för svenska förhållanden. I arbetet har vi använt ett datoriserat text-miningbaserat verktyg ("CRAB tool") som har utvecklats för att selektera och klassificera vetenskaplig litteratur relevant för cancerriskbedömning [19]. Sökord som användes på PubMed var "silica", "quartz" och "silica dust". Kombinationen av dessa sökord gav totalt 8 373 artiklar. Av dessa klassificerades 686 som studier på människa/epidemiologi. Vi har inte haft ambitionen att kommentera alla artiklar som publicerats om kvartsdamm och cancer. Vi tar inte heller upp risken med kvarts som nanopartiklar. Se tabell 1 för översiktsartiklar och meta-analyser som summerats i denna översikt.

Det finns ett stort antal epidemiologiska studier gjorda på yrkeskohorter exponerade för respirabelt kvartsdamm. Bland annat har silikos, lungcancer och ökad känslighet för lungtuberkulos associerats med kvartsdammsexponering. Ökad dödlighet eller ökat antal fall av bronkit, emfysem, kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL), autoimmuna sjukdomar samt njursjukdomar har också rapporterats [1].

Svårigheter med epidemiologiska studier och kvartsdammsexponering är bland annat begränsad tillgång till historiska exponeringsdata, justering för eventuella confoundingfaktorer (till exempel cigarettök, asbestexponering) samt svårigheter att tolka röntgenbilder som bevis för exponering [1]. En confoundingfaktor kan dölja ett verkligt samband eller falskt påvisa ett samband mellan variabler i en studie när ingen verklig association existerar.

Andra faktorer inkluderar komplexiteten med damm, som kan innehålla både kvarts och andra partiklar. Dammets egenskaper (till exempel partikelstorlek, ytegenskaper, kristallin form m.m.) kan skilja sig beroende på den geologiska källan samt kan förändras under den industriella processen. Denna variation kan förändra dammets biologiska aktivitet och toxicitet [1].

Tabell 1. Översiktsartiklar och meta-analyser publicerade efter 1997 som summerats i denna översikt.

-
- Brown T. Silica exposure, smoking, silicosis and lung cancer – complex interactions. *Occup Med* 2009, 59 (2):89-95.
- Erren et al. Is exposure to silica associated with lung cancer in the absence of silicosis? A meta-analytical approach to an important public health question. *Int Arch Occup Environ Health* 2009, 82(8):997-1004.
- Lacasse Y et al. Dose-response meta-analysis of silica and lung cancer. *Cancer Causes Control* 2009, 20(6):925-933.
- Pelucchi et al. Long-term particulate matter exposure and mortality: a review of European epidemiological studies. *BMC Public Health* 2009, 9:453.
- Driscoll T et al. The global burden of disease due to occupational carcinogens. *Am J Ind Med* 2005, 48(6):419-431.
- Cocco P et al. Lung cancer risk, silica exposure, and silicosis in Chinese mines and pottery factories: the modifying role of other workplace lung carcinogens. *Am J Ind Med* 2001, 40 (6):674-682.

Steenland et al. Pooled exposure-response analyses and risk assessment for lung cancer in 10 cohorts of silica-exposed workers: an IARC multicenter study. *Cancer Causes Control* 2001, 12(9):773-784.

Checkoway and Franzblau. Is silicosis required for silica-associated lung cancer? *Am J Ind Med* 2000, 37:252-259.

Finkelstein. Silica, silicosis, and lung cancer: a risk assessment. *Am J Ind Med* 2000, 38:8-18.

International Agency for Research on Cancer. Silica. Vol 68. 1997.

Lungcancer

IARC klassade 1997 kristallin kvarts som grupp 1 (*cancerframkallande på människa*). Kvarts var innan dess klassad av IARC som grupp 2A (*troligen cancerframkallande på människa*) [1] [6]. Den nya klassificeringen baserades på resultat från epidemiologiska studier där annan samtidig exponering varit låg. IARC drar slutsatsen: "There is sufficient evidence in humans for the carcinogenicity of inhaled crystalline silica in the form of quartz or cristobalite from occupational sources" [6]. Även NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health, USA) och NTP (National Toxicology Program, USA) har klassat kristallin kvarts som cancerframkallande. IARC noterade dock att kvarts inte var cancerframkallande i vissa studier och att detta möjligen berodde på vissa egenskaper hos kristallin kvarts eller på externa faktorer som påverkat dess biologiska aktivitet. Debatten kring en avsaknad av cancerevidens vid låga exponeringar är fortfarande aktuell.

Sedan 1997 har mer än 180 artiklar publicerats relaterade till kvarts och lungcancer (PubMed 1998-2010, sökord "silica dust" och "lung cancer") och bland de epidemiologiska studierna har ofta en högre risk för lungcancer bland arbetare med silikos observerats. Vissa studier som visar på en ökad risk för lungcancer vid kvartsexponering indikerar att detta främst involverar de grupper som har högst kumulativ exponering vilket också, enligt vissa forskare, skulle tyda på ett tröskelvärde (en exponeringsnivå under vilken man inte utvecklar lungcancer) [20]. De flesta studier visar en riskökning för lungcancer som oftast är mindre än dubblerad för den högst exponerade gruppen (>3-5 mg/m³-år). Enligt många forskare tyder detta på att kvarts är en svag carcinogen [21, 22].

CICAD (Concise International Chemical Assessment Documents, WHO) sammanfattar i en rapport från 2000, att baserat på de studier av lungcancer och kvartsexponering med minst confounding, verkar risken öka med kumulativ exponering (exponeringslängd, exponeringsintensitet), förekomst av röntgenologiskt fastställd silikos, samt uppföljningstid från silikosdiagnos [1].

Den brittiska arbetsmiljömyndigheten Health and Safety Executive (HSE) sammanfattar 2003 att lungcancer endast verkar uppkomma vid höga yrkesexponeringar samt vid exponeringar under lång tid [23].

Exponeringsförhållanden som kan modifiera sambandet mellan kristallin kvarts och lungcancer inkluderar bland annat sammansättningen av dammblandningen, samverkan med andra kända eller troliga lungcarcinogener, total mängd inandad damm, koncentrationen av kvarts i dammet, typ av kristallin kiseldioxid samt ytkaraktären hos kvartspartiklarna [24].

I en studie från 1997 studerades dödligheten i lungcancer bland svenska silikospatienter (inlagda på sjukhus för silikos mellan 1965-1983). Analysen inkluderade 1 052 män med

silikos. Risken för cancer/dödlighet beräknades med standardiserad incidenskvot (SIR) och standardiserad mortalitetskvot (SMR) definierat som förhållande mellan observerat till förväntat antal cancerfall eller dödsfall för alla silikospatienter kombinerat. Den totala cancerrisken var ökad, SIR 1,5 (konfidensintervall, KI 1,3-1,7). Cancer i andningsorganen ("respiratory cancer") var ökad, SIR=2,8 (KI 2,0-3,8) och likaså lungcancer SIR=3,1 (KI 2,1-4,2). Dödligheten i lungcancer var också ökad, SMR=2,9 (KI 2,1-3,9) [25]. Författarna menar att resultaten från studien är i linje med tidigare studier som sett en ökad lungcancerrisk bland silikospatienter.

I en svensk kohortstudie undersöktes arbetare i svenska gjuterier exponerade för kvarts. En ökad relativ risk på 1,5 sågs för lungcancer, som minskade till 1,3 när man justerat för rökning (en icke signifikant ökning). Författarna menar att med hänsyn tagen till rökning beräknades den relativa risken för lungcancer i samband med kvartsexponering, vara förhöjd med 25 % [14].

Lungcancer och exponering för kvarts studerades bland svenska arbetare i järnmalmsgruvor i Kiruna och Malmberget. 8 804 män anställda mellan 1923 till 1998 (med arbete både över och under jord) ingick i kohorten. Mätningarna visade att medelkoncentrationen av kvarts i dammet som arbetarna exponerades för var 2,5 %. Bland arbetare i Kirunagruvan sågs en ökad relativ risk för lungcancer (jämfört med den allmänna befolkningen) (standardiserad incidenskvot (SIR) = 1,5 (95 % konfidensintervall, KI 1,2-1,8). Arbete under jord associerades med en relativ risk på 1,4 (SIR= 1,6, 95 % KI 1,3-2,0). En ökad lungcancerrisk observerades även vid exponeringar < 2 mgår/m³ [26]. Man såg ingen statistiskt signifikant trend för mängden kvartsexponering och lungcancerrisk. Författarna konkluderar att gruvarbetare i Kirunagruvan har en förhöjd risk för lungcancer på grund av kvartsexponering. Författarna betonar att det var svårt att bedöma kvaliteten på vissa mätdata och information om rökvanor saknades. Enligt författarna borde detta inte påverka resultaten, då gruvarbetarna och den allmänna befolkningen hade liknande rökvanor. En högre risk för lungcancer bland arbetare i gruvan i Malmberget tros bero på både kvarts- och radonexponering (då radonhalterna i Malmberget är mycket högre jämfört med Kirunagruvan) [26].

En epidemiologisk studie visade en ökad dödlighet i lungcancer bland amerikanska sandexponerade arbetare. Åtta sandproducerande företag och totalt 2 670 män som hade arbetat i minst tre år i något av företagen ingick i studien. Man såg en signifikant ökad dödlighet i tuberkulos, lungsjukdomar och lungcancer efter mer än 20 års exponering. Dödligheten i silikos var stor i gruppen med anställda före 1940. Man såg även en ökad dödlighet i njursjukdomar bland arbetare anställda i mer än 10 år. Den högre lungcancermortalitet som observerades berodde på ökningarna i fyra företag. I resterande företag var lungcancerdödligheten inte ökad, däremot var mortaliteten i silikos högre i dessa [27]. Fördelen med att studera arbetare inom sandproducerande företag är att det finns få confounders (ingen arsenik, nickel, radon eller polyaromatiska kolväten (PAH)) och ett mycket högt kvartsinnehåll i mineralen (vanligen över 98 %). Enligt författarna var exponeringsbedömningarna relativt säkra och man hade information om rökvanor. En uppdaterad studie av de amerikanska sandföretagen från 2005, visade att risken för lungcancer relaterade till medelkoncentrationen av kvarts, men inte till anställningslängd. Oddsquoten ökade med ökad kumulativ exponering och medexponeringen för kvarts. Man hade justerat för asbestexponering och rökning. Dödligheten i silikos var starkt exponeringsrelaterad [12].

I ett större europeiskt samarbete med syfte att undersöka rollen av yrkesexponering och lungcancer sågs ett samband mellan kvartsexponering och risk för lungcancer. I studien

hade man justerat för möjliga confoundingfaktorer inklusive rökning [28]. Studien inkluderade 2 852 lungcancerfall och 3 104 kontroller. Andelen rökare (inklusive tidigare rökare) var större bland fallen (90 %) jämfört med kontrollerna (64 %). Oddsquoten för lungcancer och kvartsexponering efter justering för rökning blev 1,37 (1,1–1,7) [28].

