



# A Meta-Analysis of Asbestos & Lung Cancer

**Is better quality exposure assessment associated with  
steeper slopes of the exposure-response relationships?**

Virissa Lenters, MSc

Roel Vermeulen, Sies Dogger, Leslie Stayner, Lützen Portengen, Alex Burdorf, Dick Heederik  
Institute for Risk Assessment Sciences, Universiteit Utrecht

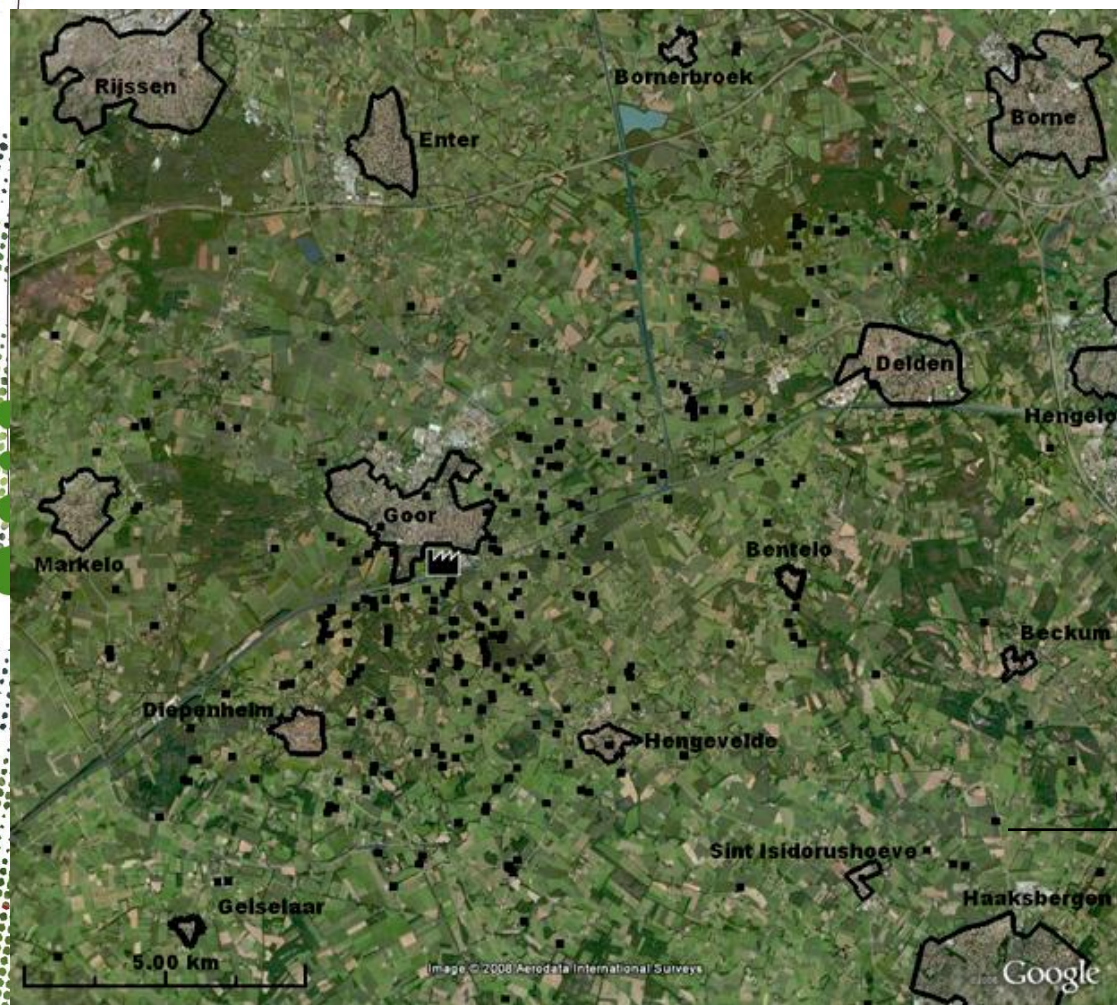
Nederlands Vereniging voor Arbeidshygiëne Symposium 2011  
May 13<sup>th</sup>, 2011 Zeist

# Outline

- Context of this meta-analysis
- Asbestos
  - Uses, regulations
  - Amphibole hypothesis
- Quality of exposure assessment in asbestos literature
- Meta-analysis, meta-regression
- Implications

# Environmental exposure, NL

- Cases of mesothelioma in women with no occupational exposure
- Asbestos cement plant outside of Goor gave away waste for free to local residents, used for driveways 1960-70
- 83 contaminated roads, 33,500 m<sup>2</sup>
- Air sampling 1986: 1674 fibres/m<sup>3</sup> 5 m from roads
- 23% crocidolite, remainder chrysotile
- Clean Up Asbestos Act 2003
  - 347 private, 42 public sites



→ Contaminated soils

- 130 000 inhabitants
- 1.8 cases of mesothelioma per year

# Context

- 2006: The Dutch Health Council proposed a re-evaluation of limits



Krantenarchief  
13 juni 2003  
van onze correspondent

## Onderzoek naar doden door asbest

Onderzoek naar doden door asbest

GOOR - Er moet snel onderzoek komen naar de sterfte door asbest in het Twentse Goor. Ook bij asbestverwerker Eternit hebben gewerkt, overlijden aan longvlieskanker (mesothelioom).



## In Goor vaker kanker door asbest

Toegevoegd: vrijdag 4 nov 2005, 17:02

Staatssecretaris Van Geel van Milieu vindt dat het Goorse bedrijf Eternit moet meebetalen aan sanering van wegen en erven waar asbest in zit.

Uit onderzoek blijkt dat met name de vrouwen in en rond het Twentse plaatsje een veel hogere kans hebben op asbestkanker dan andere Nederlanders.

Eternit heeft jarenlang asbesthoudend materiaal geproduceerd. Afval van het bedrijf is gebruikt voor verharding van wegen en erven in het dorp.

• 'Huidig beleid is achterhaald'

# Asbest veel gevaarlijker dan gedacht

Volgens de Gezondheidsraad is asbest veel gevaarlijker dan tot dusver werd aangenomen. Voor het omgaan daarmee zijn nieuwe normen nodig.

Hans Marijnissen

De regels bij asbestsaneringen in Nederland moeten op de schop. Dit is het gevolg van een conceptadvies van de Gezondheidsraad, dat in opdracht van het ministerie van Vrom nieuw onderzoek heeft uitgevoerd naar de gevolgen van asbest. Het huidige asbestbeleid is gebaseerd op onderzoek uit de jaren tachtig.

Het conceptadvies 'Asbest' is deze zomer voor commentaar onder externen deskundigen rondgestuurd. Ook de ministeries van Vrom en sociale zaken zijn op de hoogte van de eerste uitkomsten.

De raad gaat er van uit dat er jaarlijks twee keer zoveel doden vallen door asbest dan eerst werd aangenomen. Sociale Zaken meent dat jaarlijks 700 mensen overlijden aan longvlieskanker, dat aantoonbaar door asbest wordt veroorzaakt. De Gezondheidsraad vindt het aanne-

melijk dat nog eens 900 burgers overlijden aan longkanker. Ook is er bewijs dat asbest eierstok- en strottehoofdkanker veroorzaakt.

In het rapport wordt het verschil tussen wit en blauw asbest ter discussie gesteld. Tot nu toe werd er van uitgegaan dat blauw asbest gevaarlijker is omdat dit minder buigzame en ruwere vezels bevat. Blauw asbest wordt bij ontdekking daarom direct verwijderd. Volgens de commissie leveren onderzoeken uit het verleden geen betrouwbare aanwijzingen dat wit asbest inderdaad minder schadelijk is, en kan het onderscheid daarom in het saneringsbeleid niet worden gemaakt.

Volgens bij het rapport betrokken deskundigen zal Vrom in de regelgeving moeten opnemen dat er bij aangetroffen asbest geen enkele blootstelling aan vezels meer mag plaatsvinden. Dit betekent dat alle asbest, in woningen of bedrijven aangetroffen, geïsoleerd of verwijderd moet worden. Wit asbest mag nu nog met rust worden gelaten, zolang er maar niet in geboord of gezaagd wordt.

