

Καρκίνος ήπατος και αρσενικό στο πόσιμο νερό Μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Π.Ε. Χριστοφορίδου,¹ S.N. Kales,²
Κ. Χατζησταύρου,¹ Α. Λινός¹

¹Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή Αθηνών, Αθήνα, ²Τμήμα Περιβαλλοντικής Υγείας του Harvard School of Public Health, Μασαχουσέτη, ΗΠΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η έκθεση στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού αποτελεί καιρίο ζήτημα της δημόσιας υγείας. Πραγματοποιήσαμε συστηματική ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας εξετάζοντας τον συσχετισμό του καρκίνου του ήπατος με την έκθεση στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού. Έρευνα πραγματοποιήθηκε σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων για δημοσιευμένες μελέτες μέχρι και τον Απρίλιο του 2012. Εντοπίστηκαν επτά οικολογικές, τρεις ασθενών-μαρτύρων και δύο μελέτες κοόρτης. Η πλειοψηφία αυτών διεξήχθη σε περιοχές με υψηλές συγκεντρώσεις σε αρσενικό όπως Ταϊβάν, Πακιστάν, Μπανγκλαντές, ΗΠΑ και Χιλή. Οι περισσότερες μελέτες ανέφεραν υψηλότερα ποσοστά καρκίνου του ήπατος στις παραπάνω περιοχές συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό ή ομάδες ελέγχου με χαμηλότερη έκθεση. Η έκθεση στο αρσενικό εκτιμήθηκε σε ατομικό επίπεδο σε δύο μόνο μελέτες και με τη χρήση βιοδείκτη σε μία. Επιπλέον, εννέα μελέτες έλεγξαν και για άλλους συγχυτικούς παράγοντες πέραν της ηλικίας. Όλες οι μελέτες κοόρτης και ασθενών-μαρτύρων στάθμισαν ως προς το κάπνισμα. Παρά ορισμένους μεθοδολογικούς περιορισμούς των μελετών (σε διάφορες

Liver cancer and arsenic through drinking water A systematic review of literature

P.E. Christoforidou,¹ S.N. Kales,²
K. Hadjistavrou,¹ A. Linos³

¹Department of Hygiene Epidemiology and Medical Statistics, Medical School of Athens, Athens, Greece, ²Department of Environmental Health Harvard School of Public Health, Massachusetts, USA

ABSTRACT Exposure to arsenic through drinking water is an alarming public health issue. We carried out a systematic review of the existing literature examining the association between liver cancer and exposure to arsenic through drinking water. We searched electronic databases for studies published up to April 2012. Seven ecological, three case-control and two cohort studies were identified. The vast majority of them were carried out in areas with high arsenic concentrations such as Taiwan, Pakistan, Bangladesh, USA and Chile. Most of the studies reported higher risks of liver cancer in the above areas compared to the general population or to a low arsenic-exposed control group. Arsenic exposure was assessed at individual level only in two studies and in one by using a biomarker. Nine studies presented results after adjustment for potential confounders except for age; all cohort and case-control studies presented results after adjustment for cigarette smoking status. Despite few methodological limitations (varying study designs, studies carried out in different areas), the observation of statistically significant associations in the majority of studies provide support for an association of causality be-

περιοχές, με διαφορετικό σχεδιασμό), η παρατήρηση θετικών συσχετισμών από την πλειοψηφία των μελετών καταδεικνύει ύπαρξη σχέσης αιτιότητας μεταξύ της έκθεσης σε υψηλές συγκεντρώσεις αρσενικού και της εμφάνισης καρκίνου του ήπατος. Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του ήπατος σε χαμηλές συγκεντρώσεις αρσενικού και για σύντομη περίοδο έκθεσης επιδέχεται περαιτέρω διερεύνησης.

tween ingested arsenic in high concentrations and liver cancer. The risk of liver cancer after exposure to lower concentrations of arsenic has to be further investigated.

Λέξεις ευρετηρίου Καρκίνος ήπατος, αρσενικό, πόσιμο νερό.

Key words Liver cancer, arsenic, drinking water.

Αλληλογραφία: Ε.Π. Χριστοφορίδου, Μικράς Ασίας 75, 115 27 Αθήνα
e-mail: echristof@med.uoa.gr

Corresponding author: E.P. Christoforidou, 75 Mikras Asias street, GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: echristof@med.uoa.gr

1. Εισαγωγή

1.1. Το αρσενικό γενικά

Το ανόργανο αρσενικό απαντάται στη φύση ως μεταλλικό στοιχείο ευρέως διαδεδομένο στον φλοιό της γης.¹ Καταλήγει στο πόσιμο νερό μέσω τόσο φυσικών όσο και ανθρωπογενών πηγών. Βρίσκεται στη φύση σε πετρώματα, το χώμα και τα ιζήματα. Η περιεκτικότητα των πηγών αυτών σε αρσενικό καθορίζει τη συγκέντρωσή του στα επιφανειακά και υπόγεια ύδατα της εκάστοτε περιοχής.² Το αρσενικό εισάγεται στις πηγές πόσιμου νερού κυρίως διαμέσου της διάλυσης αυτοφυών μετάλλων αλλά και της διάλυσης των ορυκτών και των μεταλλευμάτων.³ Η εξόρυξη, η τήξη μη σιδηρούχων μετάλλων και η καύση ορυκτών καυσίμων αποτελούν τις κύριες βιομηχανικές διαδικασίες που συμβάλλουν στην ανθρωπογενή ρύπανση του αέρα, του νερού και του εδάφους με αρσενικό.

Στο παρελθόν η χρήση αρσενικούχων φυτοφαρμάκων, ζιζανιοκτόνων, εντομοκτόνων, αποφυλλωτικών και αποστειρωτικών παραγόντων του εδάφους έχει οδηγήσει σε εκτεταμένη ρύ-

πανση αυτού. Η χρήση του αρσενικού ως συντηρητικό της ξυλείας αλλά και ως πρόσθετο των ζωοτροφών συνέβαλε επίσης στη ρύπανση του περιβάλλοντος.²⁻⁴ Το αρσενικό επίσης απαντάται ως συστατικό φυτικών ιατρικών προϊόντων.^{5,6}

1.2. Η κατανομή του αρσενικού στο πόσιμο νερό παγκοσμίως

Η παρουσία του αρσενικού σε υψηλές συγκεντρώσεις στο πόσιμο νερό έχει αναγνωριστεί, κατά τα τελευταία 30 χρόνια, ως σημαντικό ζήτημα δημόσιας υγείας σε διάφορες περιοχές παγκοσμίως.⁷⁻⁹ Περισσότεροι από 100 εκατομμύρια άνθρωποι εκτίθενται μέσω του πόσιμου νερού στο αρσενικό σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες των 50 μg/L,¹⁰ επίπεδα ιδιαίτερα επιβλαβή για την ανθρώπινη υγεία. Ενώ η έκθεση σε τόσο υψηλές συγκεντρώσεις εντοπίζονται σε συγκεκριμένες περιοχές⁷ (πίν. 1), η έκθεση σε χαμηλότερες αλλά επίσης επιβλαβείς συγκεντρώσεις είναι πολύ πιο διαδεδομένη.^{7,11} Η Αργεντινή, το Μπανγκλαντές, η Ινδία, το Πακιστάν, το Μεξικό, η Μογγολία, η Γερμανία, η Ταϊλάνδη, η Κίνα, η Χιλή, οι ΗΠΑ, ο Καναδάς, η Ουγγαρία, η Ρουμανία, το Βιετνάμ,

Πίνακας 1. Περιοχές της γης με αυξημένες συγκεντρώσεις του αρσενικού στα υπόγεια ύδατα, αφειλόμενες στη γεωλογία της περιοχής

| Χώρα/Περιοχή | Δυνητικά εκτεθειμένος πληθυσμός | Συγκέντρωση As (μg/L) |
|---|---------------------------------|-----------------------|
| Μπανγκλαντές | ~3×10 ⁷ | <0,5–2.500 |
| Ινδία/Δυτική Βεγγάλη | 6×10 ⁶ | <10–3.200 |
| Κίνα/Ταϊβάν | ~10 ⁵ | 10–1.820 |
| Κίνα/Xinjiang, Shanxi | ~500 | 40–750 |
| Ταϊλάνδη | 1,5×10 ⁴ | 1–<5.000 |
| Μογγολία | ~10 ⁵ | <1–2.400 |
| Αργεντινή/Πεδιάδα Chaco-Pampean | 2×10 ⁶ | <1–7.550 |
| Βόρεια Χιλή/Αντοφαγάστα | 5×10 ⁵ | 100–1.000 |
| Βολιβία | 5×10 ⁴ | |
| Μεξικό | 4×10 ⁵ | 8–620 |
| Γερμανία/ Βαυαρία | | <10–150 |
| Ουγγαρία, Ρουμανία/ Λεκάνη απορροής του Δούναβη | 4×10 ⁵ | |
| Ισπανία | >5×10 ⁴ | <1–100 |
| Ελλάδα | 1,5×10 ⁵ | |
| Γκάνα | <1×10 ⁵ | <1–175 |
| Καναδάς/Λίμνη Moira, Οντάριο | | 50–3.000 |
| Καναδάς/Βρετανική Κολομβία | | 0,5–580 |
| ΗΠΑ/Αριζόνα | | <1.300 |
| ΗΠΑ/Καλιφόρνια | | <1–2.600 |
| ΗΠΑ/Νεβάδα | | <2.600 |

(Πηγή: IARC, 2004)⁷

το Νεπάλ, η Μιανμάρ και η Καμπότζη ανήκουν στις χώρες όπου το αρσενικό υπάρχει σε διάφορες συγκεντρώσεις στα υπόγεια ύδατα.^{7,12–14}

1.3. Όρια έκθεσης και κανονισμοί σχετικά με το αρσενικό στο πόσιμο νερό

Η θέσπιση κανονισμών σχετικά με τις συγκεντρώσεις του αρσενικού στο πόσιμο νερό αποτελεί αμφιλεγόμενο ζήτημα.¹⁵ Ακόμη και όταν η συγκέντρωσή του στο πόσιμο νερό μειώνεται στα 10 μg/L σύμφωνα με τη σύσταση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας,¹⁶ ο πιθανός κίνδυνος καρκίνου παραμένει υψηλός.¹⁷ Χρειάζεται να γίνει ιδιαίτερη μνεία στον καθορισμό των προδιαγραφών για το πόσιμο νερό αναφορικά με την έκθεση στο αρσενικό, μέσω αυτού, στις αναπτυσσόμενες χώρες.