En studie från 2007 undersökte kinesiska gruv- och keramikarbetare. Syftet var att separera effekterna av kvarts från andra riskfaktorer. 511 lungcancerfall och 1 879 kontrollpersoner ingick i studien. Man observerade ett dos-respons-samband för cancerframkallande effekt av kristallin kvarts då man justerat för rökning. Då analysen justerades för andra riskfaktorer (radon, arsenik och PAH) försvann detta samband. Författarna menar att studien inte stödjer hypotesen att kristallin kvartsexponering är kausalt associerat med en ökad risk för lungcancer. Författarna konkluderar att andra riskfaktorer som radon, arsenik, PAH, asbest, dieselavgaser och rökning påverkar lungcancerriken [29]. Författarna skriver att yrket med högst kvartsexponering (median 4,8 mg/m³ per år, i volframgruvor) hade samtidigt en hög exponering för radon, yrken med måttlig kvartsexponering (median 2,6 respektive 2,1 mg/m³ per år i tenngruvor respektive keramikarbete) hade samtidig hög exponering för PAH (keramikarbete) och arsenik (tenngruvor). I yrket med lägst exponering (median 0,2 mg/m³ per år) sågs ingen ökad lungcancerriken utan justeringar [29].

En studie på granitarbetare i Vermont, USA, från 2010, undersökte kvartsexponering och dödlighet i lungcancer, njurcancer, andra njursjukdomar, silikos och andra sjukdomar i andningsorganen. 7 052 arbetare anställda mellan 1947 och 1998 ingick i studien. Dödligheten i lungcancer (standardiserad mortalitetskvot, SMR) var 1,4 (95 % KI 1,2–1,5), i silikos 59 (95 % KI 45–77), i tuberkulos 22 (95 % KI 18–26) och i annan lungsjukdom 1,7 (95 % KI 1,5–2,0). Ingen ökad dödlighet sågs för njurcancer eller annan njursjukdom. Ett signifikant samband mellan kumulativ kvartsexponering observerades för silikos samt för annan sjukdom på andningsorganen. Exponeringen för kvarts var högre innan 1940 och i studien fann man ett starkt samband mellan kvartsexponering och dödlighet i silikos bland män födda före 1925. Man fann inga starka bevis för ett samband mellan kvartsexponering och lungcancer när man gjorde en exponerings-respons analys. Därför ansåg författarna att den ökade dödligheten i lungcancer istället berodde på rökning eller annan exponering som inte relaterade till yrket [30].

I en studie bland nederländska arbetare sågs en ökad relativ risk för lungcancer i gruppen som exponerats längst och med högst kumulativ kvartsexponering. Författarna menar, att trots försök att minska nivåerna av kvarts i arbetsmiljön kan halterna fortfarande vara höga (speciellt inom byggnadssektorn). I studien hade man justerat för rökning och resultaten verkade inte ha influerats av asbestexponering. Författarna menar att kvarts ska anses som en human carcinogen [21].

En studie analyserade olika histologiska typer av lungtumörer bland lungcancerpatienter vid två franska universitetssjukhus (1997–2006). Man såg signifikanta samband mellan adenocarcinom i lunga och tidigare exponering för bland annat kvarts [31].

Tre olika kohorter med arbetare analyserades ur det biologiska perspektivet "klonal expansion". En kohort bestod av textilarbetare som exponerats för asbest, den andra kohorten bestod av kvartsexponerade arbetare. För båda kohorterna studerades lungcancerdödligheten. (Den tredje kohorten bestod av arbetare exponerade för skärvätskor och undersöktes för cancer i struphuvudet). Analysen visade att effekterna av asbest och kvartsexponering hade betydelse tidigt i cancerutvecklingen (initiering av cancer) snarare än

sent. Författarna menar att fynden beträffade asbest och kvarts bekräftar tidigare studier, det vill säga att dessa exponeringar har effekt tidigt i cancerutvecklingen [32].

I en artikel från 2011 studerades yrkesexponering och lungcancer bland kinesiska icke-rökare i Hong Kong. Studien inkluderade 132 lungcancerfall och 536 kontrollpersoner utan cancer. En signifikant ökad risk för lungcancer observerades för yrken med exponering för kvartsdamm och dieselvagaser samt för målare. Vid kvartsdammsexponering (och spraymålning) var den ökade lungcancerriksen associerad med ökad tid som anställd. Separata analyser gjordes för risken för adenomcarcinom. En signifikant ökad oddskvot (2,9, 95% KI 1,1-7,7) observerades för arbetare som exponerats för kvartsdamm. Författarna menar att studien stödjer en oberoende effekt av kristallin kvarts gällande lungcancerriksk bland icke-rökare [33].

I en poolad kohort (inkluderande data från 10 tidigare studier) med totalt 44 160 gruvarbetare och 21 820 kontroller studerades sambandet mellan kvartsexponering och lungcancer. En positiv dos-respons sågs vid kumulativ exponering. Författarna till studien stödjer IARC:s klassificering av kristallin kvarts som cancerframkallande. Data för rökning saknades dock [22].

En studie från år 2000 undersökte exponering-responssambandet för kvarts, silikos och lungcancer [34]. Undersökningen baserades på två studier publicerade 1997 och ger en kvantitativ meta-analys för lungcancer i relation till kvartsexponering. Cancerdödligheten beräknades till 1,38 (SMR) vid en kumulativ exponering på 3 mg/m³-år (12 % ökad risk per mg/m³-år). Författaren sammanfattar att lungcancerriksen vid en livstids exponering på 0,1 mg/m³ kan vara ökad med 30 % eller mer [34].

En artikel från 2005 undersökte den globala sjukdomsördan orsakad av yrkesmässig exponering. Där listades olika yrkesexponeringar och deras viktade relativa risker för lungcancer. Den relativa risken baserades på kombinerade data från de största epidemiologiska studierna. Andelen arbetare inom varje yrkesexponering beräknades. Kvartsexponering var den yrkesexponering som gav högst relativ risk för lungcancer efter viktning för antal exponerade. Den viktade relativa risken beräknades till 0,47. Sju andra lungcarcinogener listades också. Så till exempel blev den viktade relativa risken 0,43 för dieselryk, och 0,35 för asbest. Intressant är också att den relativa risken för kvarts och lungcancer angavs till 1,3 och för asbest och lungcancer till 2,0 [3]. Dessa data baseras dock på äldre studier som inkluderat hög exponering, vilket kan göra resultaten svårtolkade.

Lacasse (2009) och medarbetare såg en ökad relativ risk för lungcancer vid ökad kumulativ exponering för kvarts i en meta-analys av dos-respons. Studierna var justerade för rökning. Författarnas slutsats var att kvarts är en lungcarcinogen. Ett tröskelvärde (exponeringsvärde över vilken risken för lungcancer ökar) beräknades till >1,84 mg/m³ per år [35]. I meta-analysen ingick studier publicerade 1997 eller senare.

Silikos och lungcancer

Silikos (stendammslunga) är enligt CICAD den kritiska effekten vid kvartsexponering [1]. Lungsilikos är en potentiellt dödlig sjukdom som tusentals människor varje år avlider i runt om i världen. Den hör till de yrkessjukdomar som man känt till längst. Silikos förekommer i olika former och stadier, allt från lindrig och symtomfri till snabbt progredierande med andningssvårigheter och även dödligt förlopp. Sjukdomen utvecklas initialt som en inflammatorisk process med ansamlingar av inflammatoriska celler och fibrosbildning i

lungan. Andra karakteristika är granulombildning och typiska noduli som syns på röntgen. Silikos kan uppvisa en lång latensperiod utan symptom, som dock är omvänt proportionell mot exponeringsnivån. Fulminant silikos är en variant som kan utvecklas efter mycket intensiv exponering och leder till ett snabbt insättande sjukdomsförlopp [36, 37]. Kvantsexponering kan även leda till KOL oavsett om det finns röntgenologiska belägg för silikos [38].

Enligt den brittiska arbetsmiljömyndigheten HSE [23] anger flera studier att den ökade dödligheten i lungcancer hos kvartsexponerade arbetare är begränsad till dem som har silikos och att exponering som inte leder till silikos inte heller leder till lungcancer. Åsikten har dock senare framförts att de gränsvärden som finns idag inte alltid räcker för att förhindra silikos, och att ökade risker för silikos visats även vid exponeringskoncentrationer under $0,05 \text{ mg/m}^3$ [20]. HSE sammanfattar vidare: det är svårt att identifiera en nivå för yrkesexponering av kvarts under vilken risken för att utveckla silikos inte finns. Men å andra sidan framhåller man att i princip alla människor utsätts för låga halter kvarts i luften, och endast yrkesexponerade personer utvecklar silikos. Detta talar för ett tröskelvärde. HSE summerar att risken för att utveckla silikos ökar brant då den dagliga medexponering för respirabelt kristallin kvarts överskrider $0,1 \text{ mg/m}^3$ [23].

IARC menar att många cancerstudier på silikos-patienter kan innehålla felaktigheter (bias), bland annat för att silikos ofta används som tecken på kvartsexponering. Dessutom har det varit/är fortfarande variationer i diagnostik mellan länder och tidsperioder. I många, framförallt äldre, studier, har detta inte evaluerats tillräckligt, menar IARC. I sin slutliga cancerklassificering tar dock IARC inte hänsyn till det eventuella sambandet med silikos [6].

Sambandet kvartsexponering och silikos

En studie från 2000 undersökte exponering-responssambandet för kvarts, silikos och lungcancer [34]. Undersökningen baserades på en utförlig genomgång av artiklar gällande silikos i relation till kvartsexponering. Risken för att utveckla silikos vid $3 \text{ mg/m}^3\text{-år}$ kumulativ exponering låg i de olika studierna mellan 0,4-11 % och vid $4 \text{ mg/m}^3\text{-år}$ kumulativ exponering mellan 1,2-53 %. Författaren konkluderar att den kumulativa risken för silikos verkar ligga runt 5 % vid $2 \text{ mg/m}^3\text{-år}$ och runt 50 % vid $4 \text{ mg/m}^3\text{-år}$ (baserat på antagandet om en icke-linjär dos-respons samband för silikos, där risken ökar snabbare vid högre kumulativ dos) [34].

Det har beräknats att risken för att utveckla silikos vid exponering för $0,008 \text{ mg/m}^3$ (livstidsexponering) av kristallin kvarts (baserat på nivåer i stadsluft i USA) är mindre än 3 % för friska individer [1, 39]. CICAD har i sin rapport från 2000 sammanfattat att risken för att utveckla silikos vid yrkesexponering för $0,05\text{-}0,10 \text{ mg/m}^3$ kristallin kvarts varierar mellan 2-90 % [1]. I rapportens sammanfattning inkluderas fyra studier där bland annat amerikanska gruvarbetare haft en hög prevalens på 30 respektive 90 % för silikos vid dessa nivåer. Studierna var dock relativt små.

I en studie från 2010 jämfördes silikospatienter med friska försökspersoner som var exponerade för kvarts (62 silikospatienter, 24 försökspersoner exponerade för kvarts samt 19 utan exponering). Serum-nivåerna av "tumor necrosis factor alfa" (TNF-alfa, en cytokin involverad i inflammation) var signifikant högre bland kvartsexponerade friska personer och bland silikospatienter jämfört med oexponerade. Författarna menar att höjda nivåer av TNF-alfa kan vara ett tecken på kvartsexponering och skulle kunna användas som biomarkör för exponering [40].

Ett exempel på att frågan om kvartsdamm i arbetsmiljön fortfarande är aktuell är sandblästring av jeansstyger för modeindustrin. Detta har nyligen orsakat en silikosepidemi bland annat i Turkiet. Arbetare utan tillräcklig skyddsutrustning exponerades för mycket höga nivåer kvarts och utvecklade snabbt dödlig silikos [10, 11].

Kan kvartsexponering associeras till ökad lungcancerrisk även vid avsaknad av silikos?

Det finns klara bevis för att silikos orsakas av kvartsexponering och ett statistiskt signifikant samband mellan silikos och lungcancer har visats [41]. Frågor som länge debatterats gällande kvartsdamm och cancerrisk är om det räcker att undvika silikos för att undvika lungcancer.