**7 NEDERLAND**  
Asbestcijfers hebben gevolgen voor saneringen



Blauw asbest (foto boven) is gevaarlijker dan wit asbest (onder)



## Asbestcijfers hebben gevolgen voor saneringen

De nieuwe meetmethodes van de Gezondheidsraad moeten leiden tot een nieuwe omgang met het kankerverwekkende bouw materiaal.

Hans Marijnissen  
redactie groen

Er heerst duidelijk wat opwinding onder de experts die hebben meegewerkt aan het conceptadvies 'Asbest' dat binnenkort officieel wordt aangeboden aan de opdrachtgevers: de ministeries van Vrom en van sociale zaken. 'We hebben twintig jaar kennis toegevoegd', klinkt het volkmen. En: 'Dit rapport betekent een doorbraak in denken. We gaan een nieuwe norm scheppen.'

De aanleiding voor het nieuwe conceptadvies van de Gezondheidsraad was het eerdere onderzoek van het Erasmus MC Rotterdam, waaruit bleek dat er een sterke relatie is tussen de zogenaamde asbestwegen in het Twentse Gooi (waar Eemite haar afval als verharding had aangebracht) en het voorkomen van longvlieskanker in dit gebied bij vrouwen. Hier is voor het eerst vastgesteld dat ook mensen die niet direct met asbest werken, toch kanker van de stof kunnen krijgen.

Het ministerie van Milieu vroeg vervolgens aan de Gezondheidsraad of dit onderzoek moest leiden tot een algemene aanscherping van de milieueisen. De Gezondheidsraad stelde dat deze vraag niet te beantwoorden was omdat de onderzoeken van 20 jaar geleden naar de effecten van blootstelling aan asbest van onvoldoende kwaliteit waren. Waarop Vrom en Sociale Zaken in 2006 de Gezondheidsraad opdracht gaven tot een geheel eigen onderzoek. Medewerkers hielden buitenlandse cohortstudies waarin werknemers in de asbestbranche tientallen jaren zijn gevolgd, opnieuw tegen het licht en berekenden met moderne methodes het risico van de blootstelling aan asbest. Zij kwamen uit op veel hogere kankerscores.

Allereerst staat de Raad in haar rapportage stil bij het ontstaan van asbest gerelateerde ziekten. Ingeademde asbestvezels komen tot in de kleinste luchtwegen en de longblaasjes. Als ze niet te groot zijn, worden ze opgenomen. Grotere vezels migreren in het weefsel. Vooral deze langere vezels veroorzaken kanker.

Tot nu toe is alleen het ontstaan van longvlieskanker gekoppeld aan asbest. Maar de Gezondheidsraad verwijst in haar rapport naar een omvangrijke Nederlandse epidemiologische studie uit 1997 waarin wordt gesuggereerd dat 12 procent van alle longkanker gevallen onder mannen te voorkomen is door het vermijden van beroepsmatige blootstelling aan asbest. Omgerekend zou het gaan om een schatting van 900 sterfgevallen per jaar. Een feit dat de raad de geschatte gevallen van eierstok- en strottehoofdkanker niet eens mee.

Verder gaat de raad in op het onder-

Asbest is nog gevaarlijker dan eerder werd gedacht

scheid dat in Nederland wordt gemaakt tussen wit asbest (chrysotiel) en blauw asbest (crocidoliet). Blauw asbest wordt als gevaarlijker gezien, en daarvoor gelden strengere regels. Volgens de Gezondheidsraad zijn alle onderzoeken uit het verleden te aantonen dat specifiek blauw asbest gevaarlijker is, onbetrouwbaar. Daarnaast stellen de onderzoekers dat burgers vaak niet een 'gecombineerde blootstelling' te maken krijgen, dus met meerdere soorten vezels tegelijk. Wit en blauw asbest moeten daarom hetzelfde worden behandeld.

De raad doet geen beleidsaanbevelingen. Maar het feit dat de Gezondheidsraad op basis van nieuwe meetmethodes stelt dat asbest gevaarlijker is dan eerder gedacht, én dat blauw asbest nauwelijks verschilt van wit asbest, moet volgens de deskundigen die aan de rapportage hebben meegewerkt, leiden tot een nieuwe omgang met het kankerverwekkende bouw materiaal.

Wit en blauw

Bij wit asbest bestaat de magnesiumhoudende vezel uit enkele zogenaamde fibrillen: een vlakke structuur die om een as is gerold en zo een buis vormt. De vezel is sterk en buigzaam. De vezel van blauw asbest bevat minder magnesium en heeft een starre structuur, waardoor hij minder buigzaam, brozer en ruwer is.

# Fiber types

- Serpentine minerals
  - Chrysotile (white asbestos)
- Amphibole minerals
  - Actinolite, amosite (brown asbestos), anthophyllite, crocidolite (blue asbestos), tremolite = commercially important types

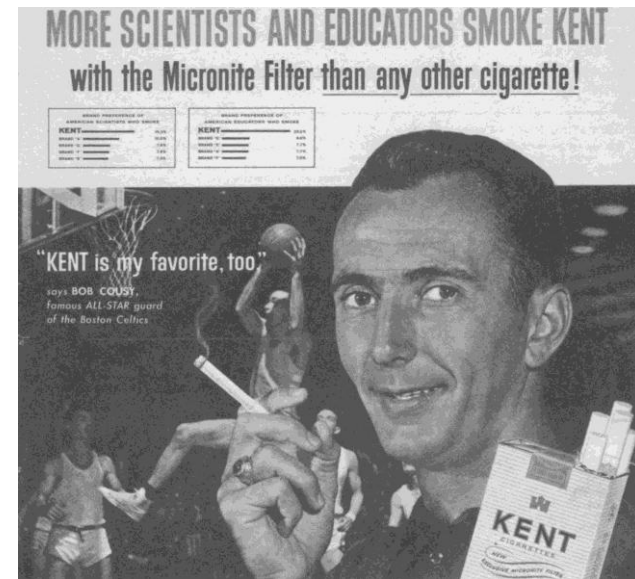


## Amphibole hypothesis

- Claim: carcinogenicity of asbestos due to amphiboles
- Industry's (and lobbyists') justification for continued use
  - 95% of asbestos produced since 1995, and nearly 100% today = chrysotile

# Usefulness

- Properties
  - tensile strength
  - heat resistance
  - flexibility
- Applications
  - Textiles, friction products (brake pads), construction materials, asphalt roof coatings, electrical insulation, shipping
  - Currently 85% used in asbestos cement corrugated sheets, pipes



# Still a problem?

- ~90,000 deaths worldwide annually due to occupational asbestos exposures (WHO 2006)
  - 43,000 mesothelioma
  - 39,000 lung cancer
  - 7,000 asbestosis



Environmental Health Perspectives • VOLUME 118 | NUMBER 7 | July 2010

## The Case for a Global Ban on Asbestos

*Joseph LaDou,<sup>1</sup> Barry Castleman,<sup>2</sup> Arthur Frank,<sup>3</sup> Michael Gochfeld,<sup>4</sup> Morris Greenberg,<sup>5</sup> James Huff,<sup>6</sup> Tushar Kant Joshi,<sup>7</sup> Philip J. Landrigan,<sup>8</sup> Richard Lemen,<sup>9</sup> Jonny Myers,<sup>10</sup> Morando Soffritti,<sup>11</sup> Colin L. Soskolne,<sup>12</sup> Ken Takahashi,<sup>13</sup> Daniel Teitelbaum,<sup>14</sup> Benedetto Terracini,<sup>15</sup> and Andrew Watterson<sup>16</sup>*