Οι Οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) συνιστούν τη συγκέντρωση των 10 μg/L.¹⁸ Παρόλ' αυτά, πολλές αναπτυσσόμενες χώρες θέτουν ακόμη το επιτρεπτό όριο έκθεσης στα 50 μg/L. Έχει γίνει γενικά αποδεκτό ότι συγκέντρωση του αρσενικού στο πόσιμο νερό υψηλότερη των 50 μg/L αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τη δημόσια υγεία.¹⁹ Σύμφωνα με την Οδηγία του Συμβουλίου της ΕΕ 98/83/EC το επιτρεπτό όριο για το αρσενικό στο πόσιμο νερό έχει τεθεί στα 10 μg/L.²⁰ Το 2001, η κυβέρνηση των ΗΠΑ μείωσε το ανώτατο επιτρεπτό όριο (maximum contaminant level, MCL) από τα 50 στα 10 μg/L. Στον πίνακα 2 φαίνονται οι αυξημένες συγκεντρώσεις του αρσενικού στο πόσιμο νερό σε περιοχές ενδημικές, σχετικά με το αρσενικό, καθώς επίσης και το ισχύον όριο για το αρσενικό στο πόσιμο νερό.^{7,21}

1.4. Επιπτώσεις της χρόνιας και οξείας έκθεσης στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού

Η έκθεση σε αρσενικό διά της κατάποσης είναι δυνατό να συμβεί λόγω βιομηχανικής ρύπανσης, μέσω των φαρμάκων ή του φαγητού. Ο πιο συνηθισμένος τρόπος έκθεσης είναι μέσω της κατανάλωσης υπόγειων υδάτων που φυσικά περιέχουν αρσενικό. Οξείες επιπτώσεις της κατάποσης των ανόργανων ενώσεων του αρσενικού είναι γαστρεντερικές βλάβες, με αποτέλεσμα σοβαρή ναυτία, έμετο και διάρροια, μυϊκές κράμπες, οίδημα στο πρόσωπο και καρδιακές ανωμαλίες. Καταπληξία μπορεί να αναπτυχθεί γρήγορα ως αποτέλεσμα της αφυδάτωσης.⁷ Οξεία έκθεση σε υψηλή δόση αρσενικού είναι δυνατό να οδηγήσει σε εγκεφαλοπάθεια και περιφερική νευροπάθεια.¹

Η χρόνια έκθεση στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη της ασθένειας Blackfoot (μια σοβαρή μορφή περιφερικής αγγειακής νόσου), υπέρτασης,^{22,23} καρδιαγγειακών παθήσεων, εγκεφαλικής αγγειακής νόσου,^{24,25} σακχαρώδους διαβήτη, αναπνευστικής νόσου, καθώς και με επιπτώσεις στην αναπαραγωγή και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στο νευρικό σύστημα, όπως περιφερική νευροπάθεια.^{1,4,7,17,26–29} Η χρόνια έκθεση των ανθρώπων στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού έχει

Πίνακας 2. Συγκεντρώσεις αρσενικού στα υπόγεια ύδατα (που ενδεχομένως να οφείλονται και σε ανθρωπογενή ρύπανση) και πληθυσμοί σε κίνδυνο, παγκοσμίως

| Χώρα/Περιοχή | Πληθυσμός σε κίνδυνο | Συγκεντρώσεις As στα υπόγεια ύδατα (μg/L) | Όρια ασφαλείας (μg/L) |
|---|----------------------|---|-----------------------|
| Αργεντινή | 2×10 ⁶ | 100–1.000 | 50 |
| Μπανγκλαντές | 5×10 ⁷ | <1–4.700 | 50 |
| Βολιβία | 2×10 ⁴ | | 50 |
| Κίνα | 4,37×10 ⁵ | 900–1.040 | 50 |
| Κίνα, Εσωτερική Μογγολία | 6×10 ⁵ | 1–2.400 | 50 |
| Κίνα/Περιφέρεια Χιτζιανγκ, Shanxi | 1×10 ⁵ | 1–8.000 | 50 |
| Ουγγαρία | 2,2×10 ⁵ | 10–176 | 10 |
| Ινδία, Δυτική Βεγγάλη | 1×10 ⁶ | <10–3.900 | 50 |
| Μεξικό | 4×10 ⁵ | 10–4.100 | 50 |
| Νεπάλ | Άγνωστο | Άνω των 456 | 50 |
| Περου | 2,5×10 ⁵ | 500 | 50 |
| Ρουμανία | 0,36×10 ⁵ | 10–176 | 10 |
| Ταϊβάν | 2×10 ⁵ | 10–1.820 | 10 |
| Ταϊλάνδη, Ronpibool | 1×10 ³ | 1–5.000 | 50 |
| ΗΠΑ | Άγνωστο | 10–48.000 | 10 |
| Βιετνάμ | Εκατομμύρια | 1–3.050 | 10 |
| Καναδάς | | | 25 |
| Αυστραλία | | | 7 |
| Λάος | | | 10 |
| Βραζιλία | | | 50 |
| Φιλιππίνες και Ινδονησία | | | 50 |
| Σρι Λάνκα και τη Ζιμπάμπουε | | | 50 |
| Μπαχρέιν, Αίγυπτος, Ομάν και Σαουδική Αραβία | | | 50 |
| Ιορδανία και Συρία | | | 10 |
| Ιαπωνία | | | 10 |
| ΕΕ | Άγνωστο | | 10 |

(Πηγή: Ng et al 2003, IARC 2004)^{7,21}

επίσης σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση αποβολών, θνησιγένειας, πρόωρων γεννήσεων και ελλειποβαρών νεογνών.¹ Μακροπρόθεσμη έκθεση στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού έχει αιτιολογικά σχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του δέρματος, του πνεύμονα, του ήπατος, του προστάτου, της ουροδόχου κύστης και των νεφρών, καθώς επίσης και με υπερκεράτωση και αποχρωματισμό του δέρματος.^{4,7,17,26}

Οι ανόργανες ενώσεις του αρσενικού στο πόσιμο νερό κατηγοριοποιούνται από την

International Agency for Research on Cancer (IARC) στην Ομάδα 1 «καρκινογόνες ουσίες για τον άνθρωπο» (Group 1 carcinogen to humans).^{3,7,30}

1.5. Η επίδραση της έκθεσης στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού στην επιδημιολογία του καρκίνου

Το 2008 έχει υπολογιστεί ότι οι νέες περιπτώσεις καρκίνου ανέρχονται στα 12,7 εκατομμύρια και οι θάνατοι από καρκίνο στα 7,6 εκατομμύρια παγκοσμίως. Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί τον πιο συχνά διαγνωσμένο καρκίνο αλλά και την κύρια αιτία θανάτου μεταξύ των γυναικών, ενώ ο καρκίνος του πνεύμονα είναι η κύρια αιτία θανάτου μεταξύ των ανδρών.³¹ Ο καρκίνος του ήπατος, του προστάτου, της ουροδόχου κύστεως, το μελάνωμα και άλλοι καρκίνοι του δέρματος ανήκουν στους πιο συχνούς καρκίνους στους άνδρες. Ενώ, για τις γυναίκες όπως αυτό εκτιμήθηκε από την ΠΟΥ για το 2004 είναι ο καρκίνος του ήπατος, του πνεύμονα, της ουροδόχου κύστεως, το μελάνωμα και άλλοι καρκίνοι του δέρματος.³²

Δεδομένης της επιβάρυνσης που προκύπτει από τους καρκίνους αυτούς παγκοσμίως, μεγάλος αριθμός επιδημιολογικών μελετών έχει διεξαχθεί με σκοπό τον εντοπισμό πιθανών αιτιολογικών παραγόντων. Μεταξύ των πολλών παραγόντων που έχουν διερευνηθεί είναι και η έκθεση στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού η οποία συνεπάγεται αυξημένο κίνδυνο για ορισμένους τύπους καρκίνου.³³ Σημαντικές επιδημιολογικές μελέτες σχετικά με τον καρκίνο και την έκθεση στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού είναι κυρίως οικολογικές μελέτες και λιγότερο μελέτες ασθενών-μαρτύρων και κοόρτης. Πολλές συστηματικές μελέτες έχουν διεξαχθεί σε διάφορα μέρη του κόσμου (Ταϊβάν, Ιαπωνία, Αργεντινή, Χιλή, Μεξικό, ΗΠΑ, Ευρώπη, Αυστραλία) αναφορικά με την έκθεση στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού και τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου της ουροδόχου κύστης και των νεφρών,^{34–55} του ήπατος,^{34–37,40,42–45,48,51–53,56} του πνεύμονα,^{34–37,40,42–45,48,49,51–53,56,57} και του δέρματος.^{7,34–37,39,40,42,43,48,58–69} Ειδικότερα, σχετικά με τον καρκίνο του ήπατος τα τελευταία 11 χρό-

νια έχουν διεξαχθεί σειρά επιδημιολογικών μελετών.^{19,56,70-79}

1.6. Ο καρκίνος του ήπατος

Ο καρκίνος του ήπατος είναι ο 5ος σε συχνότητα εμφάνισης καρκίνος για τους άνδρες και 7ος για τις γυναίκες. Σύμφωνα με στοιχεία του 2008 της IARC, στην Ευρώπη παρατηρήθηκαν 60.200 περιπτώσεις (39.200 άνδρες, 21.000 γυναίκες) καρκίνου του ήπατος, ενώ παγκοσμίως, το 2008 παρατηρήθηκαν 748.000 περιπτώσεις (522.000 άνδρες, 226.000 γυναίκες). Αναφορικά με τη θνησιμότητα από τον εν λόγω καρκίνο, στην Ευρώπη προκλήθηκαν το 2008, 60.100 θάνατοι (38.400 άνδρες, 21.700 γυναίκες) και παγκοσμίως 696.000 (478.000 άνδρες, 218.000 γυναίκες). Ο καρκίνος του ήπατος είναι η 3η αιτία θνησιμότητας παγκοσμίως από καρκίνο (η αναλογία θνησιμότητας προς επίπτωση είναι ίση με 0,93). Η Ελλάδα, αναφορικά με τη συχνότητα εμφάνισής του βρίσκεται στην 21η θέση για τους άνδρες και τη 19η για τις γυναίκες στην Ευρώπη και στην 9η και 11η θέση για τους άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα όσο αφορά στη θνησιμότητα.⁸⁰⁻⁸²

Το ήπαρ αποτελεί το μεγαλύτερο εσωτερικό όργανο στο ανθρώπινο σώμα. Ως εκ τούτου, εκτελεί ποικιλία ζωτικών λειτουργιών για τις οποίες είναι υπεύθυνοι διαφορετικοί τύποι κυττάρων. Τα βασικά κύτταρα του ήπατος (γνωστά ως ηπατοκύτταρα) παράγουν τους παράγοντες πήξης του αίματος, συνθέτουν τη χολή, συμμε-

τέχουν στον μεταβολισμό των πρωτεϊνών και την απομάκρυνση των τοξινών από το αίμα. Το ήπαρ έχει ένα πλούσιο δίκτυο αιμοφόρων αγγείων που μεταφέρουν θρεπτικές ουσίες και τοξίνες από το έντερο στο ήπαρ και πάλι στην κυκλοφορία. Το ήπαρ έχει επίσης το σύστημα των χοληφόρων οδών που μεταφέρουν τη χολή από το ήπαρ και τη χοληδόχο κύστη στο έντερο. Οι όγκοι είναι δυνατό να προκύψουν από οποιονδήποτε από αυτούς τους τύπους των κυττάρων και έτσι υπάρχει μεγάλη ποικιλία σε τύπους πρωτοπαθούς καρκίνου του ήπατος.

Στην εικόνα 1 φαίνονται παραστατικά οι τύποι του πρωτοπαθούς καρκίνου του ήπατος βάσει των κυττάρων προέλευσης.

Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα αποτελεί το 84% των περιπτώσεων, το χολαγγειοκαρκίνωμα το 15% και το ινοπεταλιώδες καρκίνωμα ήπατος μόλις το 1%. Το ηπατοβλάστωμα εμφανίζεται στα νήπια και τα παιδιά, ενώ το αγγειοσάρκωμα εξελίσσεται με ταχύ ρυθμό. Υπάρχουν αρκετοί γνωστοί και πιθανοί παράγοντες κινδύνου σχετικά με την ανάπτυξη καρκίνου του ήπατος όπως⁸²⁻⁸⁷ το φύλο, η ηλικία, η χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β ή C, η κίρρωση, ορισμένα κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα, ο διαβήτης, η έκθεση σε αφλατοξίνες, η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, η παχυσαρκία, η φυλή, το βινυλοχλωρίδιο και το διοξειδίο του θορίου, τα αναβολικά στεροειδή, το αρσενικό, το κάπνισμα, τα αντισυλληπτικά.

2. Υλικό και μέθοδος

2.1. Αναζήτηση σχετικών μελετών

Με σκοπό τον εντοπισμό όλων των περιγραφικών μελετών και μελετών παρατήρησης που αξιολογούν τον συσχετισμό μεταξύ της έκθεσης στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού και του καρκίνου του ήπατος και χρησιμοποιώντας λέξεις κλειδιά και ελεύθερο κείμενο (όπως heavy metals, arsenic, drinking water, ingested water, potable water, water ingestion, cancer, liver, hepatic, mortality, cohort study, case-control study, ecological study, hepatocellular carcinoma, hepatoblastoma, fibrolamellar carcinoma, angiosarcoma,

| Καλοήθεις όγκοι | Κακοήθεις όγκοι |
|---|---|
| <p>Ηπατοκύτταρα - Αδένωμα (Adenoma)</p> | <p>Ηπατοκύτταρα - Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα - Ηπατοβλάστωμα - Ινοπεταλιώδες καρκίνωμα ήπατος (Fibrolamellar carcinoma)</p> |
| <p>Ενδοθηλιακά κύτταρα - Αιμαγγείωμα (Hemangioma)</p> | <p>Ενδοθηλιακά κύτταρα - Επιθηλιοειδές αιμαγγειοενδοθηλίωμα - Αγγειοσάρκωμα (Angiosarcoma)</p> |
| <p>Χολαγγειοκύτταρα - Αδένωμα (Adenoma)</p> | <p>Χολαγγειοκύτταρα - Χολαγγειοκαρκίνωμα</p> |

Εικόνα 1. Τύποι κυριότερων νεοπλασμάτων ήπατος βάσει των κυττάρων προέλευσης

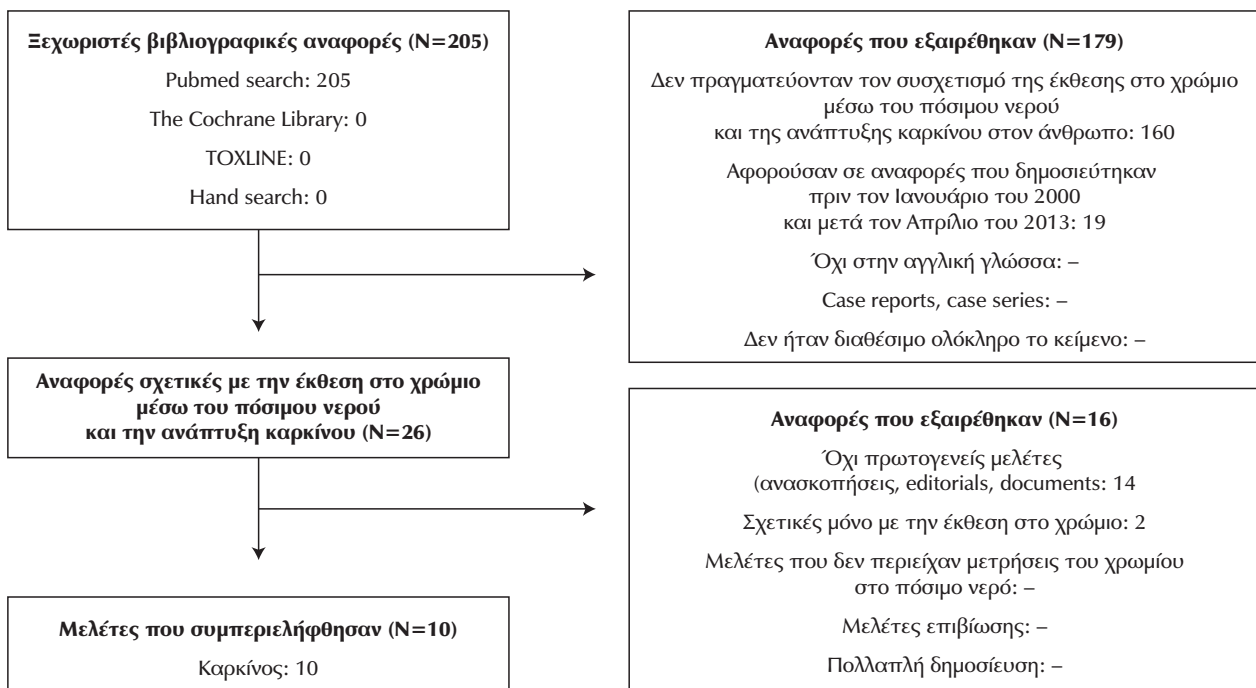
cholangiocarcinoma), πραγματοποιήθηκε έρευνα στις ακόλουθες μηχανές αναζήτησης βιβλιογραφίας: PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed>), The Cochrane Library (<http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>) και TOXLINE (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>) κατά τον Απρίλιο του 2012. Επιπλέον, εξετάστηκαν όλες οι λίστες βιβλιογραφικών αναφορών από σχετικές πρωτότυπες, ερευνητικές εργασίες, ανασκοπήσεις, μετα-αναλύσεις και έγγραφα οργανισμών όπως η ΠΟΥ και η IARC (hand search). Συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση όλες οι μελέτες που δημοσιεύθηκαν μέχρι και τον Απρίλιο του 2012.

2.2. Μεθοδολογία επιλογής σχετικών μελετών

Τα ακόλουθα κριτήρια εξαίρεσης (exclusion criteria) εφαρμόστηκαν στις περιλήψεις (abstracts) που εντοπίστηκαν στην έρευνα της βιβλιογραφίας: (1) μη πρωτότυπες-πρωτογενείς εργασίες (reviews, editorials), (2) μελέτες που δεν αναφέρονται στον συσχετισμό καρκίνου ήπατος (επί-

πτωση/επιπολασμός/θνησιμότητα) και αρσενικό στο πόσιμο νερό, (3) μελέτες που δεν έγιναν σε ανθρώπους, (4) όχι στην αγγλική γλώσσα, (5) μελέτες που δημοσιεύθηκαν πριν τον Ιανουάριο του 2000, (6) μελέτες που δεν περιείχαν μετρήσεις αρσενικού στο πόσιμο νερό και (7) case series και case reports.

Τα ίδια κριτήρια εφαρμόστηκαν και στα άρθρα που επιλέχθηκαν (πλήρη κείμενα άρθρων). Τα άρθρα που επιλέχθηκαν και εξετάστηκαν αφορούν σε μελέτες παρατήρησης (μελέτες κοόρτης και ασθενών-μαρτύρων) και περιγραφικές μελέτες (οικολογικές) αναφορικά με τον συσχετισμό κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του ήπατος και έκθεσης στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού. Συμπεριελήφθησαν τόσο αρνητικές όσο και θετικές μελέτες. Σε περίπτωση εντοπισμού διαφορετικών αναφορών της ίδιας μελέτης, συμπεριλήφθηκε η αναφορά με τις πιο επικαιροποιημένες πληροφορίες. Η διαδικασία επιλογής των μελετών φαίνεται στην εικόνα 2.



Εικόνα 2. Διάγραμμα διαδικασίας επιλογής μελετών συσχέτισης της έκθεσης στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού με τον καρκίνο του ήπατος

Πίνακας 3. Κριτήρια ποιότητας μελετών*

| A. Όλες οι μελέτες: | Meliker et al 2007 | Yueh-Ying Han et al 2009 | Moore et al 2002 | Chiu et al 2002 | Liaw et al 2008 | Morales et al 2000 | Guo 2003 | Lu et al 2004 | Wadhwa et al 2011 | Nakadaira et al 2002 | Baastrop et al 2008 | Chen et al 2004 |
|---|--------------------|--------------------------|------------------|-----------------|-----------------|--------------------|----------|---------------|-------------------|----------------------|---------------------|-----------------|
| 1. Η έκθεση αξιολογήθηκε σε ατομικό επίπεδο; | Όχι | Όχι | Όχι | Όχι | Όχι | Όχι | Όχι | Όχι | Όχι | Όχι | Ναι | Ναι |
| 2. Η έκθεση αξιολογήθηκε με τη χρήση κάποιου βιοδείκτη; | Όχι | Όχι | Όχι | Όχι | Όχι | Όχι | Όχι | Όχι | Ναι | Όχι | Όχι | Όχι |
| 3. Τα αποτελέσματα στηρίχθηκαν σε αντικειμενικές δοκιμασίες (ιστολογική επιβεβαίωση) σε > 90% των συμμετεχόντων στη μελέτη; | Ναι | Ναι | Ναι | Ναι | Ναι | Ναι | Ναι | Ναι | Ναι | Ναι | Ναι | Ναι |
| 4. Παρουσιάστηκαν εσωτερικές συγκρίσεις μεταξύ των συμμετεχόντων στη μελέτη; | Όχι | Ναι | Ναι | Όχι | Ναι | Ναι | Ναι | Ναι | Ναι | Ναι | Ναι | Ναι |
| 5. Υπήρξε έλεγχος για άλλο συχνοτικό παράγοντα επιπλέον της ηλικίας; | Όχι | Ναι | Όχι | Ναι | Ναι | Όχι | Ναι | Ναι | Ναι | Ναι | Ναι | Ναι |
| B. Μελέτες κοόρτης: | | | | | | | | | | | | |
| 1. Ήταν η απώλεια του follow-up ανεξάρτητη της έκθεσης; | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | Ναι | Ναι |
| 2. Ήταν η ένταση της αναστήτησης της ασθένειας ανεξάρτητη του επιπέδου της έκθεσης; | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | Ναι | Ναι |
| Γ. Μελέτες ασθενών-μαρτύρων: | | | | | | | | | | | | |
| 1. Συλλέχθηκαν τα δεδομένα με τον ίδιο τρόπο για όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη; | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | Ναι | Ναι | Ναι | ΔΕ | ΔΕ |
| 2. Εφαρμόστηκαν τα ίδια κριτήρια εξάρσεσης σε όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη; | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | Ναι | Ναι | Ναι | ΔΕ | ΔΕ |
| 3. Ήταν η περίοδος συνέντευξης ίδια για ασθενείς και μάρτυρες; | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | Ναι | Ναι | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ |
| 4. Ο συνεντευκτής αγνοούσε την κατάσταση, του συνεντευξιζόμενου ατόμου (ασθενής-μάρτυρας); | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΑ | ΔΑ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ |
| 5. Ήταν το ποσοστό απόκρισης μεταξύ των μαρτύρων τουλάχιστον 70%; | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | Ναι | Ναι | Ναι | ΔΕ | ΔΕ |
| 6. Πραγματοποιήθηκαν οι συνεντεύξεις των ασθενών εντός 6 μηνών από τη διάγνωση; | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΑ | Όχι | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ |
| 7. Ήταν η μελέτη βασισμένη σε περιστατικά της νόσου; | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | Ναι | Ναι | Ναι | ΔΕ | ΔΕ |
| 8. Υπήρξαν μάρτυρες οι οποίοι ανέπτυξαν τη νόσο και συμπεριελήφθησαν στους ασθενείς; | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | ΔΕ | Όχι | Όχι | Όχι | ΔΕ | ΔΕ |