I en sammanfattande studie av europeiska epidemiologiska studier från 2009 indikeras dock en låg eller ingen risk för lungcancer bland icke-silikospatienter [42]. Minst två riskbedömningar (SCOEL 2003 och HSE 2003) baseras på antagandet att exponering som inte leder till silikos inte heller utgör någon signifikant risk för att utveckla lungcancer [13, 23]. Flera kohortstudier har rapporterat en relativ risk för lungcancer på 1,3–1,4 bland kvartsexponerade arbetare [18, 22, 35]. Om man inkluderar arbetare med verifierad silikos blev den relativa risken högre, 1,7–2,7 [18, 22, 35].

Checkoway och Franzblau diskuterar i en artikel från 2000 om det ens är möjligt att på basis av epidemiologiska studier svara på frågan om silikos krävs för en ökad lungcancerrisk bland kvartsexponerade arbetare [43]. Författarna menar att det är en stor osäkerhet kring diagnosticeringen, där vanlig röntgenundersökning kan vara relativt okänslig vid detektion av små lungförändringar i ett tidigt stadium av sjukdomen. De menar vidare att epidemiologiska studier som vill studera lungcancerrisken vid låga exponeringar av kristallin kvarts bör inkludera stora populationer med breda exponeringsgrupper (inklusive låga och höga nivåer). Författarna konkluderar att det är för tidigt att dra slutsatsen att silikos krävs för lungcancer vid kvartsexponering och att man bör separera silikos och lungcancer, då deras effekter inte behöver vara relaterade [43].

Erren och medarbetare utförde en metaanalys på 11 epidemiologiska studier. Bland de studier där lungcancer hos kvartsexponerade individer utan silikos studerats var endast 3 justerade för rökning. Den sammantagna relativa risken enligt dessa tre studier var 1,0 (95 % KI 0,8–1,3). De övriga åtta studierna, som inte justerats för rökning, gav en liten ökad relativ risk för lungcancer; 1,2 (95 % KI 1,1–1,4). Författarna menar att studien inte kan klarlägga om kvartsexponering utan silikos kan orsaka lungcancer [44]. Analysen baserades till stor del på studier gjorda före 1997.

Sambandet mellan kvartsexponering och lungcancer bland europeiska arbetare med silikos studerades. Den sammantagna relativa risken från sju kohorter och en fall-kontrollstudie var 1,7 (1,4–2,2). Denna studie stödjer sambandet mellan silikos och lungcancer. Även sambandet mellan kvartsexponering och lungcancer utan silikos studerades. Den sammantagna relativa risken från kohorter med arbetare där silikoförekomst inte beaktats var 1,3 (95 % KI 1,2–1,3) (24 studier) och för fall-kontrollstudier 1,4 (95 % KI 1,2–1,7) (13 studier). Den relativa risken för lungcancer bland arbetare utan silikos (2 studier) var 1,1 (95 % KI 0,87–1,6) respektive 0,97 (95 % KI 0,7–1,4) [42]. Enligt författarna tyder resultaten på en måttligt ökad lungcancerrisk. Den lägre relativa risken för exponerade utan silikos kan vara relaterad till en lägre exponeringsdos eller osäkerhet i data. Sammanfattningsvis konkluderar författarna att sambandet mellan silikos och lungcancer är klart, men om

kvartsexponering kan ge cancer utan silikos är fortfarande oklart (ingen signifikant ökning kunde visas, men resultaten baserades bara på två studier) [42].

Annan cancer än lungcancer

Studier har visat ett samband mellan exponering för kristallin kvarts och cancer i matstrupen, mage, hud och skelett. Fynden har ibland varit inkonsekventa (få studier, både positiva och negativa resultat) och i de flesta fall har det varit en kombinerad exponering med andra riskfaktorer [20]. Flera studier visar cancer i mage och matstrupen, se nedan.

En svensk studie från 2007 bland svenska arbetare i Bygghälsan undersökte risken för magcancer. Man såg att kvartsdammsexponering gav en signifikant ökad risk för magcancer vid måttlig eller hög exponering: incidenskvot (IRR) 1,2 (95 % KI 1,0-1,4) respektive 1,3 (95 % KI 1,0-1,7) [45].

En studie bland brittiska kolgruvarbetare visade på en ökad dödlighet i magcancer. Även högre dödlighet i diagnoser som KOL, kronisk bronkit och emfysem observerades. Författarna konkluderar att magcancer inte verkar vara relaterat till kvartsexponering (på grund av avsaknad av exponering-respons). Enligt författarna kan en ökad risk för dödlighet i KOL, kronisk bronkit och emfysem bero på rökning [46].

En japansk studie från 2001 såg en icke-signifikant ökning av magcancer och cancer i matstrupen bland kvartsexponerade och silikospatienter. Man hade justerat för rökning [47].

Sammanfattning av sambandet kvarts och cancer

Det finns många studier som visar på en ökad risk för lungcancer vid kvartsexponering. Risken förhöjs när man bara tar med arbetare med silikos. Det är fortfarande oklart om arbetare utan silikos har en förhöjd risk för lungcancer, då det fåtalet studier som undersökt detta, och som justerats för rökning, inte visar någon ökning eller ingen signifikant ökning. Detta kan bero på att få studier med relevant justering för rökning har studerat detta eller att det inte finns någon ökad risk. En svaghet med många studier är att man inte har särskilt olika typer av lungcancer. I IARCs slutsats nämns inte silikos som en viktig faktor för sambandet med lungcancer, dock diskuteras detta i huvuddokumentet och det konstateras att sambandet mellan silikos och lungcancer har observerats i flertalet studier [6]. Det föreligger således inga starka epidemiologiska belegg för att lungcancer uppkommer utan föregående silikos, men data utesluter inte heller en risk.

Interaktioner mellan kvarts och andra cancerframkallande ämnen

Lungcarcinogener som av IARC klassats i Grupp 1 (som t.ex. arsenik, asbest, beryllium, bis-klormetyler, kadmium, krom, nickel, radon, kvarts och aktiv/passiv rökning) har nyligen diskuterats [48]. Ofta sker exponering för flera av de ovan nämnda carcinogenerna samtidigt i många yrken, och det kan vara svårt att avgöra hur mycket de olika ämnena bidrar till hälsoeffekter, till exempel lungcancer. Man hänvisar till confounding-problematik mellan kvarts och andra carcinogener i de flesta studier. Vanliga confounders som nämns i dessa sammanhang är radon, PAH och rökning. Med undantag för rökning har vi dock funnit relativt få studier där man studerat eller kommenterat möjliga interaktionseffekter av kvarts och andra cancerframkallande ämnen.

Interaktion med rökning

Interaktionen mellan kvarts och tobaksrök har diskuterats i flera epidemiologiska studier. Resultaten i många andra studier kan ha påverkats av rökning som "confounder" eftersom risken för lungcancer ofta har visats minska när man justerat för rökning. Man har även visat att rökare som exponerats för kvartsdamm har utvecklat silikos mer frekvent än icke-rökare [20]. En nyligen publicerad studie, som är baserad på två tidigare studier, indikerar dock att interaktionen mellan kvarts och tobaksrök kan beskrivas som en samverkans-effekt. Den statistiska analysen anger en samverkans-effekt som ligger mellan kategorierna "additiv" och "multiplikativ" [18]. Andra meta-analyser har visat additivitet men inte en multiplikativ interaktion [41] [49]. En av meta-analyserna inkluderande 30 studier, bland annat sågs att rökare med silikos hade en mycket förhöjd relativ risk för lungcancer (4,5 jämfört med 2,0 för icke-rökare med silikos). Författarna konkluderar att patienter med silikos bör sluta röka för att förhindra lungcancer [41].

Många studier har visat en ökad risk för lungcancer bland järngjuteriarbetare. En biomonitoreringsstudie bland gjuteriarbetare visade att rökning och hög exponering för PAH korrelerade med höga koncentrationer av 1-hydroxypyren i urin (1-hydroxypyren används ofta som markör för PAH-exponering). Resultaten visar på en mer än additiv effekt mellan yrkesrelaterad PAH-exponering och rökning vad avser denna biomarkör. Inga liknande effekter sågs med hög kvartsexponering och rökning. Däremot sågs en ökad effekt på 1-hydroxypyrennivåerna vid både hög yrkesmässig exponering för PAH och kvarts bland rökare [50], vilket kan tolkas som att kvartsexponering påverkar PAH-omsättningen.

Interaktioner med andra ämnen

Det kan antas att många cancerframkallande ämnen kan interagera med kvarts och utvecklandet av lungcancer. Dokumenterade interaktioner i välkontrollerade djurstudier inkluderar effekter av det radioaktiva kontrastmediet thorotrast [51] samt effekter av benzo[a]pyrene [52]. I en epidemiologisk studie föreslås att flera yrkesrelaterade och icke-yrkesrelaterade riskfaktorer, inklusive arsenik och PAH, kan interagera på ett komplext vis med kvarts i lungcancerutveckling [24]. En annan publikation föreslår att användandet av kvartskontaminerat kol för inomhuseldning och interaktioner mellan PAH och kvarts, kan förklara de höga lokala dödlighetstalen för lungcancer bland kvinnor i Kina [53]. I en sammanfattande artikel från 2007 konkluderas att skillnader i produktion av reaktiva syreradikaler och TNF-alfa av alveolära makrofager kan stå för en del av den stora variationen i lungcancer-risk man ser i epidemiologiska studier [54]. Detta skulle kunna

innebära att ämnen som i samverkan med kvarts höjer reaktiva syreradikaler och TNF-alfa också förstärker kvarts carcinogena potens.

Lungcancer och exponering för kvarts och dieselavgaser studerades bland svenska arbetare i järnmalmgruvor som hade en samtidig exponering för radon. Bland arbetare i Kirunagruvan sågs en ökad relativ risk för lungcancer jämfört med den allmänna befolkningen. Författarna sammanfattar att gruvarbetare i Kirunagruvan har en förhöjd risk för lungcancer på grund av kvartsexponering (men inte radon). Bland arbetare i gruvan i Malmberget sågs också en högre lungcancerrisk, som författarna anser bero på både kvarts- och radonexponering (radonhalterna i Malmberget är mycket högre än i Kirunagruvan) [26]. En ökad lungcancerrisk observerades även vid exponeringar $< 2 \text{ mg år/m}^3$ i Kirunagruvan [26]. En effekt vid denna låga nivå kan ha influerats av interaktioner med järn, då järn kan katalysera reaktioner med reaktiva syreradikaler och då järnkontaminerad kvarts är mer cytotoxisk [55]. Man såg ingen ökad relativ risk vid kumulativ exponering för dieselavgaser i Kirunagruvan.

Paralleller mellan kvarts–asbest och asbests interaktioner med andra cancerframkallande ämnen

Asbest är en grupp av naturligt förekommande hydratsilikat-fibrer vars draghållfasthet och motståndskraft är idealiskt för byggnation och isolering [56, 57]. Den industriella produktionen av asbest började redan 1850, men i mitten av 1900-talet stod det klart att asbest-exponeringen ökade risken för inflammation i lungan (pleural effusion, pleurala plack, atelektas och asbestos) samt risken för cancersjukdomar som mesoteliom och lungcancer [37].