<sup>1</sup>Division of Occupational and Environmental Medicine, University of California–San Francisco, San Francisco, California, USA; <sup>2</sup>Environmental Consultant, Garrett Park, Maryland, USA; <sup>3</sup>Department of Environmental and Occupational Health, Drexel University School of Public Health, Philadelphia, Pennsylvania, USA; <sup>4</sup>Medical School, Piscataway/New Brunswick, New Jersey; <sup>5</sup>Office of the Director, National Institute for Environmental Health and Human Services, Research Triangle Park, North Carolina, USA; <sup>6</sup>Global Health Program, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York, USA; <sup>7</sup>Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, North Carolina, USA; <sup>8</sup>Global Health Program, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York, USA; <sup>9</sup>Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, North Carolina, USA; <sup>10</sup>Center for Environmental Health and Human Services, Research Triangle Park, North Carolina, USA; <sup>11</sup>European Foundation for the Study of Asbestos-Related Diseases, Turin, Italy; <sup>12</sup>Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, North Carolina, USA; <sup>13</sup>Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, North Carolina, USA; <sup>14</sup>School of Public Health, University of Colorado, Denver, Colorado, USA; <sup>15</sup>Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, North Carolina, USA; <sup>16</sup>Occupational and Environmental Health, University of California–San Francisco, San Francisco, California, USA

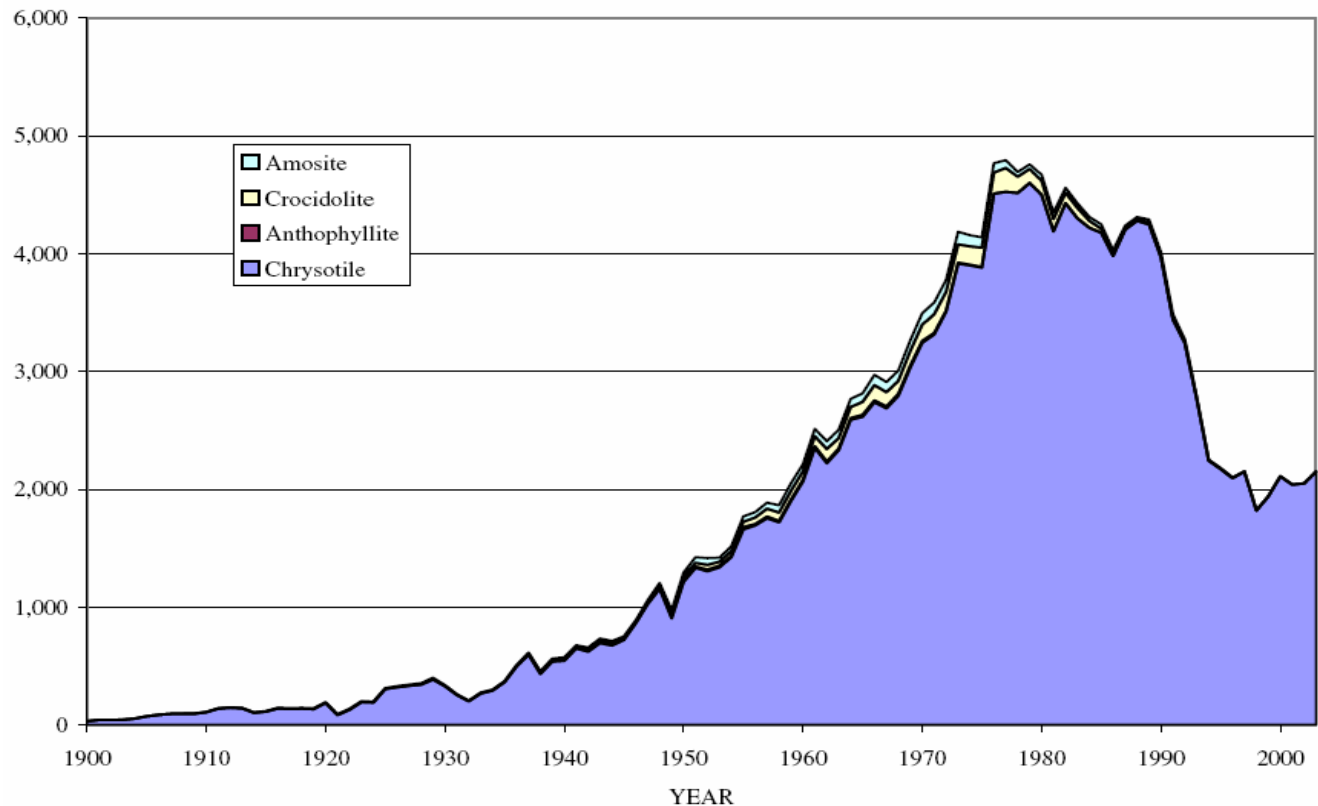
AMERICAN JOURNAL OF INDUSTRIAL MEDICINE 2010

## Asbestos Is Still With Us: Repeat Call for a Universal Ban

Collegium Ramazzini\*

# Production

- Top producers: Russia, China, Canada, Brazil
- 2.15 million tons, \$ 500 million in 2003



# Exposure, globally

- Top consumers: China, India, Kazakhstan, Russia, Thailand, Ukraine
- Less stringent occupational safety regulations



Workers package asbestos in Zhangye, China

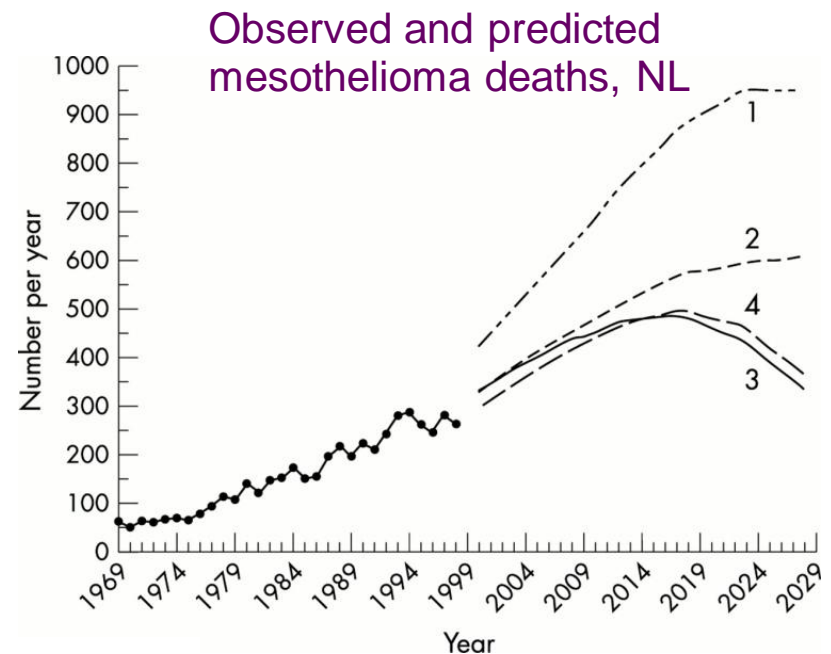


Corrugated asbestos roofing, slums of India

# Exposure, NL

- Environmental exposure 1960-2007 around Goor
- (Controlled) exposure during demolition
- Currently negligible occupational exposure
- Continued disease burden due to historic exposures
- Compensation still an issue

- Estimated 12% fewer lung cancer cases without historic exposure
- ~350 mesothelioma deaths/yr (male to female ratio 6.5 : 1)