* Προσαρμοσμένο από Longnecker et al 1988,⁹⁷ ΔΕ: Δεν εφορμίζεται, ΔΑ: Δεν αναφέρεται

3. Αποτελέσματα

3.1. Επιλογή σχετικών μελετών

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας απέδωσε 497 άρθρα από τα οποία τα 443 εξαιρέθηκαν μετά τη μελέτη των περιλήψεων, καθώς δεν αφορούσαν στον συσχετισμό καρκίνου και αρσενικού στο πόσιμο νερό ή επρόκειτο για case reports ή case series, άρθρα δημοσιευμένα πριν τον Ιανουάριο του 2000 ή δίχως ολόκληρο το κείμενο διαθέσιμο. Τα 54 άρθρα των οποίων το πλήρες κείμενο μελετήθηκε αφορούσαν στην έκθεση στο αρσενικό και τον καρκίνο. Αποκλείστηκαν 26 άρθρα καθώς αποτελούσαν ανασκοπήσεις, editorials και έγγραφα οργανισμών όπως η ΠΟΥ και η IARC. Ένα άρθρο επίσης εξαιρέθηκε διότι δεν περιείχε μετρήσεις του αρσενικού στο πόσιμο νερό και 15 μελέτες εφόσον αναφέρονταν στον καρκίνο του παχέος εντέρου, του προστάτου, των νεφρών, της ουροδόχου κύστεως, του πνεύμονα, του δέρματος και τον καρκίνο γενικά. Τέλος δε, εξαιρέθηκαν άρθρα λόγω διπλής δημοσίευσης της ίδιας μελέτης ή επειδή ήταν μελέτες επιβίωσης ή σε άλλη γλώσσα γραμμένα πέραν της αγγλικής. Τούτο οδήγησε σε 12 πρωτογενείς μελέτες σε γενικούς πληθυσμούς (βλ. εικ. 2) οι οποίες συμφωνούσαν με όλα τα κριτήρια αποδοχής μελετών που τέθηκαν αρχικά. Δεν εντοπίστηκαν σχετικές μετα-ναλύσεις. Σχετικές μελέτες που δημοσιεύτηκαν πριν το 2000 δεν συμπεριλήφθησαν στην παρούσα ανάλυση όπως ορίστηκε αρχικά από τα κριτήρια αποδοχής των μελετών.^{34,36,37,40,42,44,45,48,49,51-53,88-95} Το ζήτημα της συσχέτισης της έκθεσης στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού και τον καρκίνο του ήπατος απασχολεί την επιστημονική κοινότητα έντονα τα τελευταία χρόνια.⁹⁶

3.2. Χαρακτηριστικά μελετών

Με σκοπό την αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών, τα κριτήρια των Longnecker et al 1988 προσαρμόστηκαν και εφαρμόστηκαν στις συμπεριληφθείσες μελέτες παρατήρησης^{19,56,70-79} χαρακτηρίζοντάς τες σύμφωνα με τα κριτήρια ποιότητας⁹⁷ (πίν. 3).

3.2.1 Οικολογικές μελέτες. Επτά από τις δώδεκα μελέτες που συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση της συγκεκριμένης βιβλιογραφίας ήταν οικολογικές (πίν. 4).^{19,70,73-77} Από αυτές, οι τρεις διεξήχθησαν σε περιοχές με υψηλές συγκεντρώσεις αρσενικού στις ΗΠΑ,^{70,73,74} τρεις στην Ταϊβάν^{19,75,77} και μία στη Χιλή.⁷⁶ Όλες οι μελέτες αφορούσαν τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες. Η έκθεση στο αρσενικό εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας είτε ομαδικές μετρήσεις συγκέντρωσης του αρσενικού, είτε οικολογικές σε πόσιμο νερό (βρύσης-tap ή αρτεσιανό-artesian well).

Τέσσερις από τις επτά οικολογικές μελέτες^{19,73,75,76} ήταν μελέτες θνησιμότητας. Σύγκριση δεικτών θνησιμότητας λόγω καρκίνου του ήπατος προτυπωμένων ως προς την ηλικία μεταξύ γεωγραφικών περιοχών ή τη διάρκεια του χρόνου έγινε σε τρεις μελέτες^{19,73,75} ενώ στη μελέτη των Liaw et al 2008 εκτιμήθηκε ο σχετικός κίνδυνος (RR) αναφορικά με την παιδική θνησιμότητα από καρκίνο του ήπατος και τη χρονολογία γέννησης (αν αυτή εντοπιζόνταν πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά το χρονικό διάστημα της υψηλής έκθεσης στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού).⁷⁶ Οι υπόλοιπες τρεις οικολογικές μελέτες ήταν μελέτες επίπτωσης.^{70,74,77} Οι Yueh-Ying Han et al 2009 υπολόγισαν την επίπτωση σταθμισμένη ως προς την ηλικία (age-adjusted incidence rate) για τους καρκίνους της ουροδόχου κύστεως, των νεφρών, του ήπατος και των χολαγγείων, του πνεύμονα, του μη-Hodgkin λεμφώματος και άλλων κακοήθων νεοπλασιών.⁷⁰

Οι Moore et al 2002 υπολόγισαν το ποσοστό επίπτωσης προτυπωμένο ως προς την ηλικία (standardised incidence ratio, SIR) αναφορικά με την παιδική θνησιμότητα από διάφορους τύπους καρκίνου (συμπεριλαμβανομένου και του ήπατος) για τις 17 επαρχίες της Νεβάδα, συγκρίνοντας μεταξύ τους τις επαρχίες με χαμηλή (<10 µg/L), μέτρια (10-25 µg/L) και υψηλή έκθεση (35-90 µg/L) σε αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού,⁷⁴ ενώ ο Guo, 2003 μελέτησε αν η κατανομή του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος και του χολαγγειοκαρκινώματος παρουσίασε διαφορά μεταξύ της ενδημικής περιοχής και των υπολοίπων

Πίνακας 4. Περιληψη των επιδημιολογικών μελετών σχετικά με το αρσενικό στο πόσιμο νερό και τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ήπατος

| Μελέτη | Είδος μελέτης | Χώρα | Επίπεδο έκθεσης | Αποτελέσματα | Σχόλια |
|--------------------------|-------------------------------|--------|---|---|---|
| Meiliker et al 2007 | Θνησιμότητα, οικολογική | ΗΠΑ | Μέση συγκέντρωση αρσενικού (population-weighted) 11,00 µg/L | Άνδρες: SMR=0,85 (0,72-1,00) Γυναίκες: SMR=1,04 (0,89-1,20) | Δεν βρέθηκε συσχέτιση |
| Yueh Ying Han et al 2009 | Επίπτωση, οικολογική | ΗΠΑ | <2,00->10,00 µg/L | (Ποσοστό επίπτωσης) Άνδρες: 3,2 (2,5-4,0) έως 4,8 (3,7-6,1) Γυναίκες: 1,5 (1,1-2,1) έως 2,1 (1,7-2,6) | Τα ποσοστά επίπτωσης καρκίνου του ήπατος ήταν υψηλότερα για τις γυναίκες από επαρχίες με μέτρια έκθεση σε σύγκριση με χαμηλές έκθεσης επαρχίες και τους άντρες, όταν συγκρινόταν η υψηλή με τη χαμηλή έκθεση. |
| Moore et al 2002 | Επίπτωση, οικολογική | ΗΠΑ | (Population-weighted) <10,00-90,00 µg/L | 20 θάνατοι από καρκίνο ήπατος 0-19 ετών (1979-1999) | Στην ηλικιακή ομάδα 10-14 ετών παρατηρήθηκε 1 θάνατος από καρκίνο του ήπατος ενώ αναμενόταν 0,1 |
| Chiu et al 2004 | Θνησιμότητα, οικολογική | Ταϊβάν | Σταδιακά μειούμενο 1965-2000 (αρχές 1960 εύρος μετρήσεων 350,00-1140,00 µg/L) | Άνδρες: SMR = 124,2-203,3 Γυναίκες: SMR = 113,7-257,4 | Η θνησιμότητα από καρκίνο του ήπατος στις γυναίκες σταδιακά μειώθηκε, 9 χρόνια μετά τη διακοπή κατανάλωσης νερού με υψηλή συγκέντρωση σε αρσενικό. Αντίστοιχα, στους άνδρες παρατηρήθηκαν διακυμάνσεις |
| Liaw et al 2008 | Θνησιμότητα, οικολογική | Χιλή | 90,00-870,00 µg/L (1950-2000) (μέγιστη κατά ΜΟ τιμή 870,00 µg/L 1958-1970) | Άνδρες: RR=8,9 (1,7-45,8) Γυναίκες: RR=14,1 (1,6-126) | Η έκθεση στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού ίσως οδήγησε στην αύξηση θνησιμότητας από καρκίνο του ήπατος σε αυτούς που είχαν εκτεθεί κατά την παιδική ηλικία (0-19 ετών) |
| Morales et al 2000 | Θνησιμότητα, οικολογική | Ταϊβάν | 0 -600,00+µg/L | Συνολικό SMR=65-217 Άνδρες: SMR=127 Γυναίκες: SMR=158 | Γενικά η θνησιμότητα από καρκίνο του ήπατος βρέθηκε υψηλότερη από την αναμενόμενη αλλά δίχως ισχυρή σχέση δόσεως-αποτελέσματος με την έκθεση στο αρσενικό |
| Guo 2003 | Επίπτωση, οικολογική | Ταϊβάν | Ενδημική περιοχή: ΜΟ=220,00 µg/L Υπόλοιπες περιοχές: ΜΟ=20,00 µg/L | Ενδημική 27,4% Υπόλοιπες 1,0% | Η κατανομή του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος και του χοληγιοκαρκινώματος δεν παρουσίασε διαφορά μεταξύ της ενδημικής περιοχής και των υπολοίπων περιοχών με τη χαμηλή έκθεση |
| Lu et al 2004 | Επιπολασμός, ασθενών-μαρτύρων | Ταϊβάν | Σταδιακά μειούμενο 1955-2001 | Ενδημική 20,8% Μη ενδημική 19,6% | Δεν παρατηρήθηκαν κλινικές διαφορές μεταξύ των ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και μη ενδημικής περιοχής |
| | | | Ακαθόριστα γιγατοκύτταρα | 12,5% | 4,3% |
| | | | Σαφής κυτταρική διαφοροποίηση | 33,3% | 35,8% |
| | | | Αριθμός όγκων >1 | 66,7% | 64,2% |
| | | | <5 | 40,7% | 41,3% |
| | | | Μέγιστη διάμετρος (cm) 5-10 | 19,2% | 22,9% |
| | | | >10 | 40,7% | 35,8% |
| | | | Κίρρωση (Ναι) | 66,7% | 60,6% |