Flera former av asbest används/har använts inom industrin, till exempel krysotil (vit asbest), antofyllit, krokidolit (blå asbest), tremolit och amosit (brun asbest). Krysotil är det mest använda asbestmaterialet. Flertalet länder har förbjudit asbest, men i många utvecklingsländer ökar asbestanvändningen fortfarande. År 2000 var Kina, Indien, Japan, Indonesien och Sydkorea bland de länder som hade högst asbestförbrukning [48].

Asbest och fibros/asbestos

Asbestexponering ger en diffus fibros i lungorna och fibrerna kan lagras i bronkioler och alveoler, vilket leder till ansamling av makrofager [37]. Kortare asbestfibrer (mindre än 3 μm) kan fagocyteras och elimineras via lymfsystemet, medan längre fibrer stannar kvar i vävnaden under längre tid, vilket kan leda till fibros i lungvävnaden. Fiberlängden anses ha stor betydelse för det patogena förloppet när det gäller fibros och asbestos [37]. Pleurala plack bildas hos 20-60% av yrkesexponerade arbetare men även i 2-6% av icke-yrkesexponerade personer [56].

Asbest och cancer

Exponering av asbest kan leda till cancer, där lungcancer och mesoteliom (cancer i mesotelet i lungsäckarna, bukhinnan eller hjärtsäcken) är de vanligaste. Mesoteliom är jämfört med lungcancer en relativt ovanlig typ av cancer, som främst är relaterad till tidigare asbest-exponering [58]. Även andra orsaker, till exempel exponering av andra fibrer som erionit, kan ligga bakom uppkomst av mesoteliom [59]. Även vid cancerutveckling verkar fiberlängden vara betydelsefull; långa, tunna fiber av amfibol typ (antofyllit, krokidolit, tremolit, amosit) är de mest patogena [48]. Vissa forskare menar att det är oklart om någon säker exponeringsnivå (tröskelnivå) för asbest finns, som inte ökar risken för cancer [56]. Lungcancerrisken vid asbestexponering ökar vid samtidig exponering för tobaksrök.

Kvarts och asbest

Både kvarts och asbest orsakar dammlunga (pneumoconios). Kvartsexponering kan orsaka silikos och asbestexponering kan ge asbestos. Det är av intresse att jämföra litteraturen om sambandseffekter med asbest och kvarts. Dock finns relativt få studier där man tittat på sambandet och interaktioner mellan kvarts och asbest, även om båda är vanliga confounders för varandra i epidemiologiska studier. Trots att verkningsätten är liknande, (till exempel lungfibros, inflammation, ökade nivåer av syreradikaler) och samtidig exponering förmodligen kan bidra till ökad risk för lungcancer, så har vi inte funnit några relevanta studier som fokuserat på samverkan. Asbest verkar dock vara en mer potent cancerfram-

kallande substans jämfört med kvarts. En analys anger relativa risken till 1,3 för kvarts och till 2,0 för asbest [3]. Det finns få rapporterade fall av mesoteliom i relation till kvartsexponering. Man har nyligen funnit att långa fibrer, till skillnad från korta fibrer och partiklar, inte kan dräneras från lungsäckarna [60]. Detta förhållande kan tänkas förklara att asbest, men inte kvarts, associerats med mesoteliom.

En äldre artikel tar upp skillnader mellan asbest och kvarts [61]. De fibrösa lungskadorna orsakade av kvarts är granulomatösa med en typisk skarpt avgränsande struktur och riklig fibros, medan skadorna från asbest är mer diffusa och icke-specifika. Pleurala plack är karaktäristiskt för asbestexponering, men inte för kvartsexponering. Kvarts orsakar svår celltoxicitet, framförallt bland makrofager, medan den vid asbestexponering är relativt mild [37, 61, 62].

En annan väl studerad hälsoeffekt av kvartsexponering är t.ex. autoimmun sjukdom, men det är oklart om även asbestexponering ger en autoimmun påverkan. Huruvida asbest kan påverka immunsystemet och på så vis öka risken för tumöruppkomst diskuteras i en nyare artikel från 2010 [63].

Asbest och andra carcinogener

I epidemiologiska studier i samband med asbestexponering och lungcancer nämns ofta samtidig exponering som svetsrök, dieselavgaser, PAH, krom och nickel samt strålning och rökning (se avsnitt nedan). Man talar ofta om confounders som kan ha påverkat resultaten. Resultat av tidigare studier av co-carcinogena egenskaper på djur har sammanfattats av Mossman [64].

En nyare fall-kontrollstudie från 2009 undersökte sambandet mellan PAH-exponering och lungcancer i flera europeiska länder. Man fann ingen ökad risk för lungcancer associerad med PAH-exponering, däremot sågs en ökad risk för lungcancer vid exponering för PAH och asbest. Bland brittiska lungcancerfall som exponerats både för PAH och asbest sågs en oddskvot på 4,4 (95 % KI 2,2–8,9) för lungcancer. En icke-signifikant ökning (oddskvot 1,4) av lungcancerfall sågs bland andra nationaliteter (Tjeckien, Ungern, Polen, Rumänien, Ryssland och Slovakien) som exponerats för PAH och asbest [65].

Asbest och rökning

Många studier på asbestexponerade arbetare har visat att rökning tillsammans med asbest visar på en interaktion som ger mer än additiv effekt när det gäller lungcancer (multiplikativ) [66-70].

Mekanismer som bidrar till de synergistiska effekterna mellan asbest och tobaksrök när det gäller lungcancer kan vara att t.ex. PAH binder till och anrikas på asbestfibrer, eller att syreradikaler som orsakas av röken förstärker asbestfibrernas toxicitet i luftrören. Reaktiva syreradikaler har också visats förändra metabolismen av det mutagena och carcinogena ämnet benspyren i röken genom att hämma vissa avgiftningsvägar [71]. En råttstudie anger att mesoteliom tidigareläggs av benspyren vid administration tillsammans med krysotil [72].

Kvarts och andra sjukdomar

Yrkesexponering för kristallin kvartsdamm har undersökts som en möjlig riskfaktor med avseende på flera systemiska autoimmuna sjukdomar, t.ex. ledgångsreumatism, sklerodermi, och SLE (systemisk lupus erytematos). En svensk studie rapporterade ett starkt samband mellan kvartsexponering och SLE [25]. Andra autoimmuna sjukdomar relaterade till njurarna har också rapporterats i samband med kvartsexponering. Sjukdomar som silikos och dammlunga har länkats till ökade nivåer av antikroppar, immunkomplex och överproduktion av immunoglobuliner, främst IgG. Kronisk exponering för kvarts och uppkomst av silikos kan leda till en kronisk stimulans av immunsystemet genom att kvarts skadar makrofagerna i lungan, vilket leder till ökade nivåer av inflammatoriska cytokiner, t.ex. interleukin-1 och TNF-alfa, som i sin tur stimulerar andra celler och ökar det inflammatoriska svaret. Även ökade nivåer av syreradikaler kan bidra till att aktivera immunsystemet [73]. Det är oklart om och hur autoimmuna sjukdomar relaterar till uppkomst av cancer.

En studie från 2007 visade en ökad dödlighet i ischemisk hjärtsjukdom bland svenska gruvarbetare och andra arbetare som exponeras för kvarts. Författarna menar att det dock inte är klarlagt om ökningen bara beror på kvartsexponering eller om andra faktorer kan ha bidragit [74]. Inflammation i lungan diskuteras som en möjlig orsak och stöds av sambandet mellan hjärtsjukdom och den inflammation som orsakas av inhaleda partiklar [75].

Djurdata – kvarts

Ett stort antal djurstudier har gjorts för att studera effekter av kvarts. Långtidsstudier på djur har visat lungtoxicitet, påverkan på lungvikten, lungfibros, förändrat kollageninnehåll, celltoxicitet och biokemiska förändringar i lungan samt försämrade fagocytos i alveolära makrofager [1]. Långtidsexponering av kvarts i råttor har också visat signifikanta ökningar av adenocarcinom och skivepitelcancer i lunga i de flesta djurförsök. Man har funnit stora skillnader i känslighet mellan djurarter; i råttor är kvarts klart cancerframkallande, medan möss och hamstrar uppvisar mindre känslighet [1, 6, 76]. Nedan sammanfattas nyare djurstudier med mekanistiska fynd som vi ansett vara av relevans.

I en tvåårsstudie på råttor som exponerades för kvarts 6 timmar/dag, 5 dagar i veckan, sågs en signifikant ökning av lungtumörer. Dessutom hade djuren inflammation, hyperplasi och fibros i lungorna. Enligt författarna kan resultaten vara särskilt intressanta då koncentrationen kvarts i denna studie var relativt låg (1 mg/m³) [77].

Studier i råttor (korttidsexponering <10 dagar) visade att kvartspartiklar i lungan kan tas upp av epitelceller och interstitium för att vidare ackumuleras i lymfnoder [1]. Hos möss som exponerats för kvarts observerades ökade nivåer av inflammatoriska celler (makrofager) och kemokiner, framförallt i honmöss [78].

I en musmodell för silikos resulterade kvartsexponering (instillation) i uppreglering av inflammatoriska faktorer (interferon-beta och IRF-7) som kan leda till att kronisk lunginflammation utvecklas [79].

Möss som exponerades för kvarts visade tecken på lungfibros samt infiltration av inflammatoriska celler i lungan. Man såg även ökade nivåer av inflammatoriska cytokiner som interleukiner [80].

Råttor som fick inandas en hög akut dos kvarts utvecklade akut silikos, inflammation och apoptotiska celler i lungan. Resultaten visade också att kronisk exponering för lägre nivåer av kvarts resulterade i mildare inflammation i lunga samt ett ökat uttryck av antiapoptotiska markörer i lungan [81].

En annan effekt som beskrivits i samband med kvartsexponering är påverkan via kommunikation mellan celler i så kallade "GAP junctions". Råttor som exponerats för kvarts uppvisade en minskad kommunikation hos lungeepitelceller [82]. Förändringar av denna typ har länge diskuterats i samband med tumöruppkomst [83].

MARCO-receptorer ("macrophage receptor with collagenous structure") på makrofager i lungan binder och tar upp kvartspartiklar in vitro. Genetiskt modifierade möss som saknar receptorn exponerades för kvarts och fick förvärrad lunginflammation och silikos jämfört med vildtypmöss. Makrofager från MARCO -/- möss visade också ett minskat upptag av kvartspartiklar som tyder på ett försämrat "clearance" av kvarts. Man fann även högre nivåer av cytokiner och inflammatoriska celler i MARCO -/- möss jämfört med vildtypmöss. Författarna drar slutsatsen att MARCO-receptorn är en viktig faktor för "clearance" av kristallin kvarts [84]. En annan rapport visar att kolnanorör också kan binda till MARCO-receptorn [85]. Huruvida interaktion genom kompetition med kvartspartiklar kan uppkomma är dock oklart.

Från ett mekanistiskt perspektiv vore inhalationsstudier med kvartsdamm på transgena möss av intresse för att karakterisera underliggande cellulära mekanismer bakom lungcanceruppkomsten.