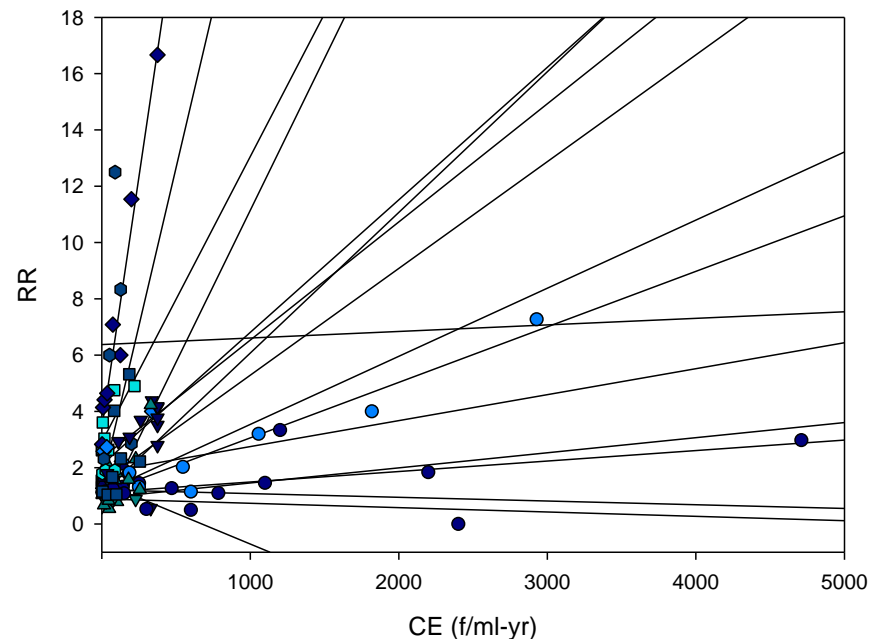
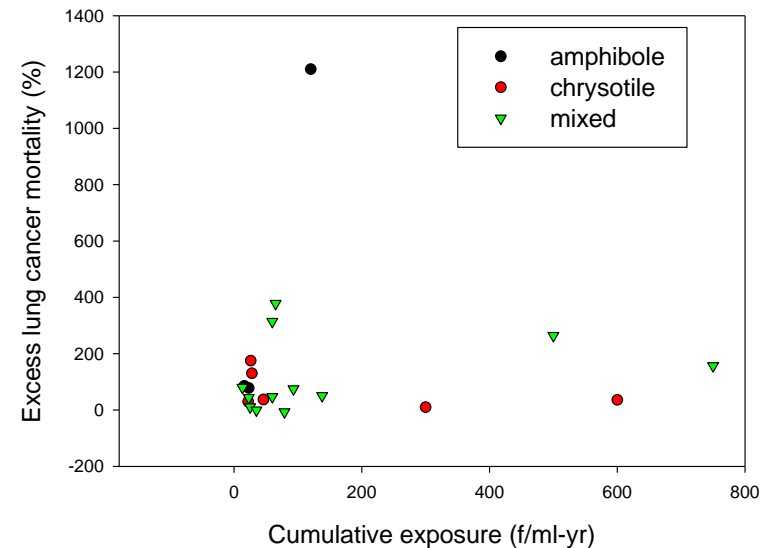


# Regulation

- Banned in the Netherlands since 1993
  - EU OEL 0.1 f/ml
  - NL OEL since revision of ARBOwet 0.01 f/ml
- Banned in the all EU member states since 2005
- International
  - UN Rotterdam Convention: Prior Informed Consent Procedure for certain Hazardous Chemicals and Pesticides in International Trade
    - 28 hazardous substances, including amphiboles
    - Must inform importers of risks
      - *excluding chrysotile* (most recently in 2008)

# Other meta-analyses

- Hodgson & Darnton 2000
  - HSE, UK
  - Best fit dose-response across cohorts
  - 'Ecological' analysis
- Berman & Crump 2008
  - EPA, USA
  - Linear dose-response within cohorts
  - 'Uncertainty factors' – wide CI bounds



# New meta-analysis

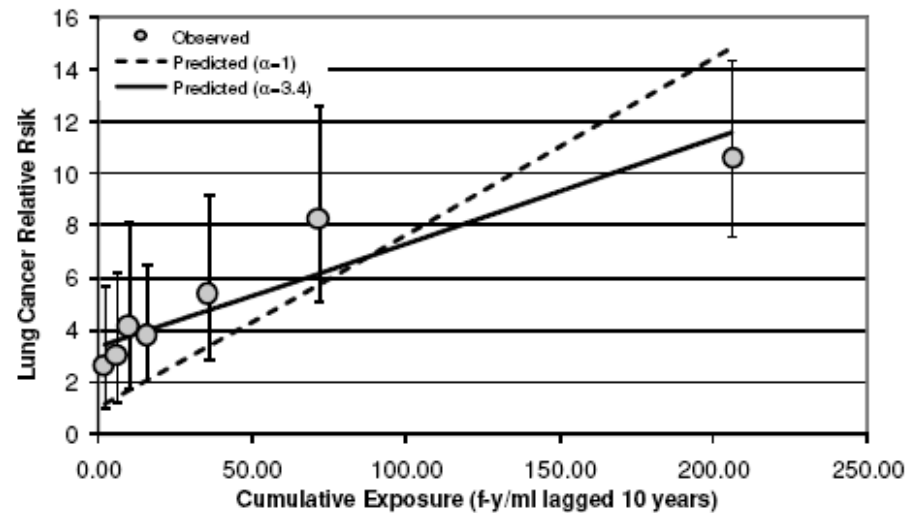
- Aim: Update Dutch standards
- Controversy over differences in fiber potencies, especially with respect to lung cancer
- Other reviews inadequately addressed study quality
- Warranted new meta-analysis
  - Investigate possible sources of heterogeneity in lung cancer potency estimates of asbestos ( $K_L$ s)

# Our meta-analysis

- Search & inclusion
  - Lung cancer AND quantitative exposure data
  - n= 2826 PubMed hits; 296 when limited to English, cohort or case-control studies
- Characteristics
  - 19 studies: 18 cohort, 1 case-control
  - Locations: USA, Italy, Canada, Australia, UK, Sweden, Belgium
  - Industries: mines, mills, textiles, friction products, insulation, cement
  - Fiber type: chrysotile, amphibole, mixed
  - Follow-up: 1920s-1980s
  - Range of cumulative exposures: 0 - 4710 f/ml-yr
  - SMRs, RR, ORs

# Exposure-response model

- $RR = \alpha(1 + K_L \times CE_{10})$ 
  - Fit a linear model
  - Poisson regression



- Intercept ( $\alpha$ )
  - Background lung cancer risk
  - $\alpha > 1.5 \rightarrow$  misclassification of exposure?
  - $\alpha = 1$  for classic risk assessment
  - $\alpha$  estimated to explore heterogeneity

- **Cumulative exposure ( $CE_{10}$ )**

- occupational exposure: 8 hr/day, 240 days/yr
- lagged 10 years

- 1920s impinger

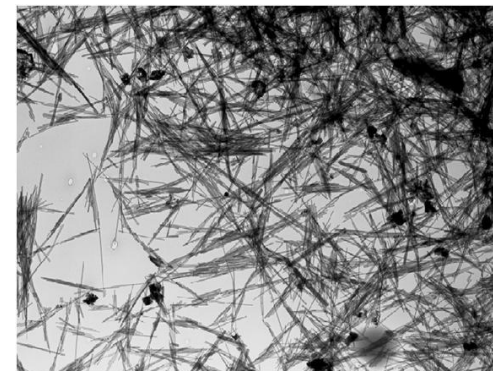
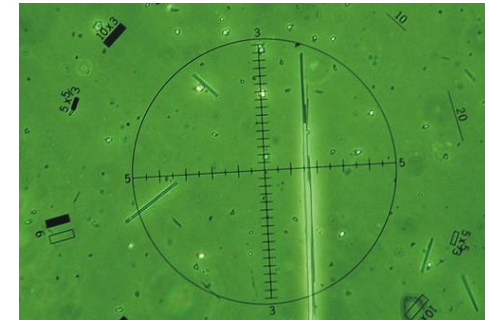
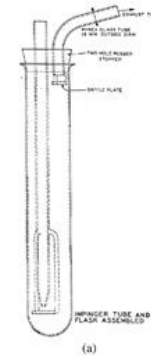
- particles impacted in liquid, counted by optical microscopy
- all particles < 10 μm in length
- millions of particles per cubic foot of air (mppcf)

- 1960s phase contrast microscopy (PCM)

- membrane filter sampling method, counted by PCM
- fiber = length  $\geq 5 \mu\text{m}$ , length-to-width ratio of  $\geq 3:1$
- area of filter \* no. fibers / volume of air sampled
- fibers/ml-years

- 2000s transmission electron microscopy (TEM)