SMR: Standardized mortality ratio, RR: Relative Risk

Συνεχίζεται

Πίνακας 4. (συνέχεια)

| Μελέτη | Είδος μελέτης | Χώρα | Επίπεδο έκθεσης | Αποτελέσματα | Σχόλια |
|----------------------|------------------------------|-------------|---|---|--|
| Wadhwa et al 2011 | Επίπτωση ασθενών-μαρτύρων | Πακιστάν | 3-15πλάσιο >10,00 µg/L (1954-1959 1959: max=3000 µg/L) | Αίμα (µg/L), x±SD Εκτ: Μη-εκτ: Ασθ: 9,32±4,63 3,84±1,33 Μαρ: 3,29±0,64 1,28±0,55 Μάρτυρες A Μάρτυρες B Άνδρες Γυν. Άνδρες Γυν. 0 0 0 0 0,55 0 | Τα επίπεδα του αρσενικού στο αίμα και τις τρίχες του τριχωτού της κεφαλής βρέθηκαν σαφώς υψηλότερα στους εκτεθειμένους ασθενείς σε σύγκριση με τους μη εκτεθειμένους και στους ασθενείς συγκριτικά με τους μάρτυρες γενικά. Δεν βρέθηκε συσχέτιση |
| Nakadaira et al 2002 | Θνησιμότητα ασθενών-μαρτύρων | Ιαπωνία | Σταδιακά μειούμενο (1954-1959 1959: max=3000 µg/L) | Ασθενείς Obs/ Exp 0,8 0 0 0 | Μάρτυρες A Μάρτυρες B Άνδρες Γυν. 0,55 0 |
| Baastrop et al 2008 | Επίπτωση κοόρτης | Δανία | 0,05-25,3 µg/L | (Ποσοστό επίπτωσης) 1,05 (0,88-1,25) | Δεν βρέθηκε συσχέτιση |
| Chen et al 2004 | Επίπτωση κοόρτης | Μπαγκλαντές | <50,00->599,00 µg/L | (Lifetime mortality risk) Άνδρες: 9,22 Γυναίκες: 9,49 | Παρατηρήθηκε διπλασιασμός του κινδύνου θνησιμότητας από καρκίνο του ήπατος. |

περιοχών (στην Ταϊβαν) με τη χαμηλή έκθεση σε αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού.⁷⁹

3.2.2. Μελέτες κοόρτης και ασθενών-μαρτύρων. Πέντε από τις δώδεκα μελέτες που συμπεριλήφθησαν στην ανασκόπηση της συγκεκριμένης βιβλιογραφίας ήταν (2) μελέτες κοόρτης^{71,72} ή (3) ασθενών-μαρτύρων^{56,78,79} (πίν. 4). Από τις 3 μελέτες ασθενών-μαρτύρων, μία διεξήχθη στην Ταϊβάν,⁷⁸ μια στο Πακιστάν⁷⁹ και μία στην Ιαπωνία.⁵⁶ Από τις μελέτες κοόρτης, μια διεξήχθη στη Δανία⁷¹ και μια στο Μπαγκλαντές.⁷² Από τις μελέτες ασθενών-μαρτύρων μόνο η μελέτη των Wadhwa et al 2011 είχε περισσότερες από 100 περιπτώσεις καρκίνου.⁷⁹

Οι μελέτες ασθενών-μαρτύρων των Lu et al 2002 και των Nakadaira et al 2002 εκτίμησαν τον επιπολασμό και την επίπτωση αντίστοιχα του καρκίνου του ήπατος τόσο για τους άνδρες όσο και τις γυναίκες,^{56,78} ενώ η μελέτη των Wadhwa et al 2011 σύγκρινε την περιεκτικότητα του αρσενικού σε δείγματα ολικού αίματος και τριχών του τριχωτού της κεφαλής εκτεθειμένων ανδρών ασθενών με καρκίνο του ήπατος και υγιών μαρτύρων με μη εκτεθειμένων ανδρών ασθενών με καρκίνο και υγιών μαρτύρων.⁷⁹ Όλες οι μελέτες ασθενών-μαρτύρων χρησιμοποίησαν μάρτυρες με βάση την κοινότητα. Η μελέτη κοόρτης των Baastrop et al 2008⁷¹ εκτίμησε την επίπτωση διαφόρων τύπου καρκίνου συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου του ήπατος, ενώ η μελέτη των Chen et al 2004⁷² μέτρησε τον κίνδυνο της θνησιμότητας κατά τη διάρκεια της ζωής (lifetime mortality risk) από τον καρκίνο του ήπατος, της ουροδόχου κύστης και του πνεύμονα.⁷² Από όλες τις μελέτες που εντοπίστηκαν και συμπεριλήφθησαν στην ανασκόπηση της συγκεκριμένης βιβλιογραφίας, μία μόνο εκτίμησε την έκθεση χρησιμοποιώντας βιοδείκτη, όπως αίμα, τρίχες από το τριχωτό της κεφαλής ή νύχια.⁷⁹

Η καταγραφή της έκθεσης στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού βασίστηκε σε γεωγραφικές ή οικολογικές ή ομαδικές μετρήσεις νερού στις περισσότερες μελέτες. Στη μελέτη των Lu et al 2004 πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ της ενδημικής περιοχής στην Ταϊβάν (Blackfoot disease region) με υψηλή έκθεση στο αρσενικό μέσω του

πόσιμου νερού (σταδιακά μειούμενη από το 1955 έως και το 2001 μετά την εγκατάσταση δικτύου ύδρευσης και την παύση της έκθεσης στο αρσενικό από αρτεσιανό νερό πηγαδιών) και μη-ενδημικής περιοχής.⁷⁸

Στη μελέτη των Wadhwa et al 2011 που διεξήχθη στο Πακιστάν οι ασθενείς και εκτεθειμένοι κατοικούσαν σε χωριά του νοτιοδυτικού Πακιστάν που χρησιμοποιούσαν για πολλά χρόνια επιφανειακά ή υπόγεια ύδατα με υψηλή συγκέντρωση σε αρσενικό (3–15πλάσια >10 μg/L) δίχως να έχουν εναλλακτικές λύσεις (π.χ. εμφιαλωμένο νερό), ενώ οι μάρτυρες (μη εκτεθειμένοι) κατοικούσαν σε μεγάλες πόλεις και έπιναν εμφιαλωμένο ή δημοτικό, επεξεργασμένο νερό με χαμηλά επίπεδα σε αρσενικό (<10 μg/L) και κάπνιζαν μάρκες τσιγάρων με χαμηλά επίσης επίπεδα αρσενικού.⁷⁹

Στη μελέτη θνησιμότητας των Nakadaira et al 2002 η συγκέντρωση του αρσενικού στο πόσιμο νερό σταδιακά μειώνεται από το 1954 μέχρι και το 1959 (με μέγιστη τιμή τα 3000 μg/L), όταν άλλαξε η πηγή παροχής πόσιμου νερού.⁵⁶ Από την άλλη πλευρά, οι συγκεντρώσεις του αρσενικού στο πόσιμο νερό της Δανίας εξήχθησαν από βάση δεδομένων που προέκυψε από την έρευνα “Geological Survey of Denmark and Greenland”⁹⁸ και περιείχε μεταξύ άλλων και τα αποτελέσματα από χημικές μετρήσεις στις υπηρεσίες παροχής νερού της Δανίας. Μέχρι το 2001 ήταν υποχρεωτικό για τις υπηρεσίες παροχής νερού να κάνουν μετρήσεις για το αρσενικό στο πόσιμο νερό και να αναφέρουν τα αποτελέσματα στην εν λόγω βάση δεδομένων.⁷¹

Τέλος, στη μελέτη των Chen et al 2004 δείγματα νερού από 5966 πηγάδια με χειροκίνητη άντληση νερού –εντός πολύ καλά οριοθετημένης περιοχής του Μπανγκλαντές (Araihazar)– συλλέχθηκαν και εξετάστηκαν για αρσενικό το 2000.⁷²

Η μελέτη κοόρτης των Baastrup et al 2008 και όλες οι μελέτες ασθενών-μαρτύρων βασίστηκαν στην εμφάνιση περιπτώσεων καρκίνου του ήπατος.^{56,71,78,79} Μόνο η μελέτη των Chen et al 2004 εκτίμησε τον κίνδυνο θανάτου (excess lifetime risks of death) από καρκίνο του ήπατος κατά τη

διάρκεια της ζωής χρησιμοποιώντας στοιχεία σχετικά με την κατανομή της έκθεσης, τις πιθανότητες θανάτου και τους δείκτες θνησιμότητας από καρκίνο στο Μπανγκλαντές και τις εκτιμήσεις του σχετικού κινδύνου σε συγκεκριμένες δόσεις (του αρσενικού) στην Ταϊβάν.⁷²

3.2.3 Αξιολόγηση ποιότητας μελετών. Χρησιμοποιώντας κριτήρια ποιότητας, η συνολική ποιότητα των μελετών κρίνεται υψηλή (πίν. 3). Δύο μελέτες εκτίμησαν την έκθεση στο αρσενικό σε ατομικό επίπεδο.^{71,72} Σε όλες τις μελέτες ασθενών-μαρτύρων υπήρξε ιστολογική επιβεβαίωση των περιπτώσεων καρκίνου.^{56,78,79} Σε όλες τις μελέτες κοόρτης και ασθενών-μαρτύρων υπήρξε τουλάχιστον στάθμιση κατά την ηλικία.^{56,71,72,78,79} Εννέα από τις δώδεκα μελέτες χρησιμοποίησαν σταθμίσεις και για άλλους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, εκτός της ηλικίας.^{56,70–72,75–79} Όλες οι μελέτες κοόρτης και ασθενών-μαρτύρων στάθμισαν ως προς το κάπνισμα.^{56,71,72,78,79}

Υπήρξαν και άλλοι παράγοντες στάθμισης όπως το φύλο σε 5 μελέτες^{56,71,72,78,79} το επίπεδο εκπαίδευσης σε μια μελέτη⁷¹ και η κατανάλωση αλκοόλ στην ίδια μελέτη.⁷¹ Από όλες τις μελέτες που εντοπίστηκαν και συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση της συγκεκριμένης βιβλιογραφίας, μία μόνο εκτίμησε την έκθεση χρησιμοποιώντας βιοδείκτη, όπως αίμα και τρίχες από το τριχωτό της κεφαλής (biomarker).⁷⁹

4. Συζήτηση-Συσχετισμοί μεταξύ της έκθεσης στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού και καρκίνου του ήπατος

4.1. Οικολογικές μελέτες

Στη μελέτη που διεξήχθη από τους Meliker et al 2007 η σχέση μεταξύ μετρίων επιπέδων του αρσενικού στο πόσιμο νερό και επίπτωσης επιλεγμένων νοσημάτων (όπως διάφοροι τύποι καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου αυτού του ήπατος, νόσοι του κυκλοφορικού και του αναπνευστικού, σακχαρώδης διαβήτης, ηπατικά και νεφρικά νοσήματα) αξιολογήθηκε με την πραγματοποίηση ανάλυσης προτυπωμένου πηλίκου θνησιμότητας

(SMR) σε 6 επαρχίες του νοτιοδυτικού Michigan για την περίοδο 1979–1997.