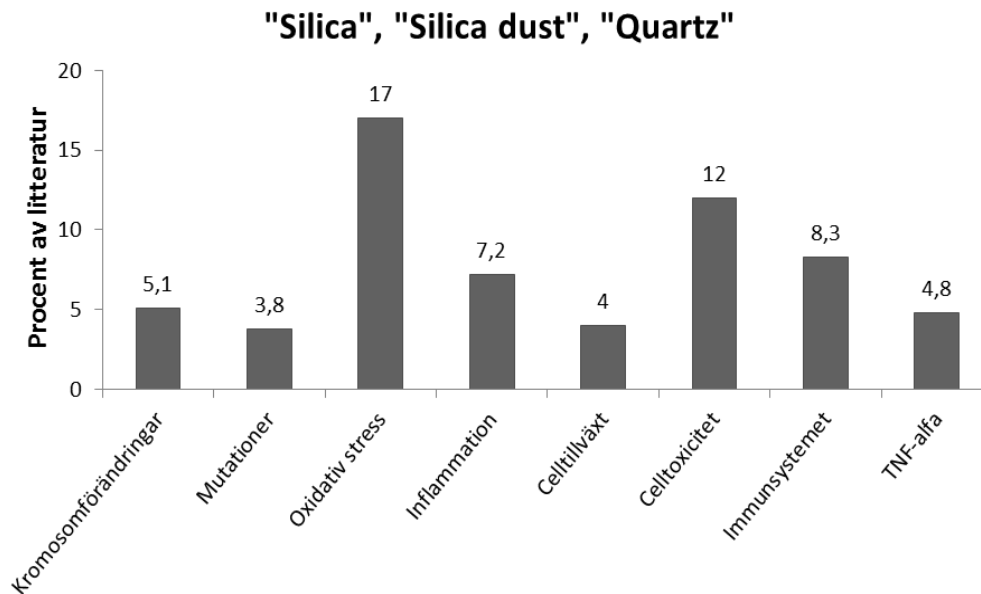
Mekanismer för toxicitet och tumöruppkomst

När kvarts bearbetas bryts kristallen och kiselradikaler kan genereras på klyvningsytorna. Mineraler och organiska föreningar kan minska (t.ex. aluminiumsalter) eller öka (t.ex. damm från kolgruvor) den biologiska aktiviteten av kvarts och kan bidra till toxiciteten på ett komplext sätt. Detta kan vara svårt att förutsäga [86, 87]. Högsta risken för hälsoeffekter, som t.ex. lungcancer, synes föreligga vid exponering för väldigt små och torra, nyligen klyvda partiklar [1, 6, 62]. Vid en genomgång av experimentell och epidemiologisk litteratur framstår risken som lägre vid exponering för "åldrade" partiklar samt när partiklarna är kontaminerade med till exempel aluminium-innehållande mineral [23].

Det finns flera studier på hur kristallin kvarts kan orsaka celltoxicitet. Mekanistiska studier indikerar att flera cellulära förlopp kan leda till toxicitet, inflammation och immunförändringar [55]. Dessa inkluderar effekter på produktion av lungsurfaktant, receptormedierad bindning och toxicitet i alveolära makrofager, ökad produktion av fria radikaler och lysosomal skada. Inga av dessa vägar exkluderar andra mekanismer och de kan fungera tillsammans [41]. Dessutom, kanske inte relaterat till någon av de toxicitetsvägar som nämns ovan, uppvisar silikospatienter hypermetylering i promotorregionen av cancerrelaterade gener som p16INK4a [88]. Av intresse är vidare att samma gen är hypermetylerad också bland storrökare [89], så denna vanliga effekt kan vara en bas för interaktion.

Klassificering för kvarts carcinogena mekanism (CRAB tool)

I avsikt att på ett objektiva sätt belysa vilka mekanismer som studerats mest, och i avsikt att underlätta en jämförelse med asbest, har vi här använt ett datoriserat text-mining-verktyg ("CRAB-verktyget"). Detta har utvecklats för att från PubMeds cirka 20 miljoner artiklar selektera och klassificera vetenskaplig litteratur relevant för cancerriskbedömning [19]. Klassificeringen sker efter de för all canceruppkomst viktigaste och mest välkarakteriserade verkningsätten ("modes of action"), sammanställda 2009 [90]. För kvarts användes sökord som "silica", "quartz" och "silica dust". Kombinationen av dessa sökord resulterade i totalt 8 373 selekterade artiklar. Av dessa klassificerades 686 som studier relaterade till människa/epidemiologi, 393 artiklar relaterade till djurstudier och 211 artiklar relaterade till cellexperiment. Vidare selekterade CRAB-verktyget 373 av artiklarna som relevanta för mekanismer. Diagrammet nedan (figur 2) visar den procentuella fördelningen av dessa 373 artiklar enligt de viktigaste verkningsätten.



Figur 2. Den procentuella fördelningen av kvartsartiklar avseende verkningsätt.

Den profil som verktyget ger stämmer överens med den allmänna uppfattningen kring kvarts toxicitet. Av diagrammet framgår att den publicerade, mekanistiskt inriktade litteraturen om kvarts främst behandlar så kallade icke-genotoxiska verkningsätt, som oxidativ stress, celltoxicitet, påverkan på immunsystemet och inflammation. Dock finns relativt litet publicerat material kring mekanismer under begreppet "genotoxiska effekter" (dvs. direkt interaktion med DNA som leder till mutation). Nedan sammanfattas kort olika verkningsätt som enligt litteraturen och text-mining-verktyget har relevans vid kvartsexponering.

Kvarts och oxidativ stress

Oxidativ stress är den vanligaste indexerade kategorin i figur 2. In vitro-studier anger att graden av oxidativ stress orsakad av kvartsdamm kan påverkas av dess ytegenskaper, fysiska storlek och antalet ställen på ytan där syreradikaler kan bildas. Ökade mängder reaktiva syreradikaler kan skada cellen. Bildandet av syreradikaler leder till cellskada och kan uppkomma både vid kvarts- och asbestexponering [91]. Järn som sitter på ytan av kvartspartiklarna kan vidare öka toxiciteten genom ökad radikalproduktion och minskad tillgång av peptiden glutation i cellen, vilket leder till ökade halter reaktiva syreradikaler i cellen [92].

Som ett exempel på en selekterad artikel kan en studie från 2010 nämnas som belyser sambandet mellan kvartsexponering och oxidativ skada hos människa. Hos 113 silikopatier såg man en ökad aktivitet av enzymet superoxid dismutas samt ökade nivåer av malondialdehyd och glutation i serum. Dessa parametrar tyder på en ökad oxidativ stress och malondialdehydökningen talar för en skada genom lipid-peroxidation. Nivåerna var signifikant högre i silikopatier jämfört med kontroller [93].

Kvarts och celltoxicitet

Den näst vanligaste indexerade kategorin var celltoxicitet (figur 2). Mekanistiska studier anger toxiska effekter på flera cellulära förlopp, t.ex. produktion av lungsurfaktant, receptor-medierad bindning och toxicitet i alveolära makrofager, ökad produktion av fria radikaler och lysosomal skada. Inga av dessa vägar exkluderar andra mekanismer och de kan fungera tillsammans [41].

Kvarts och inflammation

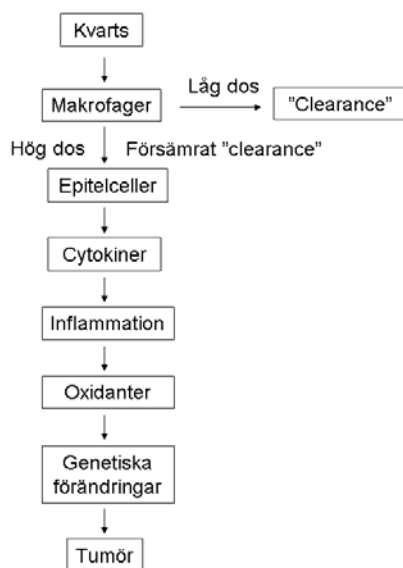
Inflammation var också ofta indexerat (figur 2). Fagocytos av partiklar som t.ex. kvarts leder till att makrofager frisätter inflammatoriska faktorer som kemokiner, cytokiner och reaktiva syreradikaler bildas. Tillsammans leder detta till inflammation och fibros [48].

Kvarts och genotoxicitet

Flera undersökningar för att studera kvarts genotoxiska egenskaper har utförts i standardiserade mutagenicitets-tester på bakterier, men få har visat positiva resultat. CICAD sammanfattar med slutsatsen att direkt genotoxisk effekt av kvarts varken har bekräftats eller uteslutits [1]. Humana studier visar ökad frekvens av mikrokärnor i epitelceller från näsa samt i lymfocyter från arbetare som exponerats för kvartsinnehållande damm [94]. Denna effekt kan tillskrivas produktionen av reaktiva syreradikaler. Mikrokärnor har i andra studier som inte inkluderar kvarts visats vara prediktivt för senare canceruppkomst [95].

Jämförelser mellan kvarts och asbest

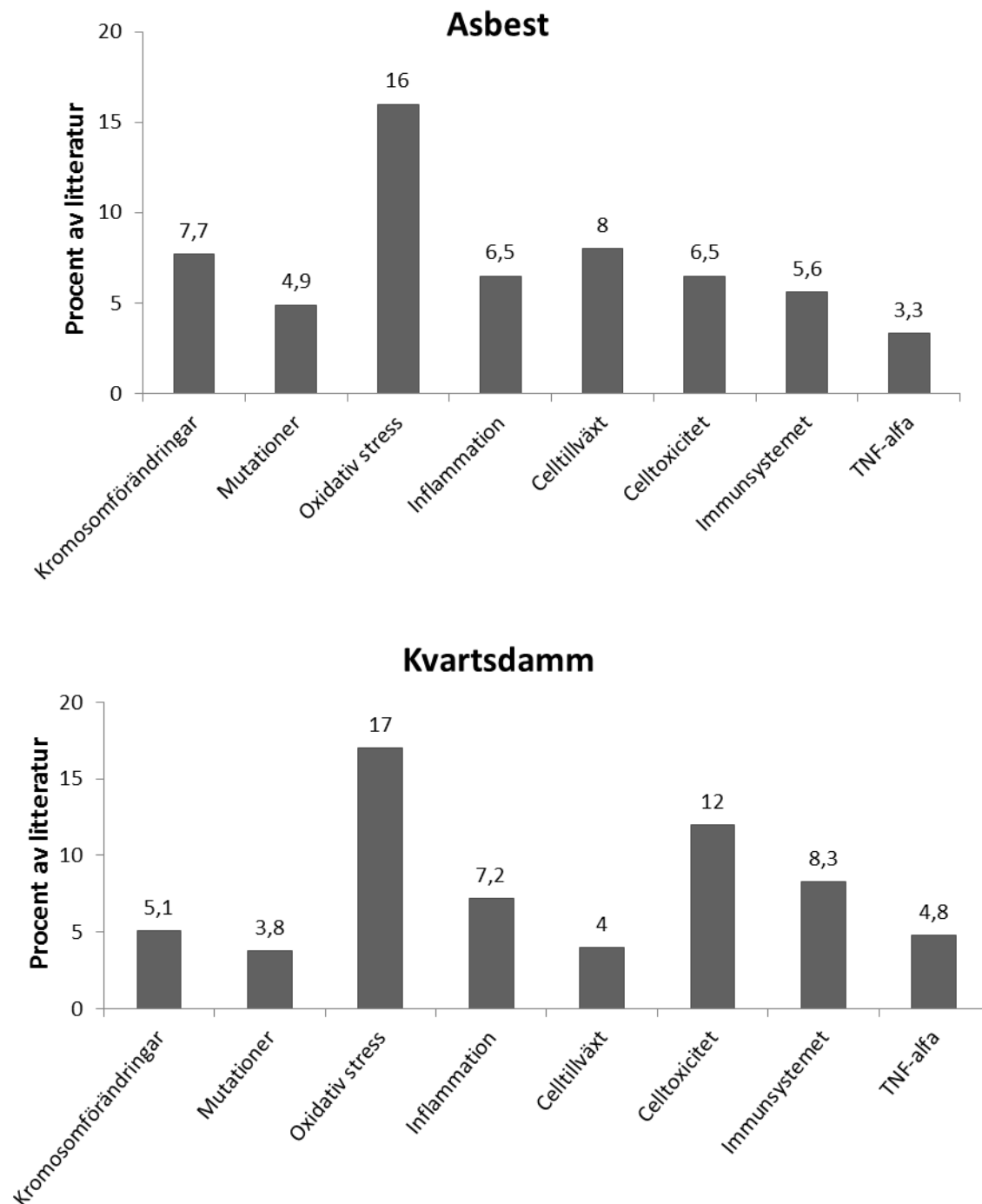
Vi har också analyserat den vetenskapliga litteraturen om asbest med det automatiska klassificeringsverktyget och jämfört med profilen för kvarts, se nedan. Det är tydligt att profilerna för asbests och kvarts verkningsätt liknar varandra.