- high resolution



# Quality criteria considered

- fiber definition  $>5\mu\text{m}$ , aspect ratio 3:1
- amphibole fraction
- measurement device: impinger, precipitator, membrane filter
- analytic technique: phase contrast microscopy (PCM)
- units in fibers or particles
- conversion factors (mppcf  $\rightarrow$  f/ml-yr)
  - internal vs. external (generic, industry specific, expert judgement)
  - factory wide vs. area specific
- sufficient # samples (or unknown)
- personal vs. stationary
- ratio of midpoints of highest CE : lowest CE categories
- ratio of highest : lowest average exposures
- coverage of measurements over follow-up
- coverage of PCM measurements over follow-up
- calculation of exposure data: AM, GM, range, midpoint
- assignment of exposure
  - duration
  - JEM
- job history
  - completeness, source of records
- sufficient lag time –  $\text{CE}_{10}$

(adapted from Vlaanderen et al., *EHP* 2008)

# Quality criteria evaluated

- fiber definition  $>5\mu\text{m}$ , aspect ratio 3:1
- amphibole fraction
- measurement device: impinger, precipitator, membrane filter
- analytic technique: phase contrast microscopy (PCM)
- units in fibers or particles
- conversion factors (mppcf  $\rightarrow$  f/ml-yr)
  - internal vs. external (generic, industry specific, expert judgement)
  - factory wide vs. area specific
- sufficient # samples (or unknown)
- personal vs. stationary
- ratio of midpoints of highest CE : lowest CE categories
- ratio of highest : lowest average exposures
- coverage of measurements over follow-up
- coverage of PCM measurements over follow-up
- calculation of exposure data: AM, GM, range, midpoint
- assignment of exposure
  - duration
  - JEM
- job history
  - completeness, source of records
- sufficient lag time – CE10

# Categorical study-level covariates

- 1) Sufficient documentation
  - No. of measurements, variability, details of analytical procedures
- 2) Ratio of highest : lowest CE midpoint >50
  - Limited contrast  $\uparrow$  likelihood of attenuation
- 3) Conversion factor internal, external, generic
  - Internal: based on parallel impinger & PCM measurements within the dept/setting
- 4) Coverage of exposure data >30% of exposure history?
  - Estimates extent of back-extrapolation of exposure levels
- 5) Accuracy of job histories
  - Changes in job titles or tasks

# Categorical study-level covariates

- 1) Sufficient documentation
  - No. of measurements, variability, details of analytical procedures
- 2) Ratio of highest : lowest CE midpoint >50
  - Limited contrast ↑ likelihood of attenuation

## 5 North Carolina textile plants

Range <sup>a</sup>	CE <sup>b</sup>	RR <sup>a</sup>	
<2.3	0.383	1	
2.3-<11.5	5.688	1.13	
11.5-<34.8	20.968	1.58	
34.8-<152.7	75.564	1.25	
>152.7	408.335	1.88	
RR, rate ratio			

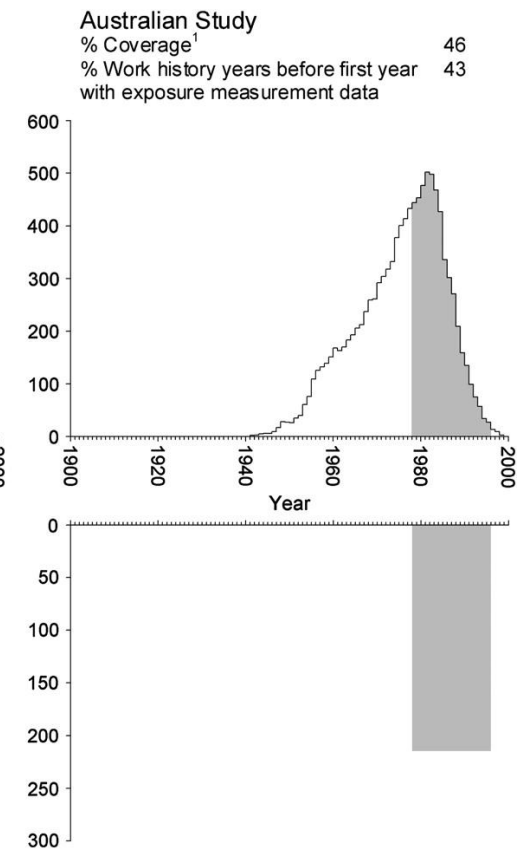
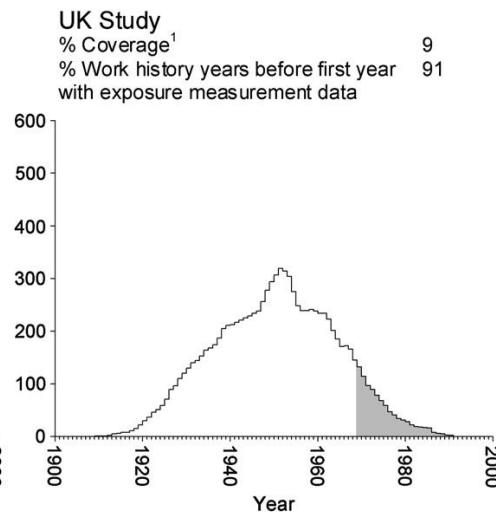
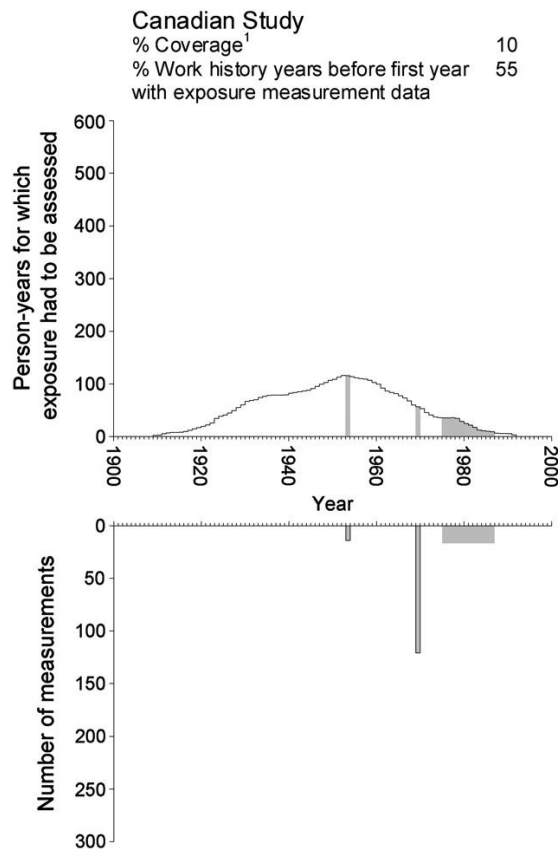
$$408.335 / 0.383 = 1066$$

<sup>a</sup> Extracted from Table 5 of Loomis et al. (2009), CE lagged 10 years

<sup>b</sup> Midpoints obtained via direct communication with the authors

# Categorical study-level covariates

- 1) Sufficient documentation
  - No. of measurements, variability, details of analytical procedures
- 2) Ratio of highest : lowest CE midpoint >50
  - Limited contrast  $\uparrow$  likelihood of attenuation
- 3) Conversion factor internal, external, generic
  - Internal: based on parallel impinger & PCM measurements within the dept/setting
- 4) Coverage of exposure data >30% of exposure history?
  - Estimates extent of back-extrapolation of exposure levels
- 5) Accuracy of job histories
  - Changes in job titles or tasks



- Upper plot = temporal distribution of work history years; calendar years for which exposure measurements are available are shaded
- Lower plot = bar graph of the number measurements