Για το σύνολο των 6 επαρχιών το μέσο και το διάμεσο της συγκέντρωσης του αρσενικού (σταθμισμένο ως προς τον πληθυσμό) ήταν 11,00 μg/L και 7,58 μg/L αντίστοιχα. Αναφορικά με τον καρκίνο του ήπατος οι Meliker et al 2007 δεν βρήκαν αυξημένους δείκτες θνησιμότητας. Το προτυπωμένο ηλικιακό θνησιμότητας για τον καρκίνο του ήπατος (SMR) υπολογίστηκε ίσο με 0,85 (95% CI 0,72–1,00) για τους άνδρες και 1,04 (95% CI 0,89–1,20) για τις γυναίκες.⁷³

Στη μελέτη που διεξήχθη στο Idaho από τους Yueh-Ying Han et al 2009 η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του ήπατος ήταν υψηλότερη για τις γυναίκες από επαρχίες με μέτρια έκθεση (2–9 μg/L) σε σύγκριση με χαμηλής έκθεσης επαρχίες (<2 μg/L) και για τους άντρες όταν συγκρίθηκε η υψηλή (≥10 μg/L) με τη χαμηλή έκθεση. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν σχέση δόσης-αποτελέσματος μεταξύ του επιπέδου του αρσενικού στα υπόγεια ύδατα και της επίπτωσης του καρκίνου του ήπατος ($\beta = -0,08$, $P = 0,611$). Εντούτοις, η ανάλυση πολυπαραγοντικής παλινδρόμησης έδειξε ότι η επίπτωση του καρκίνου του ήπατος και του χοληδόχου πόρου δεν σχετιζόταν με τα επίπεδα του αρσενικού στα υπόγεια ύδατα σταθμίζοντας κατά φυλή, φύλο, πυκνότητα πληθυσμού, το κάπνισμα και τον δείκτη μάζας σώματος (BMI). Οι επαρχίες με υψηλότερο ποσοστό ανδρών ($\beta = 0,11$, $P = 0,035$) και μεγάλο πληθυσμό ($\beta = 0,01$, $P = 0,130$) είχαν υψηλότερη επίπτωση καρκίνου του ήπατος.⁷⁰

Στη μελέτη των Moore et al 2002 υπολογίστηκε το ποσοστό επίπτωσης προτυπωμένο ως προς την ηλικία (standardised incidence ratio, SIR) αναφορικά με την παιδική θνησιμότητα από διάφορους τύπους καρκίνου (συμπεριλαμβανομένου και του ήπατος) για τις 17 επαρχίες της Νεβάδα και το χρονικό διάστημα 1979–1999 συγκρίνοντας μεταξύ τους τις επαρχίες με χαμηλή (<10 μg/L), μέτρια (10–25 μg/L) και υψηλή έκθεση (35–90 μg/L) σε αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού.

Συνολικά τη χρονική αυτή περίοδο παρατηρήθηκαν 20 θάνατοι από καρκίνο του ήπατος σε

παιδιά ηλικίας 0–19 ετών. Στην ηλικιακή ομάδα 10–14 ετών παρατηρήθηκε 1 θάνατος από καρκίνο του ήπατος ενώ αναμένονταν 0,1.⁷⁴

Η μελέτη θνησιμότητας των Chiu et al 2004 στόχο είχε τη διερεύνηση της ενδεχόμενης μείωσης της θνησιμότητας από καρκίνο του ήπατος μετά τη διακοπή κατανάλωσης νερού με υψηλή συγκέντρωση σε αρσενικό. Η συγκέντρωση του αρσενικού στο πόσιμο νερό σταδιακά μειώθηκε από το 1965 έως το 2000. Στις αρχές της δεκαετίας του 1960 το εύρος των μετρήσεων για τη συγκέντρωση του αρσενικού ήταν: 350–1140 μg/L. Η θνησιμότητα από καρκίνο του ήπατος στις γυναίκες σταδιακά μειώθηκε 9 χρόνια μετά τη διακοπή κατανάλωσης νερού με υψηλή συγκέντρωση σε αρσενικό (SMR:113,7–257,4). Αντίστοιχα στους άνδρες παρατηρήθηκαν διακυμάνσεις (SMR:124,2–203,3).⁷⁵

Στη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη βόρεια Χιλή από τους Liaw et al 2008 εκτιμήθηκε ο σχετικός κίνδυνος (RR) αναφορικά με την παιδική θνησιμότητα από καρκίνο του ήπατος, τη χρονολογία γέννησης (αν αυτή εντοπιζονταν πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά το χρονικό διάστημα της υψηλής έκθεσης στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού) και τον τόπο διαμονής (ενδημική περιοχή II και μη ενδημική περιοχή VI) για το χρονικό διάστημα 1950–2000.

Για τη χρονική αυτή περίοδο το εύρος των μετρήσεων του αρσενικού στο πόσιμο νερό ήταν 90–870 μg/L με μέγιστη κατά μέσον όρο τιμή τα 870 μg/L την περίοδο υψηλής έκθεσης 1958–1970. Για όσους είχαν εκτεθεί κατά τη νεαρή ηλικία, η θνησιμότητα από καρκίνο του ήπατος στις ηλικίες 0 έως 19 έτη ήταν ιδιαίτερα υψηλή: ο σχετικός κίνδυνος (RR) για τους άνδρες που γεννήθηκαν κατά την περίοδο 1958–1970 στην περιοχή II ήταν ίσος με 8,9 (95% CI: 1,7–45,8) και για τις γυναίκες ίσος με 14,1 (95% CI: 1,6–126) συγκριτικά με αυτούς που γεννήθηκαν στην περιοχή VI. Η έκθεση στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού ίσως οδήγησε στην αύξηση θνησιμότητας από καρκίνο του ήπατος σε αυτούς που είχαν εκτεθεί κατά την παιδική ηλικία (0–19 ετών).⁷⁶

Στη μελέτη των Morales et al 2000 η θνησιμότητα από καρκίνο του ήπατος βρέθηκε γενικά υψηλότερη από την αναμενόμενη αλλά δίχως ισχυρή σχέση δόσης-αποτελέσματος με την έκθεση στο αρσενικό. Η εκτίμηση του κινδύνου θνησιμότητας από τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης, του πνεύμονα και του ήπατος βασίστηκε σε επανάληψη της ανάλυσης των δεδομένων που αναφέρθηκαν από τους Chen et al 1985.^{19,34}

Τέλος, ο Guo, 2003 μελέτησε (στην Ταϊβαν) αν η κατανομή του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος και του χολαγγειοκαρκινώματος παρουσίασε διαφορά μεταξύ της ενδημικής περιοχής με κατά μέσον όρο συγκέντρωση του αρσενικού στο πόσιμο νερό ίση με 220 μg/L και των υπολοίπων περιοχών όπου αυτή ήταν ίση με 20 μg/L. Η κατανομή του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος και του χολαγγειοκαρκινώματος δεν παρουσίασε διαφορά μεταξύ της ενδημικής περιοχής και των υπολοίπων περιοχών με τη χαμηλή έκθεση τόσο στους άνδρες όσο και τις γυναίκες.⁷⁷

4.2. Μελέτες κοόρτης

Με σκοπό να προσδιοριστεί αν ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης του καρκίνου του ήπατος σχετίζεται με την έκθεση σε χαμηλές συγκεντρώσεις του αρσενικού μέσω του πόσιμου νερού στη Δανία, οι Bastrup et al 2008 διεξήγαγαν προοπτική μελέτη κοόρτης 57.053 ατόμων (35 περιπτώσεις καρκίνου του ήπατος) στις περιοχές της Κοπεγχάγης και του Άαρχους. Δεν βρέθηκε σημαντικός συσχετισμός μεταξύ της έκθεσης στο αρσενικό και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του ήπατος.

Πιο συγκεκριμένα, σταθμισμένος ως προς τις μεταβλητές: κάπνισμα, διάρκεια καπνίσματος, ένταση καπνίσματος, μορφωτικό επίπεδο, καθημερινή κατανάλωση αλκοόλ και επάγγελμα, ο Σχετικός Κίνδυνος Επίπτωσης (Incidence Relative Risk) για τον καρκίνο του ήπατος βρέθηκε ίσος με 1,05 (95% CI: 0,88–1,25) για χρονικά σταθμισμένο μέσον όρο έκθεσης (time-weighted average exposure, MO=0,7 μg/L) και 0,99 (95% CI: 0,89–1,02) για συσσωρευμένη έκθεση (cumulated exposure, 5 mg).⁷¹

Τέλος, με σκοπό την εκτίμηση του κινδύνου θνησιμότητας κατά τη διάρκεια της ζωής από καρκίνο του ήπατος, της ουροδόχου κύστης και του πνεύμονα οι Chen et al 2004 χρησιμοποίησαν κατανομή της έκθεσης, πιθανότητες θανάτου και ποσοστά θνησιμότητας από καρκίνο στο Μπανγκλαντές και εκτιμήσεις του σχετικού κινδύνου αναφορικά με τη δόση έκθεσης στην Ταϊβάν. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος θνησιμότητας κατά τη διάρκεια της ζωής στο Μπανγκλαντές από καρκίνο του ήπατος, της ουροδόχου κύστης και του πνεύμονα τουλάχιστον διπλασιάστηκε (229,6 vs 103,5 ανά 100.000 πληθυσμού) εξαιτίας του αρσενικού στο πόσιμο νερό.