Figur 3. Ett hypotetiskt inflammations-baserat verkningsätt för kvarts [1].

Sökordet "asbestos" resulterade i 10 854 träffar på PubMed. Klassificeringsverktyget listade 5 475 studier relaterade till epidemiologi (studier på människa), 1 312 relaterade till djurstudier och 1 277 studier relaterade till verkningsätt.

Mekanismer som nämns i samband med asbestinducerad lungcancer är bland annat celltoxicitet och klastogenicitet. Det är oklart om asbest är mutagen i till exempel bakterietest. Den huvudsakliga mekanismen bakom asbestens effekter tros vara ökad oxidativ stress,



Figur 4. Jämförelse av litteraturprofiler för carcinogena verkningsätt studerade för asbest och kvarts.

förändringar i cellcykelprogression (celltillväxt) och aktivering av olika inflammatoriska eller cellulära signalvägar (t.ex. NF-kappabeta, p53 och TNF-alfa) [71]. Specifika molekylära förändringar har visats vid asbestexponering, som kan påskynda lungcancerutvecklingen. Man har t.ex. sett förlust av hela eller delar av kromosom 5 samt förlust av 19p13 i asbestassocierad lungcancer [71].

Analysen ovan visar stora likheter i den vetenskapliga litteraturen för kvarts och asbest. Just likheten talar för att interaktioner mellan kvarts och asbest är ett angeläget forskningsområde, som hitintills inte varit särskilt uppmärksammat. Då asbest håller på att fasas ut ur det svenska samhället kan man invända att studier av en sådan interaktion är av mindre värde, men vi tror att en stabil kunskap inom området kan ha principiell betydelse för även andra carcinogena interaktioner. Det är också av intresse att se att en så pass specifik faktor som TNF-alfa är studerad i stor och liknade omfattning. Detta stärker dess betydelse som föreslagen interaktions-medierande molekyl. Profilen kan också bli utgångspunkt för jämförelser med andra misstänkt interagerande ämnen.

Pågående forskning kring interaktioner mellan carcinogena agens

I vetenskapliga artiklar som handlar om risker med kemiska ämnen försöker man oftast presentera resultaten så att risken med varje riskfaktor kan särskiljas. Likaså brukar riskbedömningar av kemiska ämnen avhandla ett ämne i taget. Denna förenkling har kritiserats därför att ämnen kan interagera och ge upphov till kombinationseffekter, och vid nyåret 2010 fick EU-kommissionen uppdraget att vidta åtgärder. Man ska bland annat se över lagstiftning och främja forskning kring kombinationseffekter. I USA har "The President's Cancer Panel"

(http://deainfo.nci.nih.gov/advisory/pcp/annualReports/pcp08-09rpt/PCP_Report_08-09_508.pdf) föreslagit liknade åtgärder. Behovet att beakta kombinationseffekter är speciellt angeläget när det gäller ämnen där exponeringen kan pågå i årtionden innan effekterna ger sig till känna, såsom fallet är med carcinogener. Experimentell forskning visar att en rad carcinogener kan förstärka varandras carcinogena effekter, men problemets omfattning när det gäller human cancer är oklar.

Kvarts har visats interagera med andra carcinogener i tidiga studier som beaktats vid IARC:s bedömning 1997. Såsom redovisats ovan har vi sökt senare experimentell forskning inriktad på just kvarts och interaktioner men funnit förvånansvärt få nyare studier. Givet kvartsens antagna verknings sätt, som involverar inflammation och oxidativ stress, kan man dock anta att interaktionsmöjligheterna är stora, då en mängd andra carcinogena agens också tycks verka via inflammation och oxidativ stress.

Forskningen inriktad på inflammationens och oxidativa stressens roll för carcinogenes i allmänhet är synnerligen aktiv och i snabb utveckling. Ett flertal review-artiklar har publicerats bara under 2010, och nya molekylära förklaringsmodeller tas fram i snabb takt, se t.ex. [96]. I korthet kan verknings sättet beskrivas som att en inflammatorisk miljö kan underlätta cancerutvecklingen på flera olika sätt. I denna miljö ansamlas inflammatoriska celler som bland annat producerar tillväxtstimulerande cytokiner samt aktiverar syre som skapar oxidativ stress. Cytokinerna kan exempelvis påskynda cellproliferation (celltillväxt), och aktiverat syre kan ge upphov till DNA-skada och åtföljande mutationer. Ibland betraktas

inflammation som ett av sju karakteristika som är centrala för canceruppkomst [97] och har nyligen inkluderats som ett "hallmark" för cancer [98]. En rad signalvägar framstår som viktiga i den experimentella forskningen, men mycket av dagens experimentella forskning måste bekräftas hos människa innan säkra slutsatser kan dras om relevansen för människa. Man kan alltså hävda att inflammation och oxidativ stress spelar en viktig roll för många typer av human cancer, men att de mer detaljerade molekylära förklaringsmodellernas betydelse återstår att visa. Sammantaget anger kunskapsläget vad avser kvarts och cancer att det finns starka skäl att anta att interaktioner har stor kvantitativ betydelse, men att humana studier som belyser detta i stort sett saknas. Undantaget är studier på rökare.

Resultaten från ett europeiskt samarbete, SYNERGY, som syftar till att med epidemiologisk teknik belysa interaktionseffekter, har ännu inte rapporterats. Det startade 2007 med avsikten att analysera interaktioner av yrkesrelaterade carcinogener vid utveckling av lungcancer. Studien organiseras av IARC i samarbete med tyska försäkringsbolaget "German Social Accident Insurance" (DGUV) och dess forskningsinstitut "Institute for Prevention and Occupational Medicine". Asbest, PAH, krom, nickel och kristallin kvarts har valts ut för kvantitativ exponeringsbedömning. Data från 10 fall-kontrollstudier har samlats i en stor databas med 13 412 lungcancerfall och 16 320 kontroller. Flera europeiska länder deltar i studien, däribland Sverige och Karolinska Institutet.

Ett exempel på en molekylär förändring som påvisats hos människa och som kan ge upphov till interaktioner är de så kallade epigenetiska förändringar som setts hos silikospatienter. De uppvisar hypermetylering i promotorregionen hos cancerrelaterade gener som p16INK4a [88]. Detta medför att suppressorgen p16INK4a inaktiveras, varför risken för cancerutveckling ökar. Samma gen är hypermetylerad också bland storrökare [89], så denna effekt är en av flera som kan ge upphov till interaktioner.

Vi vill också nämna att kvartsmjöl ("silica flour" eller "micronized α -quartz") förra året nominerades för toxikologisk testning i det amerikanska National Toxicology Program (NTP). Kvartsmjöl används som tillsats i tvålar, hudvårdsprodukter, tandkräm, färger och som fyllnadsmedel i läkemedel. Kvartsmjöl nominerades för toxikologisk testning (via hud- och oral exponering) baserat på att yrkesexponering av kvarts ger ökad incidens av autoimmuna sjukdomar. Den allmänna befolkningen exponeras både genom hud och oralt för mängder med industri- och konsumentprodukter. Det är fortfarande oklart om hud- och oral exponering av kvarts ger samma hälsoeffekter som via inandning.

Sammanfattning

Den sammantagna bilden av den epidemiologiska litteraturen anger att kvarts är carcinogent för människa. Ett stort antal studier låg till grund för IARC:s ställningstagande 1997, och flertalet senare publicerade studier är i linje med IARC:s bedömning. Även djurstudier och cellstudier stödjer denna slutsats.

I flertalet studier där frågan om lungcancers samband med silikos tagit upp anges ett sådant samband, och evidensen för att lungcancer skulle uppkomma utan silikos är svaga. Detta kan innebära att silikosen är en nödvändig förutsättning för att lungcancer ska uppkomma, eller att risken för lungcancer är mycket låg utan förekomst av silikos. Med tanke på att kvartsexponering är mycket vanlig kan det därför inte uteslutas, att ett icke försumbart antal lungcancerfall beror på kvartsexponering som ej gett upphov till silikos.

Inflammation och oxidativ stress anses vara en starkt bidragande faktor till canceruppkomst och en rad cellstudier beskriver inflammatoriskt svar på kvarts. En rad andra partiklar och kemiska ämnen kan ge upphov till inflammation och oxidativ stress och kan på så sätt tänkas interagera med kvarts och förstärka den carcinogena effekten av kvarts. Därtill kommer att många ämnen kan påverka kvartsens reaktivitet gentemot kroppens celler. Med undantag för tobaksrök, har flertalet epidemiologiska studier inte fokuserat interaktionseffekter. Man har snarast försökt särskilja effekten av kvarts i de fall där samexponeringar förelegat. Några cancertest på djur utöver dem som refererats av IARC 1997, och där interaktionseffekter studerats, har vi inte påträffat. Vi drar slutsatsen att interaktioner med kvarts är alltför litet studerat, trots att indikationerna på samverkans effekter är starka. En fråga som t.ex. inte besvarats är om kvarts i samverkan med någon annan faktor kan ge cancer utan föregående silikos.

Jämförelsen med asbest är av intresse. Här har interaktioner med t.ex. tobaksrök påvisats och även här finns en allmänt utbredd uppfattning att inflammation spelar en avgörande roll för lungcancer. Likheterna i den publicerade litteraturen vad avser kvarts och asbest är stora och detta stödjer ett antagande om likheter i verknings sätt. Kvarts skiljer sig visserligen från asbest genom att vi inte påträffat någon litteratur som anger att kvarts ger mesoteliom, men detta kan möjligtvis förklaras av att kvartspartiklar kan dräneras från lungsäckarna på ett sätt som långa asbestfibrer inte kan [60]. Kvarts framstår också som mindre potent lungcarcinogen än asbest.

Inflammation och därmed förknippad oxidativ stress som carcinogena faktorer tillskrivs en allt större roll i den vetenskapliga litteraturen. Forskningen befinner sig i frontlinjen och det torde inte vara meningsfullt att här sammanfatta denna litteratur på ett enkelt sätt. Klart är dock att en mängd kemiska ämnen tillsammans med kvarts eller asbest kan aktivera gemensamma signalvägar av betydelse för inflammation och oxidativ stress, och att detta öppnar för interaktionsmöjligheter.

Med den överblick vi nu skaffat oss vad gäller kvarts och dess carcinogena egenskaper, och som vi dokumenterat i denna kunskapsöversikt, drar vi slutsatsen att evidensen för kvarts carcinogena effekt på människa väl är i paritet med evidensen vad avser andra ämnen som cancermärkts i Arbetsmiljöverkets gränsvärdeslista. Därmed anser vi att även kvarts bör C-märkas.