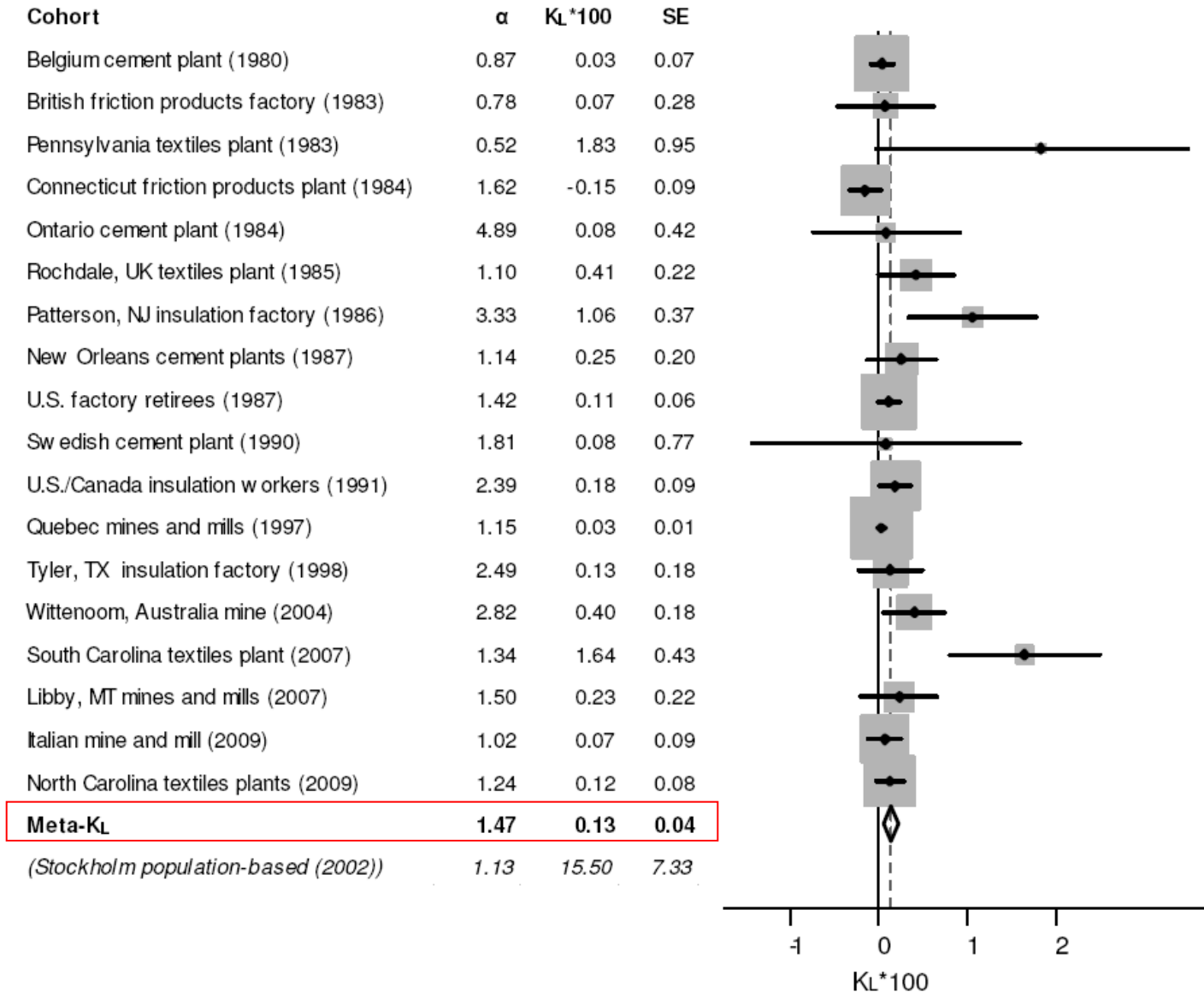
# Categorical study-level covariates

- 1) Sufficient documentation
  - No. of measurements, variability, details of analytical procedures
- 2) Ratio of highest : lowest CE midpoint >50
  - Limited contrast  $\uparrow$  likelihood of attenuation
- 3) Conversion factor internal, external, generic
  - Internal: based on parallel impinger & PCM measurements within the dept/setting
- 4) Coverage of exposure data >30% of exposure history?
  - Estimates extent of back-extrapolation of exposure levels
- 5) Accuracy of job histories
  - Changes in job titles or tasks

# Methods

- Considerable heterogeneity ( $I^2 = 64\%$ )
  - random effects meta-analysis
    - Weighted ‘average’ of risk estimates based on precision
    - SAS PROC MIXED, STATA metareg
- Univariate and multivariate meta-regression
  - $K_L$ s = dependent variable; Fiber + Covariate = independent variables
    - Linear and spline models
    - Also: truncated to low-exposures
- Restriction to high quality studies
  - stepwise elimination of studies based on study-level covariates

# Meta-analysis: forest plot



# Meta-analysis: stratified by quality crit.

Inclusion		No. of studies	Summary $K_L$ (95%CI)	p-value
All studies		19	0.13 (0.04–0.22)	-
Fiber	Chrysotile	5	0.04 (-0.04–0.12)	0.06
	Amphiboles	4	0.33 (0.09–0.56)	
	Mixed	10	0.13 (0.03–0.23)	
Documentation	Insufficient	8	0.11 (-0.04–0.23)	0.29
	Sufficient	11	0.18 (0.07–0.29)	
CE ratio (highest : lowest)	≤50	9	0.11 (-0.05–0.26)	0.38
	>50	10	0.20 (0.06–0.35)	
CF (mppcf to f-yr/ml)	External	6	0.13 (-0.06–0.31)	0.69
	Internal	13	0.16 (0.04–0.29)	
Coverage of exposure data	≤30%	7	0.08 (-0.01–0.16)	0.04
	>30%	12	0.28 (0.11–0.45)	
Job histories	Incomplete information	5	0.04 (-0.11–0.20)	0.08
	Accurate	14	0.20 (0.08–0.31)	

# Stepwise exclusion

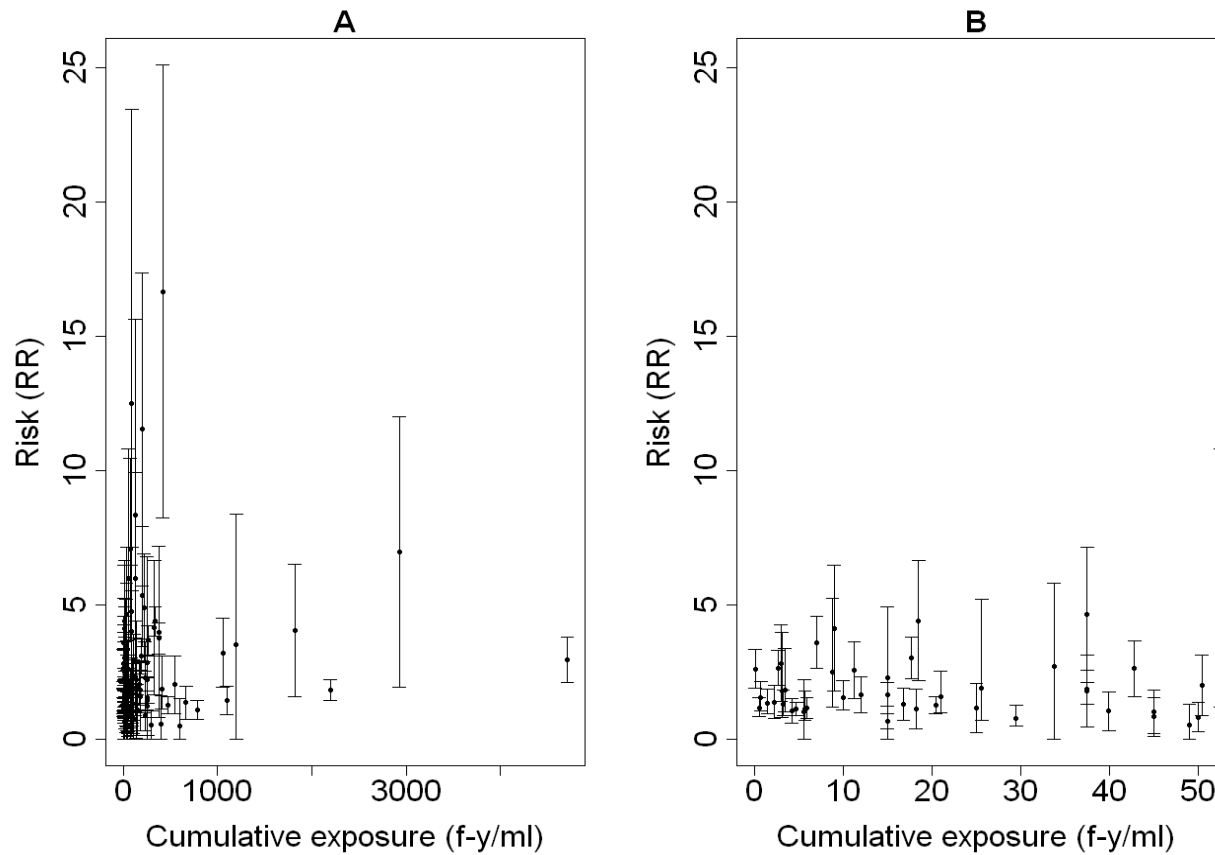
Exclusion	No. studies	Meta-KL *100 (95%CI)
All 19 studies	19	0.13 (0.04–0.22)
- Studies with insufficient documentation	11	0.18 (0.04-0.33)
- studies with external conversion factors	9	0.19 (0.03-0.35)
- studies with inaccurate job histories	6	0.35 (0.09-0.60)
- studies with coverage $\leq 30\%$	3	0.48 (0.16-0.80)