Ο κίνδυνος θνησιμότητας κατά τη διάρκεια της ζωής (lifetime excess mortality risk per 100.000 population) από καρκίνο του ήπατος στο Μπανγκλαντές υπολογίστηκε ίσος με 0,90 και 3,42 για άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα που εκτίθονταν σε αρσενικό με εύρος συγκέντρωσης <50 μg/L και ≥599 μg/L.⁷²

4.3. Μελέτες ασθενών-μαρτύρων

Στη μελέτη των Lu et al 2004 πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ 65 εκτεθειμένων και 130 μη εκτεθειμένων (σε αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού) ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα αναφορικά σε ιστολογικά ευρήματα όπως η σαφής κυτταρική διαφοροποίηση, ο αριθμός των όγκων, η μέγιστη διάμετρος του και η παρουσία κίρρωσης. Χαρακτηριστικά που ελήφθησαν υπόψη στην ανάλυση είναι η ενδεχόμενη ιογενής ηπατική λοίμωξη, η ηπατική λειτουργία, τα ιστοπαθολογικά ευρήματα, τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά και η επιβίωση του ασθενούς. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικές διαφορές μεταξύ των ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα στην ενδημική και στη μη ενδημική περιοχή.⁷⁸

Στη μελέτη των Nakadaira et al 2002 μελετήθηκαν τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα σύντομης έκθεσης σε υψηλές συγκεντρώσεις του αρσενικού μέσω του πόσιμου νερού. Συμπεριελήφθησαν συνολικά για την περίοδο της μελέτης 1959–1992, 86 ασθενείς (με διάφορους τύπους κακοηθών νεοπλασιών συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου

Πίνακας 5. Τα ευρήματα των πρωτογενών μελετών με μετρήσεις του αρσενικού στο πόσιμο νερό (μg/L) συγκεντρωτικά

| | Αριθμός μελετών με θετικό εύρημα | Αριθμός μελετών με αρνητικό εύρημα |
|--|----------------------------------|------------------------------------|
| Συγκέντρωση αρσενικού στο πόσιμο νερό (μg/L) | ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ* | |
| | SMR ή Lifetime mortality risk >1 | SMR ή Lifetime mortality risk <1 |
| ≤10 | 1 | 1 |
| 11-50 | 2 | 2 |
| 51-100 | | 2 |
| 101-250 | 2 | |
| 251-500 | 2 | 1 |
| >500 | 2 | 1 |
| Συγκέντρωση αρσενικού στο πόσιμο νερό (μg/L) | ΕΠΙΠΤΩΣΗ** | |
| | RR ή OR >1 | RR ή OR <1 |
| ≤10 | 2 | |
| 11-50 | 1 | |
| 51-100 | | |
| 101-250 | | |
| 251-500 | | |
| >500 | | |

*Meliker et al 2007, Chiu et al 2004, Morales et al 2000, Chen et al 2004

**Yueh -Ying Han et al 2009, Bastrup et al 2008

του ήπατος και άλλων νοσημάτων, όπως αυτά του καρδιαγγειακού συστήματος) και δύο ομάδες μαρτύρων ($n_A=728$ και $n_B=552$) από την ίδια περιοχή αλλά με απόσταση 1 και 1,3 km, αντίστοιχα, από τη ρυπασμένη περιοχή Nakajo της Ιαπωνίας.

Η συγκέντρωση του αρσενικού στο πόσιμο νερό ήταν υψηλή κατά την 5ετία 1954–1959 (με μέγιστη τιμή τα 3000 μg/L) και έκτοτε σταδιακά μειώθηκε. Αναφορικά με τον καρκίνο του ήπατος, τόσο στους ασθενείς όσο και στις δύο ομάδες των μαρτύρων δεν παρατηρήθηκαν περισσότερες περιπτώσεις καρκίνου του ήπατος από τις αναμενόμενες. Συμπερασματικά, δεν παρατηρήθηκε συσχέτισμος μεταξύ της έκθεσης στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού και του καρκίνου του ήπατος.⁵⁶

Τέλος, στη μελέτη ασθενών-μαρτύρων που διεξήχθη από τους Wadhwa et al 2011 στο Πακιστάν η σύγκριση δειγμάτων ολικού αίματος και τριχών της κεφαλής ως προς την περιεκτι-

κότητά τους σε αρσενικό μεταξύ εκτεθειμένων ανδρών ασθενών με καρκίνο του ήπατος και μαρτύρων (μη ασθενείς) με μη-εκτεθειμένους άνδρες ασθενείς με καρκίνο του ήπατος και μάρτυρες έδειξε ότι οι συγκεντρώσεις του αρσενικού στα βιολογικά δείγματα ήταν σαφώς αυξημένες στους εκτεθειμένους άνδρες ασθενείς οι οποίοι καταλάωναν πόσιμο νερό με υψηλή συγκέντρωση αρσενικού σε σύγκριση με τους μη-εκτεθειμένους ασθενείς που καταλάωναν επεξεργασμένο δημοτικό νερό με χαμηλή συγκέντρωση σε αρσενικό και τους ασθενείς συγκριτικά με τους μάρτυρες γενικά.⁷⁹

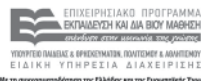
5. Συμπεράσματα

Με βάση τη πλήρη ανασκόπηση των διεθνών επιδημιολογικών ευρημάτων στο θέμα και ακολουθώντας ένα συστηματικό πρωτόκολλο ανασκόπησης της βιβλιογραφίας, η παρούσα εργασία καταλήγει στο συμπέρασμα ότι ο συσχέτισμος μεταξύ της έκθεσης σε υψηλές συγκεντρώ-

σεις του αρσενικού μέσω του πόσιμου νερού και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του ήπατος ή θανάτου ένεκα αυτού δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένοι. Αβεβαιότητα παραμένει σχετικά με το τι συμβαίνει όταν η έκθεση αφορά σε μικρές συγκεντρώσεις του αρσενικού στο πόσιμο νερό και για σύντομες περιόδους έκθεσης. Στον πίνακα 5 φαίνονται συγκεντρωτικά τα ευρήματα των πρωτογενών μελετών με μετρήσεις του αρσενικού στο πόσιμο νερό (μg/L) αναφορικά με το επίπεδο έκθεσης στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού. Γίνεται σαφές ότι θετικό εύρημα σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ήπατος ή θανάτου εξ αυτού, αναφορικά με το επίπεδο έκθεσης στο αρσενικό μέσω του πόσιμου νερού, εμφανίζουν οι περισσότερες μελέτες, ιδιαίτερα

σε επίπεδο συγκέντρωσης ανώτερο των 50 μg/L. Παρά ορισμένους μεθοδολογικούς περιορισμούς, η παρατήρηση θετικών συσχετισμών στην πλειονότητα των μελετών, που διεξήχθησαν σε διάφορες περιοχές με ποικιλία μεθόδων σχεδιασμού, καταδεικνύει την ύπαρξη σχέσης αιτιότητας μεταξύ της έκθεσης σε υψηλές συγκεντρώσεις αρσενικού, διά της κατάποσης και της εμφάνισης καρκίνου του ήπατος.

Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του ήπατος σε χαμηλές συγκεντρώσεις αρσενικού και για σύντομη περίοδο έκθεσης επιδέχεται περαιτέρω διερεύνησης λαμβάνοντας υπόψη και άλλους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες εκτός του καπνίσματος και της ηλικίας, όπως το φύλο, η επαγγελματική έκθεση ή και η φυλή.



Η παρούσα έρευνα έχει συγχρηματοδοτηθεί από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο, ΕΚΤ) και από εθνικούς πόρους μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση» του Εθνικού Στρατηγικού Πλαισίου Αναφοράς (ΕΣΠΑ) – Ερευνητικό Χρηματοδοτούμενο Έργο: Ηράκλειτος II. Επένδυση στην κοινωνία της γνώσης μέσω του Ευρωπαϊκού Κοινωνικού Ταμείου.

Βιβλιογραφία

1. ATSDR. *Toxicological Profile for Arsenic*. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2007
2. EPA. *Arsenic occurrence in public drinking water supplies*. Office of Ground Water and Drinking Water, 2000
3. World Health Organization. *Guidelines for Drinking-Water Quality*. Incorporating first addendum. vol 1. Recommendations. 3rd ed. WHO: Geneva, 2006
4. IPCS. *Environmental health criteria on arsenic and arsenic compounds*. Arsenic and arsenic compounds. 2nd ed. In Environmental Health Criteria Series. WHO, Geneva, 2001
5. Saper RB, Kales SN, Paquin J et al. Heavy Metal Content of Ayurveda Herbal Medicine Products. *JAMA* 2004, 292: 2868–2673
6. Saper RB, Phillips RS, Sehgal A et al. Lead, Mercury and Arsenic in US- and Indian-manufactured ayurvedic Medicines Sold via the Internet. *JAMA* 2008, 300:915–923
7. IARC. *Some Drinking Water Disinfectants and Contaminants, Including Arsenic*. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France, 2004
8. Mukherjee A, Sen Gupta MK, Houssain MA et al. Arsenic contamination in groundwater: a global perspective with emphasis on the Asian scenario. *J Health Popul Nutr* 2006, 24:142–163
9. Luu TTG, Sthiannopkao S, Kim KW. Arsenic and other trace elements contamination in groundwater and a risk assessment study for the residents in the Kandal Province of Cambodia. *Environ Int* 2008, 35:455–460
10. Rahman M, Axelson O. Arsenic ingestion and health effects in Bangladesh: Epidemiological observations. In: Chappell WR, Abernathy CO, Calderon RL (eds) *Arsenic Exposure and Health Effects IV*. Elsevier, Amsterdam, 2001:193–199
11. Celik I, Gallicchio L, Boyd K et al. Arsenic in drinking water and lung cancer: A systematic review. *Environ Res* 2008, 108: 48–55
12. Nordstrom DK. Worldwide occurrences of arsenic in ground water. *Science* 2002, 296:2143–2145
13. Mondal P, Majumder CB, Mohanty B. Laboratory-based approaches for arsenic remediation from contaminated water: recent developments. *J Hazard Mater* 2006, 137:464–479
14. Stanger G, Truong TV, Nqok KS et al. Arsenic in groundwaters of the Lower Mekong. *Environ Geochem Health* 2005, 27:341–357