Tabell 2. Förkortningar

CICAD	Concise International Chemical Assessment Documents
HSE	Health and Safety Executive, UK
IARC	International Agency for Research on Cancer
KI	konfidensintervall
KOL	kronisk obstruktiv lungsjukdom
MARCO	macrophage receptor with collagenous structure
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health, USA
NTP	National Toxicology Program, USA
PAH	polyaromatiska kolväten
PubMed	PubMed at US National Library of Medicine
SCOEL	Scientific Committee on Occupational Exposure Limits
SIR	standardiserad incidenskvot
SLE	systemisk lupus erytematos
SMR	standardiserad mortalitetskvot
TNF	tumor necrosis factor

Referenser

1. CICAD: **Crystalline Silica, Quartz**. In: *International Programme on Chemical Safety*. Geneva: WHO; 2000.
2. Kemikalieinspektionen: **Kemikaliestatistik, kiseldioxid**. In.; 2006.
3. Driscoll T, Nelson DI, Steenland K, Leigh J, Concha-Barrientos M, Fingerhut M, Pruss-Ustun A: **The global burden of disease due to occupational carcinogens**. *American journal of industrial medicine* 2005, **48**(6):419-431.
4. Kauppinen T, Toikkanen J, Pedersen D, Young R, Ahrens W, Boffetta P, Hansen J, Kromhout H, Maqueda Blasco J, Mirabelli D *et al*: **Occupational exposure to carcinogens in the European Union**. *Occupational and environmental medicine* 2000, **57**(1):10-18.
5. Janko M, McCrae RE, O'Donnell JF, Austria RJ: **Occupational exposure and analysis of microcrystalline cristobalite in mullite operations**. *Am Ind Hyg Assoc J* 1989, **50**(9):460-465.
6. International Agency for Research on Cancer (IARC): **Silica** In., vol. 68. Lyon; 1997.
7. Sundin H, Lindberg, Moberg (ed.): **Svenska folkets hälsa i historiskt perspektiv**; 2005.
8. Jorgensen HS: **Silicosis in the iron-ore mine in Kiruna, Sweden, and the future need for silicosis control**. *International archives of occupational and environmental health* 1986, **58**(4):251-257.
9. Järvholm B, Bystedt J, Reuterwall C: **Kunskapsöversikt. Arbetsrelaterade dödsfall i Sverige - arbetsrelaterad dödlighet i cancer, hjärt-kärlsjukdomar och lungsjukdomar i Sverige**. In: *Rapport 2010:3*. Edited by Arbetsmiljöverket; 2010.
10. Akgun M, Araz O, Akkurt I, Eroglu A, Alper F, Saglam L, Mirici A, Gorguner M, Nemery B: **An epidemic of silicosis among former denim sandblasters**. *Eur Respir J* 2008, **32**(5):1295-1303.
11. Akgun M, Mirici A, Ucar EY, Kantarci M, Araz O, Gorguner M: **Silicosis in Turkish denim sandblasters**. *Occupational medicine (Oxford, England)* 2006, **56**(8):554-558.
12. McDonald JC, McDonald AD, Hughes JM, Rando RJ, Weill H: **Mortality from lung and kidney disease in a cohort of North American industrial sand workers: an update**. *The Annals of occupational hygiene* 2005, **49**(5):367-373.
13. SCOEL: **Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Silica, Crystalline (respirable dust)**. In. Edited by SCOEL, vol. SCOEL/SUM/94; 2003.
14. Andersson: **Kvarts i gjuterier - exponering, ohälsa, åtgärder**. In. Edited by Andersson L, Bryngelsson I-L, Magnuson A, Ohlson C-G, Westberg H: Arbets- och miljömedicinska kliniken, Universitetssjukhuset i Örebro; 2007.

15. Andersson L, Bryngelsson IL, Ohlson CG, Naystrom P, Lilja BG, Westberg H: **Quartz and dust exposure in Swedish iron foundries.** *Journal of occupational and environmental hygiene* 2009, **6**(1):9-18.
16. Arbetsmiljöverket: **Hygieniska gränsvärden och åtgärder mot luftföroreningar.** In., vol. AFS 2005:17; 2005.
17. Freeman CS, Grossman EA: **Silica exposures in workplaces in the United States between 1980 and 1992.** *Scandinavian journal of work, environment & health* 1995, **21 Suppl 2**:47-49.
18. Vida S, Pintos J, Parent ME, Lavoue J, Siemiatycki J: **Occupational exposure to silica and lung cancer: pooled analysis of two case-control studies in Montreal, Canada.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010, **19**(6):1602-1611.
19. Korhonen A, Silins I, Sun L, Stenius U: **The first step in the development of Text Mining technology for Cancer Risk Assessment: identifying and organizing scientific evidence in risk assessment literature.** *BMC bioinformatics* 2009, **10**:303.
20. Brown T: **Silica exposure, smoking, silicosis and lung cancer--complex interactions.** *Occupational medicine (Oxford, England)* 2009, **59**(2):89-95.
21. Preller L, van den Bosch LM, van den Brandt PA, Kauppinen T, Goldbohm A: **Occupational exposure to silica and lung cancer risk in the Netherlands.** *Occupational and environmental medicine* 2010, **67**(10):657-663.
22. Steenland K, Mannetje A, Boffetta P, Stayner L, Attfield M, Chen J, Dosemeci M, DeKlerk N, Hnizdo E, Koskela R *et al*: **Pooled exposure-response analyses and risk assessment for lung cancer in 10 cohorts of silica-exposed workers: an IARC multicentre study.** *Cancer Causes Control* 2001, **12**(9):773-784.
23. Health, and, Safety, Executive: **Respirable crystalline silica - Phase 2 Carcinogenicity.** In. Edited by Executive HaS, vol. EH75/5; 2003.
24. Cocco P, Rice CH, Chen JQ, McCawley MA, McLaughlin JK, Dosemeci M: **Lung cancer risk, silica exposure, and silicosis in Chinese mines and pottery factories: the modifying role of other workplace lung carcinogens.** *American journal of industrial medicine* 2001, **40**(6):674-682.
25. Brown LM, Gridley G, Olsen JH, Mellekjaer L, Linet MS, Fraumeni JF, Jr.: **Cancer risk and mortality patterns among silicotic men in Sweden and Denmark.** *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine* 1997, **39**(7):633-638.
26. Bergdahl IA, Jonsson H, Eriksson K, Damber L, Jarvholm B: **Lung cancer and exposure to quartz and diesel exhaust in Swedish iron ore miners with concurrent exposure to radon.** *Occupational and environmental medicine* 2010, **67**(8):513-518.
27. McDonald AD, McDonald JC, Rando RJ, Hughes JM, Weill H: **Cohort mortality study of North American industrial sand workers. I. Mortality from lung cancer, silicosis and other causes.** *The Annals of occupational hygiene* 2001, **45**(3):193-199.

28. Cassidy A, t Mannelje A, van Tongeren M, Field JK, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Lissowska J, Fabianova E, Mates D *et al*: **Occupational exposure to crystalline silica and risk of lung cancer: a multicenter case-control study in Europe.** *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2007, **18**(1):36-43.
29. Chen W, Bochmann F, Sun Y: **Effects of work related confounders on the association between silica exposure and lung cancer: a nested case-control study among Chinese miners and pottery workers.** *International archives of occupational and environmental health* 2007, **80**(4):320-326.
30. Vacek PM, Verma DK, Graham WG, Callas PW, Gibbs GW: **Mortality in Vermont granite workers and its association with silica exposure.** *Occupational and environmental medicine* 2010.
31. Paris C, Clement-Duchene C, Vignaud JM, Gislard A, Stoufflet A, Bertrand O, Thiberville L, Grosdidier G, Martinet Y, Benichou J *et al*: **Relationships between lung adenocarcinoma and gender, age, smoking and occupational risk factors: A case-case study.** *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2010, **68**(2):146-153.
32. Zeka A, Gore R, Kriebel D: **The two-stage clonal expansion model in occupational cancer epidemiology: results from three cohort studies.** *Occupational and environmental medicine* 2010.
33. Tse LA, Yu IS, Au JS, Qiu H, Wang XR: **Silica dust, diesel exhaust, and painting work are the significant occupational risk factors for lung cancer in nonsmoking Chinese men.** *Br J Cancer* 2011, **104**(1):208-213.
34. Finkelstein MM: **Silica, silicosis, and lung cancer: a risk assessment.** *American journal of industrial medicine* 2000, **38**(1):8-18.
35. Lacasse Y, Martin S, Gagne D, Lakhal L: **Dose-response meta-analysis of silica and lung cancer.** *Cancer Causes Control* 2009, **20**(6):925-933.
36. Rimal B, Greenberg AK, Rom WN: **Basic pathogenetic mechanisms in silicosis: current understanding.** *Curr Opin Pulm Med* 2005, **11**(2):169-173.
37. Parkes R, W: **Occupational Lung Disorders**, Third edn. London: Butterworth-Heinemann; 1994.
38. Dement JM, Welch L, Ringen K, Bingham E, Quinn P: **Airways obstruction among older construction and trade workers at Department of Energy nuclear sites.** *American journal of industrial medicine* 2010, **53**(3):224-240.
39. US Environmental Protection Agency (US-EPA): **Ambient Levels and Noncancer Health Effects of Inhaled Crystalline and Amorphous Silica: Health Issue Assessment.** In. Edited by Nadkarni VM, vol. EPA/600/R-95/115. Research Triangle Park, NC 27711: National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development, U.S. Environmental Protection Agency,; 1996.
40. Slavov E, Miteva L, Prakova G, Gidikova P, Stanilova S: **Correlation between TNF-alpha and IL-12p40-containing cytokines in silicosis.** *Toxicology and industrial health* 2010, **26**(8):479-486.

41. Kurihara N, Wada O: **Silicosis and smoking strongly increase lung cancer risk in silica-exposed workers.** *Industrial health* 2004, **42**(3):303-314.
42. Pelucchi C, Negri E, Gallus S, Boffetta P, Tramacere I, La Vecchia C: **Long-term particulate matter exposure and mortality: a review of European epidemiological studies.** *BMC public health* 2009, **9**:453.
43. Checkoway H, Franzblau A: **Is silicosis required for silica-associated lung cancer?** *American journal of industrial medicine* 2000, **37**(3):252-259.
44. Erren TC, Glende CB, Morfeld P, Piekarski C: **Is exposure to silica associated with lung cancer in the absence of silicosis? A meta-analytical approach to an important public health question.** *International archives of occupational and environmental health* 2009, **82**(8):997-1004.
45. Sjodahl K, Jansson C, Bergdahl IA, Adami J, Boffetta P, Lagergren J: **Airborne exposures and risk of gastric cancer: a prospective cohort study.** *International journal of cancer* 2007, **120**(9):2013-2018.
46. Miller BG, MacCalman L: **Cause-specific mortality in British coal workers and exposure to respirable dust and quartz.** *Occupational and environmental medicine*, **67**(4):270-276.
47. Tsuda T, Mino Y, Babazono A, Shigemi J, Otsu T, Yamamoto E: **A case-control study of the relationships among silica exposure, gastric cancer, and esophageal cancer.** *American journal of industrial medicine* 2001, **39**(1):52-57.
48. Bruske-Hohlfeld I: **Environmental and occupational risk factors for lung cancer.** *Methods in molecular biology (Clifton, NJ)* 2009, **472**:3-23.
49. Yu IT, Tse LA: **Exploring the joint effects of silicosis and smoking on lung cancer risks.** *International journal of cancer* 2007, **120**(1):133-139.
50. Sherson D, Sigsgaard T, Overgaard E, Loft S, Poulsen HE, Jongeneelen FJ: **Interaction of smoking, uptake of polycyclic aromatic hydrocarbons, and cytochrome P450A2 activity among foundry workers.** *British journal of industrial medicine* 1992, **49**(3):197-202.
51. Spiethoff A, Wesch H, Wegener K, Klimisch HJ: **The effects of Thorotrast and quartz on the induction of lung tumors in rats.** *Health physics* 1992, **63**(1):101-110.
52. Niemeier: **Silica, Silicosis and Cancer. Controversy in Occupational Medicine.** New York: Praeger; 1986.
53. Large DJ, Kelly S, Spiro B, Tian L, Shao L, Finkelman R, Zhang M, Somerfield C, Plint S, Ali Y *et al*: **Silica-volatile interaction and the geological cause of the Xuan Wei lung cancer epidemic.** *Environmental science & technology* 2009, **43**(23):9016-9021.
54. Cocco P, Dosemeci M, Rice C: **Lung cancer among silica-exposed workers: the quest for truth between chance and necessity.** *La Medicina del lavoro* 2007, **98**(1):3-17.