# Sensitivity analyses

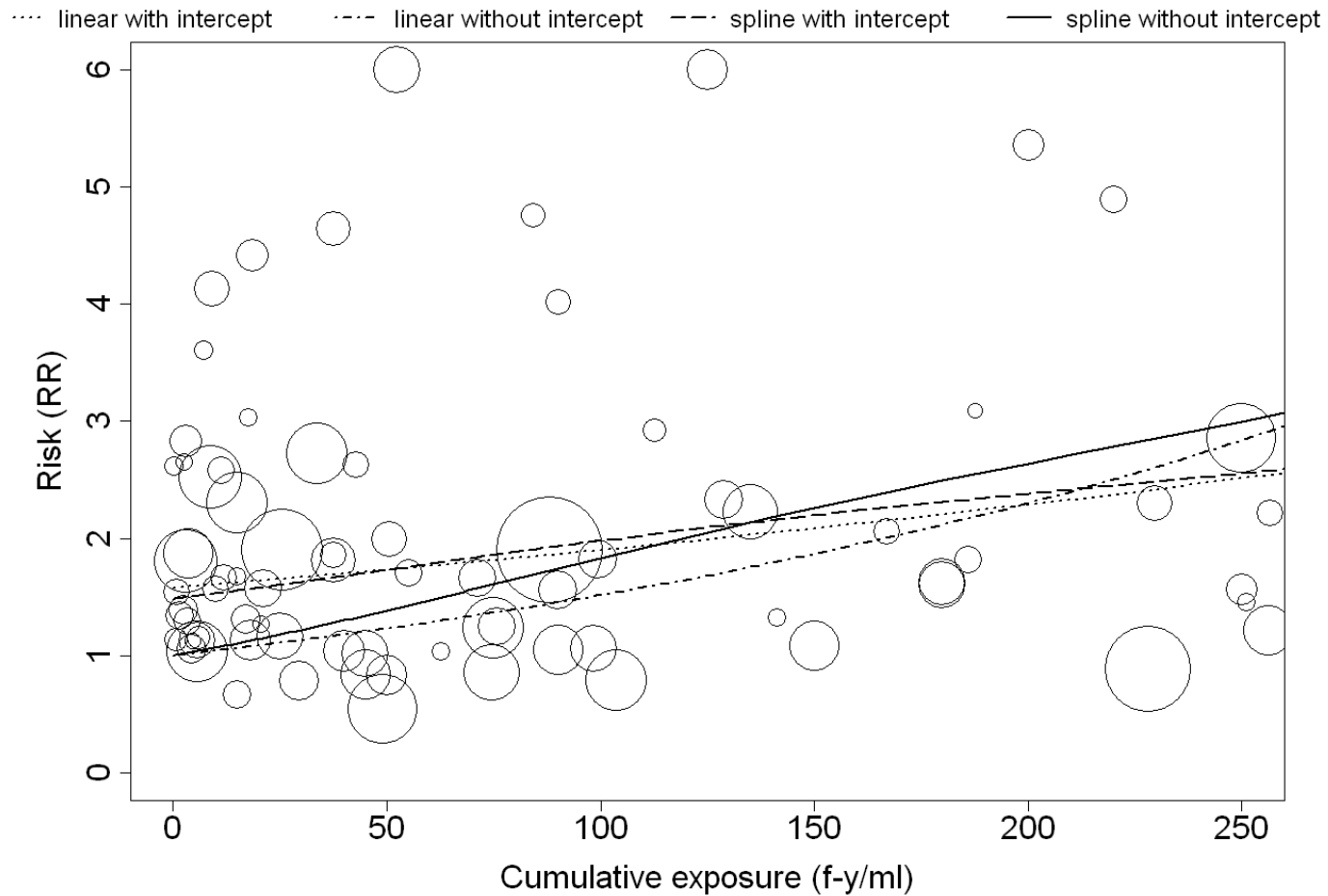
- Similar pattern
  - with B&C and H&D estimates
  - with fixed effect meta analysis
  - with differently derived slopes ( $K_L$ s)
    - with intercept fixed to 1
    - the uppermost CE category removed

# Flexible meta-regression

- Scatterplot of risk estimates (n=104 from the 19 studies)



# Flexible meta-regression



# Discussion & Conclusions

- Limitations
  - Lack of exposure assessment details for most studies
  - Too few studies per category, correlation between possible determinants of  $K_L$ s
- Classic debate: Charleston textile vs. Quebec mining chrysotile  $K_L$ s
  - Higher proportion of fibers  $< 5 \mu\text{m}$  in length in mining, vs textile industry
  - Animal studies suggest longer, thinner fibers are more biologically active
- Discussion
  - Linear model best fit?
  - Modification of fiber size (TEM) on exposure-response association
- Meta-analyses should transparently evaluate the effect of quality on exposure-response slopes
  - Non-differential exposure misclassification may lead to attenuation of 'true'  $K_L$
  - Highest:lowest CE ratio, % coverage of exposure history, accuracy of job histories influenced slopes ( $K_L$ s)
- Sheds doubt on amphibole hypothesis, especially w.r.t. lung cancer

# Implications

- Health Council of the Netherlands report
  - Asbest: Risico's van milieu- en beroepsmatige blootstelling, June 2010
    - Risk assessment based on  $K_L$ s calculated with an intercept fixed =1
    - Standards: maximum permissible risk (MPR), negligible risk (NR)
    - Occupational exposure limit (OEL)

	Environmental				Occupational		
	Current (based on mesothelioma)		Proposed (based on lung cancer and mesothelioma)		Current OEL	Proposed (based on lung cancer and mesothelioma)	
Exposure TEM-based (fibres/m <sup>3</sup> )	MPR 10 <sup>-4</sup>	NR 10 <sup>-6</sup>	MPR 10 <sup>-4</sup>	NR 10 <sup>-6</sup>		4x10 <sup>-3</sup>	4x10 <sup>-5</sup>
<b>Chrysotile</b>	100 000	10 000	2 800	28		200 000	2 000
<b>Mixed</b> ≤ 20 %amphibole			1 300	13	20 000 fibres/m <sup>3</sup> (TEM) = 10 000 fibres/m <sup>3</sup> or 0.01 fibres/ml (PCM)	130 000	1 300
<b>Amphibole</b>	1 000	100	300	3		42 000	420

# Acknowledgements

- **“A Meta-Analysis of Asbestos and Lung Cancer: Is Better Quality Exposure Assessment Associated with Steeper Slopes of the Exposure-Response Relationships?”** *Provisionally accepted: Environmental Health Perspectives*
- Co-authors  
Roel Vermeulen<sup>1,2</sup>, Sies Dogger<sup>3</sup>, Leslie Stayner<sup>4</sup>, Lützen Portengen<sup>1</sup>, Alex Burdorf<sup>5</sup>, Dick Heederik<sup>1,2</sup>