15. Smith AH, Lopipero PA, Bates MN et al. Arsenic epidemiology and drinking water standards. *Science* 2002, 296:2145–2146
16. WHO. *Guidelines for Drinking Water Quality: Recommendations*. vol. 1. World Health Organization, Geneva, 1993
17. NRC. *Arsenic in Drinking Water (2001 Update)*. National Academy Press. Washington, DC, 2001
18. Smith AH, Smith MMH. Arsenic drinking water regulations in developing countries with extensive exposure. *Toxicology* 2004, 198: 39–44
19. Morales KH, Ryan L, Kuo TL et al. Risk of Internal Cancers from Arsenic in Drinking Water. *Environ Health Persp* 2000, 108:655–661
20. Council Directive 98/83/EC of 3 November 1998. *The quality of water intended for human consumption*, 1998
21. Ng JC, Wang J, Shraim A. A global health problem caused by arsenic from natural sources. *Chemosphere* 2003, 52:1353–1359
22. Rahman M, Tondel M, Ahmad SA et al. Hypertension and arsenic exposure in Bangladesh. *Hypertension* 1999, 33:74–78
23. Chen CJ, Hsueh YM, Lai MS et al. Increased Prevalence of Hypertension and Long-term Arsenic Exposure. *Hypertension* 1995, 25:53–60
24. Chiou HY, Huanq WI, Su CL et al. Dose response relationship between prevalence of cardiovascular disease and ingested inorganic arsenic. *Stroke* 1997, 28:1717–1723
25. Wang CH, Jeng JS, Yip PK et al. Biological gradient between long-term arsenic exposure and carotid atherosclerosis. *Circulation* 2002, 105:1804–1809
26. WHO. *Arsenic and Arsenic Compounds*. 2nd ed. In EHC 224. World Health Organization, Geneva, 2001
27. Ratnaik RN. Acute and chronic arsenic toxicity. *Postgrade Med J* 2003, 79:391–396
28. Mazumder GDN. Chronic arsenic toxicity & human health DNGM Research Foundation, Kolkata, India. *Ind J Med Res* 2008, 128:436–447
29. Kapaj S, Peterson H, Liber K et al. Human health effects from chronic arsenic poisoning - a review. *J Environ Sci Health* 2006, 41:2399–2428
30. IARC. *Arsenic and arsenic compounds*. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1980:39–141
31. Jemal A, Bray F, Center FF et al. Global cancer statistics 2011. *CA Cancer J Clin* 2011, 61:69–90
32. World Health Organization. *The Global Burden of Disease 2004*. Update. WHO, Geneva, 2008
33. Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005, 55:74–108
34. Chen CJ, Chuang YC, Lin TM et al. Malignant neoplasms among residents of a blackfoot disease-endemic area in Taiwan: High-arsenic artesian well water and cancers. *Cancer Res* 1985, 45:5895–5899
35. Chen CJ, Kuo TL, Wu MM. Arsenic and cancers. *Lancet* 1988a, i:414–415
36. Wu MM, Kuo TL, Hwang YH et al. Dose-response relation between arsenic concentration in well water and mortality from cancers and vascular diseases. *Am J Epidemiol* 1989, 130:1123–1132
37. Chen CJ, Wang CJ. Ecological correlation between arsenic level in well water and age-adjusted mortality from malignant neoplasms. *Cancer Res* 1990, 50:5470–5474
38. Chiang HS, Guo HR, Hong CL et al. The incidence of bladder cancer in the black foot disease endemic area in Taiwan. *Br J Urol* 1993, 71:274–278
39. Guo HR, Chiang HS, Hu H et al. Arsenic in drinking water and incidence of urinary cancers. *Epidemiology* 1997, 8: 545–550
40. Tsai SM, Wang TN, Ko YC. Mortality for certain diseases in areas with high levels of arsenic in drinking water. *Arch Environ Health* 1999, 54:186–193
41. Hopenhayn-Rich C et al. Bladder cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Argentina. *Epidemiology* 1996a, 7:117–124
42. Rivara MI, Cebrian M, Corey G et al. Cancer risk in an arsenic-contaminated area of Chile. *Toxicol Ind Health* 1997, 13:321–338
43. Smith AH, Goycelia M, Haque R et al. Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of northern Chile due to arsenic in drinking water. *Am J Epidemiol* 1998, 147: 660–669
44. Hinwood AL, Jolley DJ, Sim MR. Cancer incidence and high environmental arsenic concentrations in rural populations: Results of an ecological study. *Int J Environ Heal R* 1999, 9: 131–141
45. Chen CJ, Chuang YC, You SL et al. A retrospective study on malignant neoplasms of bladder, lung and liver in blackfoot disease endemic area in Taiwan. *Br J Cancer* 1986, 53:399–405
46. Bates MN, Smith AH, Cantor KP. Case-control study of bladder cancer and arsenic in drinking water. *Am J Epidemiol* 1995, 141:523–530
47. Kurttio P, Pukkala E, Kahelin H et al. Arsenic concentrations in well water and risk of bladder and kidney cancer in Finland. *Environ Health Persp* 1999, 107:705–710
48. Chen CJ, Wu MM, Lee SS et al. Atherogenicity and carcinogenicity of high-arsenic artesian well water. Multiple risk factors and related malignant neoplasms of blackfoot disease. *Arteriosclerosis* 1988b, 8:452–460
49. Chiou HY, Hsueh YM, Liaw KF et al. Incidence of internal cancers and ingested inorganic arsenic: A seven-year follow-up study in Taiwan. *Cancer Res* 1995, 55:1296–1300
50. Chiou HY, Chiou ST, Hsu YH et al. Incidence of Transitional Cell Carcinoma and Arsenic in Drinking Water: A Follow-up Study of 8102 Residents in an Arseniasis-endemic Area in Northeastern Taiwan. *Am J Epidemiol* 2001, 153:411–419
51. Tsuda T, Babazono A, Yamamoto E et al. Ingested arsenic and internal cancer: A historical cohort study followed for 33 years. *Am J Epidemiol* 1995, 141:198–209
52. Lewis DR, Southwick JW, Quellte-Hellstorm R et al. Drinking water arsenic in Utah: A cohort mortality study. *Environ Health Persp* 1999, 107:359–365

53. Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Smith AH. Lung and kidney cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Córdoba, Argentina. *Int J Epidemiol* 1998, 27:561–569
54. Chen YC, Su HJ, Guo YL et al. Arsenic methylation and bladder cancer risk in Taiwan. *Cancer Cause Cntrl* 2003, 14:303–310
55. Steinmaus C, Bates MN, Yuan Y et al. Arsenic methylation and bladder cancer risk in case-control studies in Argentina and the United States. *J Occup Environ Med* 2006, 48:478–488
56. Nakadaira H, Endoh K, Katigiri M et al. Elevated mortality from lung cancer associated with arsenic exposure for a limited duration. *J Occup Environ Med* 2002, 44:291–299
57. Ferreccio C, Gonzalez C, Milosavljevic V et al. Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. *Epidemiology* 2000, 11:673–679
58. Tseng WP, Chu HM, How SW et al. Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan. *J Natl Cancer I* 1968, 40:453–463
59. Guo X, Fujino Y, Kaneko S et al. Arsenic contamination of groundwater and prevalence of arsenical dermatosis in the Hetao plain area, Inner Mongolia, China. *Mol Cell Biochem* 2001, 222:137–140
60. Cebrian ME, Albores A, Aquilar M et al. Chronic arsenic poisoning in the north of Mexico. *Hum Toxicol* 1983, 2:121–133
61. Zaldivar R. Arsenic contamination of drinking water and foodstuffs causing endemic chronic poisoning. *Beitr Pathol* 1974, 151:384–400
62. Berg JW, Burbank F. Correlations between carcinogenic trace metals in water supplies and cancer mortality. *Ann NY Acad Sci* 1972, 199:249–264
63. Morton W, Starr G, Pohl D et al. Skin cancer and water arsenic in Lane County, Oregon. *Cancer* 1976, 37:2523–2532
64. Wong O, Whorton MD, Foliart DE et al. An ecologic study of skin cancer and environmental arsenic exposure. *Int Arch Occ Env Hlth* 1992, 64: 235–241
65. Hsueh YM, Chiou HY, Huang YL et al. Serum β -carotene level, arsenic methylation capability, and incidence of skin cancer. *Cancer Epidem Biomar* 1997, 6:589–596
66. Karagas MR, Stukel TA, Morris JS et al. Skin cancer risk in relation to toenail arsenic concentrations in a US population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2001b, 153:559–565
67. Karagas MR, Stukel TA, Tosteson TD. Assessment of cancer risk and environmental levels of arsenic in New Hampshire. *Int J Hyg Envir Hlth* 2002, 205:85–94
68. Hsueh YM, Cheng GS, Wu MM et al. Multiple risk factors associated with arsenic-induced skin cancer: Effects of chronic liver disease and malnutritional status. *Br J Cancer* 1995, 71:109–114
69. Chen YC, Guo YL, Su HJ et al. Arsenic Methylation and Skin Cancer Risk in Southwestern Taiwan. *J Occup Environ Med* 2003, 45:241–248
70. Han YY, Weissfeld JL, Davis DL et al. Arsenic levels in ground water and cancer incidence in Idaho: an ecologic study. *Int Arch Occ Envir Hlth* 2009, 82:843–849
71. Baastrup R, Sorensen M, Balstrom T et al. Arsenic in Drinking-water and risk for cancer in Denmark. *Environ Health Persp* 2008, 116:231–237
72. Chen Y and Ahsan H. Cancer burden from arsenic in drinking water in Bangladesh. *Am J Publ Health* 2004, 94:741–744
73. Meliker JR, Wahl RL, Cameron LL et al. Arsenic in drinking water and cerebrovascular disease, diabetes mellitus, and kidney disease in Michigan: a standardized mortality ratio analysis. *Environ Health* 2007, 6:4
74. Moore LE, Lu M, Smith A. Childhood cancer incidence and arsenic exposure in drinking water in Nevada. *Arch Environ Health* 2002, 57:201–206
75. Chiu H, Ho SC, Wang LY et al. Does arsenic exposure increase the risk for liver cancer? *J Toxicol Env Hlth Curr Iss* 2004, 67:1491–1500
76. Liaw J, Marshall G, Yuan Y et al. Increased Childhood Liver Cancer Mortality and Arsenic in Drinking Water in Northern Chile. *Cancer Epidem Biomar* 2008, 17:1982–1987
77. Guo HR. The lack of a specific association between arsenic in drinking water and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2003, 39:383–388
78. Lu S, Chow NH, Wu WC et al. Characteristics of Hepatocellular Carcinoma in a High Arsenicism Area in Taiwan: A Case–Control Study. *J Occup Environ Med* 2004, 46:437–441
79. Wadhwa S, Kazi TG, Chandio AA et al. Comparative Study of Liver Cancer Patients in Arsenic Exposed and Non-exposed Areas of Pakistan. *Biol Trace Elem Res* 2011, 144: 86–96
80. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010, 46:765–781
81. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010, 127:2893–2917
82. Bosch FX, Ribes J, Diaz M et al. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004, 127(Suppl 1):S5–S16
83. Bosch FX, Ribes J. Epidemiology of liver cancer in Europe. *Can J Gastroenterol* 2000, 14:621–630
84. Bosch FX, Ribes J, Borràs J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis* 1999, 19:271–285
85. Bosch FX, Ribes J, Cleries R et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liv Dis* 2005, 9:191–211
86. Chen C, Yu M, Liaw Y. Epidemiological characteristics and risk factors of hepatocellular carcinoma. *J Gastroent Hepatol* 1997, 12:S294–S308
87. Montalto G, Cervello M, Giannitrapani L et al. Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular carcinoma. *Ann NY Acad Sci* 2002, 963:13–20
88. Smith AH, Goycolea M, Haque R et al. Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of northern Chile due to arsenic in drinking water. *Am J Epidemiol* 1998, 147:660–669
89. Tsai S, Wang T, Ko Y. Cancer mortality trends in a black-foot disease endemic community of Taiwan following water source replacement. *J Toxicol Environ Hlth* 1998, 55:389–404

90. Chen C, Chen CW, Wu MM et al. Cancer potential in liver, lung, bladder and kidney due to ingested inorganic arsenic in drinking water. *Br J Cancer* 1992, 66:888–892
91. Smith AH, Hopenhayh-Rich C, Bates MN et al. Cancer risks from arsenic in drinking water. *Environ Health Persp* 1992, 97:259–267
92. Buchet J, Lison D. Mortality by cancer in groups of the Belgian population with a moderately increased intake of arsenic. *Int Arch Occup Environ Health* 1998, 71:125–130
93. Falk H, Herbert JT, Edmonds L et al. Review of four cases of childhood hepatic angiosarcoma-elevated environmental arsenic exposure in one case. *Cancer* 1981, 47:382–391
94. Chen CJ, Kuo TL, Wu MM. Arsenic and cancers. *Lancet* 1988i, i:414–415 (letter)
95. Luo FJ, Luo ZD, Ma L. A study on the relationship between drinking water with high arsenic content and incidence of malignant tumour in Heihe Village, western part of Huhehot, Inner Mongolia. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 1995, 16:289–291
96. Liu J, Waalkes MP. Liver is a Target of Arsenic Carcinogenesis. *Toxicol Sci* 2008, 105:24–32
97. Longnecker MP, Berlin JA, Orza MJ et al. A meta-analysis of alcohol consumption in relation to risk of breast cancer. *JAMA* 1988, 260:652–656
98. Thomsen R, Søndergaard VH, Sørensen KI. Hydrogeological mapping as a basis for establishing site-specific ground water protection zones in Denmark. *Hydrogeol J* 2004, 12: 550–562
-