55. Hamilton RF, Jr., Thakur SA, Holian A: **Silica binding and toxicity in alveolar macrophages.** *Free radical biology & medicine* 2008, **44**(7):1246-1258.
56. Kamp DW: **Asbestos-induced lung diseases: an update.** *Transl Res* 2009, **153**(4):143-152.
57. Liu G, Beri R, Mueller A, Kamp DW: **Molecular mechanisms of asbestos-induced lung epithelial cell apoptosis.** *Chem Biol Interact* 2010, **188**(2):309-318.
58. Fuhrer G, Lazarus AA: **Mesothelioma.** *Dis Mon* 2011, **57**(1):40-54.
59. Maher B: **Epidemiology: Fear in the dust.** *Nature* 2010, **468**(7326):884-885.
60. Donaldson K, Murphy FA, Duffin R, Poland CA: **Asbestos, carbon nanotubes and the pleural mesothelium: a review of the hypothesis regarding the role of long fibre retention in the parietal pleura, inflammation and mesothelioma.** *Part Fibre Toxicol* 2010, **7**:5.
61. Heppleston AG: **Silica and asbestos: contrasts in tissue response.** *Annals of the New York Academy of Sciences* 1979, **330**:725-744.
62. Mossman BT, Churg A: **Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis.** *Am J Respir Crit Care Med* 1998, **157**(5 Pt 1):1666-1680.
63. Maeda M, Nishimura Y, Kumagai N, Hayashi H, Hatayama T, Katoh M, Miyahara N, Yamamoto S, Hirastuka J, Otsuki T: **Dysregulation of the immune system caused by silica and asbestos.** *Journal of immunotoxicology* 2010.
64. Mossman BT: **Carcinogenesis and related cell and tissue responses to asbestos: a review.** *The Annals of occupational hygiene* 1994, **38**(4):617-624, 423.
65. Olsson AC, Fevotte J, Fletcher T, Cassidy A, t Mannelje A, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Lissowska J, Fabianova E *et al*: **Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and lung cancer risk: a multicenter study in Europe.** *Occupational and environmental medicine* 2010, **67**(2):98-103.
66. Case BW: **Asbestos, smoking, and lung cancer: interaction and attribution.** *Occupational and environmental medicine* 2006, **63**(8):507-508.
67. Erren TC, Jacobsen M, Piekarski C: **Synergy between asbestos and smoking on lung cancer risks.** *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 1999, **10**(4):405-411.
68. Gustavsson P, Nyberg F, Pershagen G, Scheele P, Jakobsson R, Plato N: **Low-dose exposure to asbestos and lung cancer: dose-response relations and interaction with smoking in a population-based case-referent study in Stockholm, Sweden.** *American journal of epidemiology* 2002, **155**(11):1016-1022.
69. Reid A, de Klerk NH, Ambrosini GL, Berry G, Musk AW: **The risk of lung cancer with increasing time since ceasing exposure to asbestos and quitting smoking.** *Occupational and environmental medicine* 2006, **63**(8):509-512.

70. Yano E, Wang X, Wang M, Qiu H, Wang Z: **Lung cancer mortality from exposure to chrysotile asbestos and smoking: a case-control study within a cohort in China.** *Occupational and environmental medicine* 2010, **67**(12):867-871.
71. Nymark P, Wikman H, Hienonen-Kempas T, Anttila S: **Molecular and genetic changes in asbestos-related lung cancer.** *Cancer Letters* 2008, **265**(1):1-15.
72. Fasske E: **Experimental lung tumors following specific intrabronchial application of chrysotile asbestos. Longitudinal light and electron microscopic investigations in rats.** *Respiration* 1988, **53**(2):111-127.
73. Parks CG, Conrad K, Cooper GS: **Occupational exposure to crystalline silica and autoimmune disease.** *Environmental health perspectives* 1999, **107 Suppl 5**:793-802.
74. Weiner J, Barlow L, Sjogren B: **Ischemic heart disease mortality among miners and other potentially silica-exposed workers.** *American journal of industrial medicine* 2007, **50**(6):403-408.
75. O'Connor RE, Bossaert L, Arntz HR, Brooks SC, Diercks D, Feitosa-Filho G, Nolan JP, Vanden Hoek TL, Walters DL, Wong A *et al*: **Part 9: acute coronary syndromes: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations.** *Circulation* 2010, **122**(16 Suppl 2):S422-465.
76. Donaldson K, Borm PJ: **The quartz hazard: a variable entity.** *The Annals of occupational hygiene* 1998, **42**(5):287-294.
77. Muhle H, Kittel B, Ernst H, Mohr U, Mermelstein R: **Neoplastic lung lesions in rat after chronic exposure to crystalline silica.** *Scandinavian journal of work, environment & health* 1995, **21 Suppl 2**:27-29.
78. Brass DM, McGee SP, Dunkel MK, Reilly SM, Tobolewski JM, Sabo-Attwood T, Fattman CL: **Gender influences the response to experimental silica-induced lung fibrosis in mice.** *American journal of physiology* 2010, **299**(5):L664-671.
79. Giordano G, van den Brule S, Lo Re S, Triqueneaux P, Uwambayinema F, Yakoub Y, Couillin I, Ryffel B, Michiels T, Renauld JC *et al*: **Type I interferon signaling contributes to chronic inflammation in a murine model of silicosis.** *Toxicol Sci* 2010, **116**(2):682-692.
80. Sharan Tripathi S, Mishra V, Shukla M, Verma M, Chaudhury BP, Kumar P, Chhabra JK, Pandey HP, Paul B: **IL-6 receptor-mediated lung Th2 cytokine networking in silica-induced pulmonary fibrosis.** *Archives of toxicology* 2010.
81. Langley RJ, Mishra NC, Pena-Philippides JC, Hutt JA, Sopori ML: **Granuloma formation induced by low-dose chronic silica inhalation is associated with an anti-apoptotic response in Lewis rats.** *Journal of toxicology and environmental health* 2010, **73**(10):669-683.
82. Ale-Agha N, Albrecht C, Klotz LO: **Loss of gap junctional intercellular communication in rat lung epithelial cells exposed to carbon or silica-based nanoparticles.** *Biological chemistry* 2010.

83. Cronier L, Crespin S, Strale PO, Defamie N, Mesnil M: **Gap junctions and cancer: new functions for an old story.** *Antioxid Redox Signal* 2009, **11**(2):323-338.
84. Thakur SA, Beamer CA, Migliaccio CT, Holian A: **Critical role of MARCO in crystalline silica-induced pulmonary inflammation.** *Toxicol Sci* 2009, **108**(2):462-471.
85. Hirano S, Kanno S, Furuyama A: **Multi-walled carbon nanotubes injure the plasma membrane of macrophages.** *Toxicol Appl Pharmacol* 2008, **232**(2):244-251.
86. Donaldson K, Stone V, Duffin R, Clouter A, Schins R, Borm P: **The quartz hazard: effects of surface and matrix on inflammogenic activity.** *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2001, **20 Suppl 1**:109-118.
87. Schins RP, Duffin R, Hohr D, Knaapen AM, Shi T, Weishaupt C, Stone V, Donaldson K, Borm PJ: **Surface modification of quartz inhibits toxicity, particle uptake, and oxidative DNA damage in human lung epithelial cells.** *Chemical research in toxicology* 2002, **15**(9):1166-1173.
88. Umemura S, Fujimoto N, Hiraki A, Gemba K, Takigawa N, Fujiwara K, Fujii M, Umemura H, Satoh M, Tabata M *et al*: **Aberrant promoter hypermethylation in serum DNA from patients with silicosis.** *Carcinogenesis* 2008, **29**(9):1845-1849.
89. Andujar P, Wang J, Descatha A, Galateau-Salle F, Abd-Alsamad I, Billon-Galland MA, Blons H, Clin B, Danel C, Housset B *et al*: **p16INK4A inactivation mechanisms in non-small-cell lung cancer patients occupationally exposed to asbestos.** *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2010, **67**(1):23-30.
90. Hattis D, Chu M, Rahmioglu N, Goble R, Verma P, Hartman K, Kozlak M: **A preliminary operational classification system for nonmutagenic modes of action for carcinogenesis.** *Critical reviews in toxicology* 2009, **39**(2):97-138.
91. Vallyathan V, Mega JF, Shi X, Dalal NS: **Enhanced generation of free radicals from phagocytes induced by mineral dusts.** *American journal of respiratory cell and molecular biology* 1992, **6**(4):404-413.
92. Fenoglio I, Fonsato S, Fubini B: **Reaction of cysteine and glutathione (GSH) at the freshly fractured quartz surface: a possible role in silica-related diseases?** *Free radical biology & medicine* 2003, **35**(7):752-762.
93. Zhang JW, Lv GC, Yao JM, Hong XP: **Assessment of serum antioxidant status in patients with silicosis.** *The Journal of international medical research* 2010, **38**(3):884-889.
94. Demircigil GC, Coskun E, Vidinli N, Erbay Y, Yilmaz M, Cimrin A, Schins RP, Borm PJ, Burgaz S: **Increased micronucleus frequencies in surrogate and target cells from workers exposed to crystalline silica-containing dust.** *Mutagenesis* 2010, **25**(2):163-169.

95. Bonassi S, Znaor A, Ceppi M, Lando C, Chang WP, Holland N, Kirsch-Volders M, Zeiger E, Ban S, Barale R *et al*: **An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans.** *Carcinogenesis* 2007, **28**(3):625-631.
96. Decicco-Skinner KL, Trovato EL, Simmons JK, Lepage PK, Wiest JS: **Loss of tumor progression locus 2 (tpl2) enhances tumorigenesis and inflammation in two-stage skin carcinogenesis.** *Oncogene* 2010.
97. Porta C, Riboldi E, Sica A: **Mechanisms linking pathogens-associated inflammation and cancer.** *Cancer Lett* 2010.
98. Hanahan D, Weinberg RA: **Hallmarks of cancer: the next generation.** *Cell* 2011, **144**(5):646-674.



ARBETSMILJÖ
VERKET

Arbetsmiljöverket
112 79 Stockholm
Besöksadress Lindhagensgatan 133
Telefon 010-730 90 00
Fax 08-730 19 67
E-post: arbetsmiljoverket@av.se
www.av.se

ISSN 1650-3171

This publication can be download from
www.av.se/publikationer/rapporter/

Vår vision: *Alla vill och kan skapa en bra arbetsmiljö*