1 Utrecht University, Institute for Risk Assessment Sciences, Division of Environmental Epidemiology

2 Julius Center for Health Studies and Primary Care and Public Health, University Medical Center Utrecht

3 Health Council of the Netherlands, The Hague

4 University of Chicago, Department of Epidemiology and Biostatistics

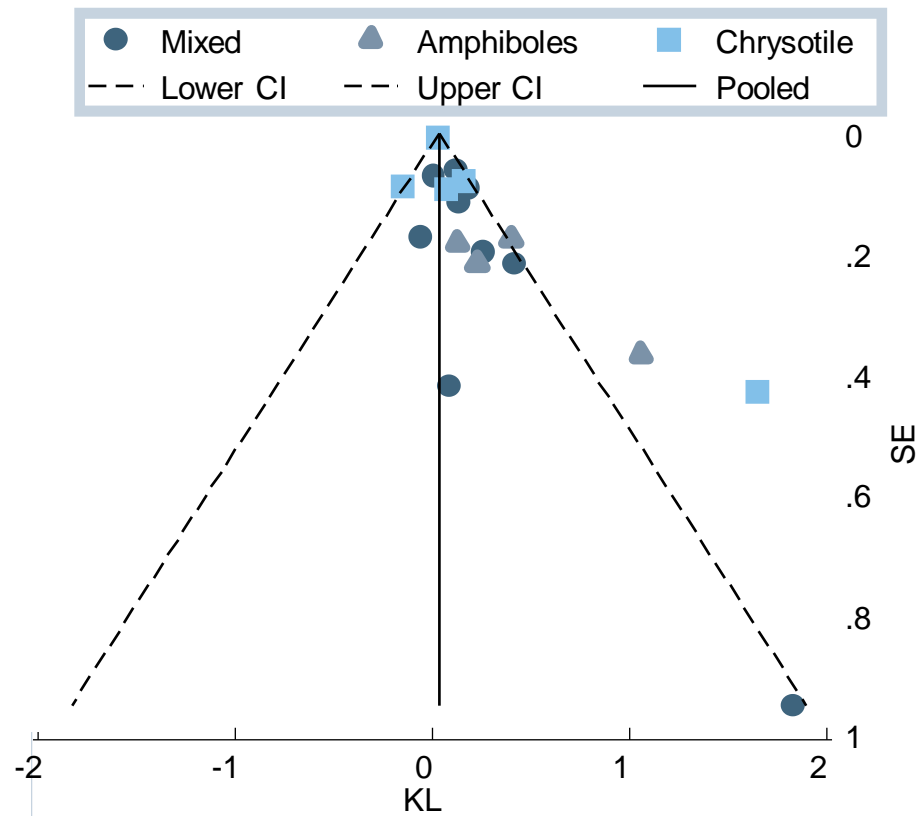
5 Erasmus University Rotterdam, Rotterdam, Department of Public Health





***Extra***

# Publication bias

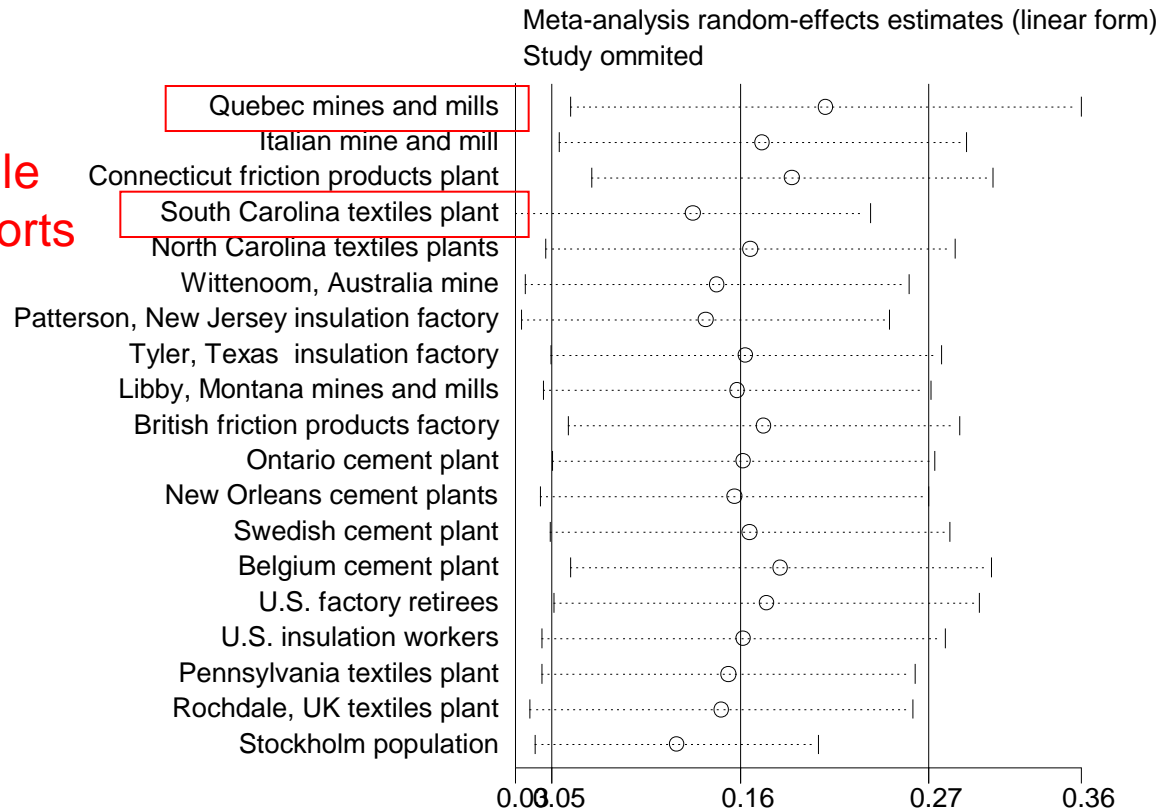


Egger's regression test (bias 0.696;  $p=0.04$ )

Trim-and-fill: 7 imputed studies

# Influential studies

Both chrysotile  
exposed cohorts



# Multivariate meta-analysis

**Table 3. Univariate and multivariate meta-regression models of lung cancer potency (KL), with fiber type and exposure assessment covariates modelled as independent variables.**

	Estimate ( $\beta$ )	95% CI	p value	AIC
<b>Univariate</b>				
Fiber: Amphiboles/mixed	0.13	-0.03, 0.29	0.10	28.7
Documentation: Sufficient	0.07	-0.13, 0.28	0.46	30.6
CE ratio: >50	0.09	-0.13, 0.31	0.38	30.3
Conversion factor: Internal	0.04	-0.18, 0.26	0.70	30.8
Coverage of exposure data: >30%	0.19	-0.02, 0.40	0.08	27.6
Job histories: Accurate	0.16	-0.02, 0.33	0.08	27.9
<b>Multivariate</b>				
Fiber: Amphiboles/mixed	0.14	-0.03, 0.32	0.09	30.9
Documentation: Sufficient	0.08	-0.09, 0.25	0.34	
Fiber: Amphiboles/mixed	0.15	-0.04, 0.34	0.12	30.9
CE ratio: >50	0.09	-0.10, 0.28	0.33	
Fiber: Amphiboles/mixed	0.15	-0.02, 0.32	0.08	31.0
Conversion factor: Internal	0.07	-0.11, 0.26	0.40	
Fiber: Amphiboles/mixed	0.13	0.002, 0.26	0.05	27.1
Coverage of exposure data: >30%	0.18	0.01, 0.36	0.04	
Fiber: Amphiboles/mixed	0.05	-0.09, 0.41	0.72	30.1
Job histories: Accurate	0.13	-0.14, 0.40	0.32	

Fiber types amphiboles and mixed exposures were grouped. For each covariate (fiber type and five exposure assessment covariates), a reference category was chosen as denoted in Table 2.