

MALIGNI TUMORI I ŠTETNOSTI U OKOLIŠU S OSVRTOM NA ISTRAŽIVANJA U NAS

MARKO ŠARIĆ

*Hrvatska akademija znanosti i
umjetnosti*

Primljeno studeni 1999.

S pomoću najnovijih procjena o uzročnicima malignih tumora, prikazana je uloga izloženosti duhanskom dimu, zatim prehrambenih i drugih navika, izloženosti kemijskim čimbenicima u životnom okolišu, različitim vrstama zračenja – prirodnim i izazvanim ljudskom aktivnošću te udio profesionalne izloženosti. Razmotreni su trendovi koji se bilježe te razlike s obzirom na stanje u industrijski razvijenom svijetu i u zemljama u razvoju, u kojima tumori uzrokovani infektivnim agensima te pojedinim profesionalnim karcinogenima imaju veću ulogu ili su prevalentniji. Dan je kratak osvrt na interakcije u pojavi malignoma s obzirom na genetsku sklonost i druge karakteristike potencijalnog nosioca bolesti i čimbenika iz okoliša. Prikazan je pregled spojeva s karcinogenim svojstvima i sijelima malignoma koje uzrokuju te kvalitativna ocjena mogućih karcinogena s posebnim naglaskom na ulogu epidemiologije. U drugom dijelu opisana su ukratko istraživanja provedena u nas u izloženosti vinil klorid monomeru, o raku kože, malignomima u izloženosti azbestu te raku želuca, debelog i završnog crijeva.

Ključne riječi:
interakcije u procesu karcinogeneze, istraživanja
provedena u nas, kvalitativna ocjena karcinogena,
sijela, uzročnici malignoma

O OCJENI UZROČNIKA RAKA

U jednoj procjeni koju su 1981. godine objavili *Doll i Petö* (1), a koja se odnosila na SAD, profesionalna izloženost uključena je u oko 5% slučajeva malignih tumora, prehrana u oko 35%, pušenje u oko 30%, dok se u preostalih oko 30% slučajeva radi o drugim, nepoznatim uzrocima.

Godine 1996. objavljen je pregled pod naslovom »Što uzrokuje rak?« (2) temeljen na analizi više stotina istraživanja, kao i mišljenjima koja dijeli velika većina istraživača. Težište je bilo na podacima koji se odnose na rak s letalnim ishodom, a rezultati

vrijede za SAD, ali i druge industrijski razvijene zemlje, s napomenom da ne moraju biti mjerodavni za zemlje u razvoju u kojima rak uzrokovan infektivnim agensima te neki profesionalni karcinogeni imaju veću ulogu ili su prevalentniji. Prema tom pregledu više od 60% svih smrtnih slučajeva zbog raka može se povezati s pušenjem i prehranom s time što na povezanost s pušenjem otpada 30%, pa pušenje čini najzastupljenijim pojedinačnim karcinogenom.

Pušenje i duhanski dim

Pušenje, a u najvećoj mjeri to vrijedi za pušenje cigareta, uzrok je raka pluća, gornjeg dijela respiratornog trakta, jednjaka, mokraćnog mjehura, gušterače. Ono je vjerojatno uključeno i u pojavi raka želuca, jetre i bubrega. Pušenje se dijelom povezuje s razvojem kronične mijeloične leukemije, raka debelog i završnog crijeva, ali i još nekih organa. Hoće li pušenje dovesti do pojave malignoma ovisi o broju cigareta koje se prosječno u jednom danu popuše, o sadržaju katrantskih spojeva u duhanskom dimu – i što je najvažnije – o trajanju navike pušenja. Navika koja počinje u ranoj mladosti značajno povećava rizik. Rizik varira s obzirom na vrstu raka. Dok su u odnosu na rak pluća pušači u osam puta većem riziku od nepušača, za rak mokraćnog mjehura omjer je 2:1.

Pasivno pušenje, odnosno udisanje duhanskog dima u prostorima u kojima čovjek boravi tijekom dana i u kojima živi, uzrokom je pojavi mnogo manjeg broja malignoma nego u aktivnih pušača. Ali kad se uzme u obzir raširenost takve izloženosti, može se smatrati da su karcinogeni učinci pasivnog pušenja jednaki onima povezanim s ambijentalnim onečišćenjem zraka ili s izloženošću radonu koji se u pojedinim područjima prirodno emitira u značajnoj mjeri (3).

Istraživanja upućuju na to da je učestalost raka pluća u urbanim područjima koja se obično ocjenjuje s relativnim rizikom od 1,5, oko 50% viša u usporedbi s ruralnim područjima. Pri tome se misli na moguću povezanost raka s ambijentalnim onečišćenjima zraka. Pušači u urbanom području u većem su riziku od raka pluća od pušača u ruralnom području, dok se to ne odnosi na nepušače (3, 4).

Prehrambene i druge navike

Hrana uz pušenje, prema već spomenutim procjenama, ima najvažniji udio u uzročnicima raka. Posebna se važnost pridaje zasićenim mastima životinjskog podrijetla i »crvenom mesu« u pojavi raka debelog i završnog crijeva; zasićene masti povezuju se i s rakom prostate. Čini se, međutim, da osim onog što je u hrani sadržano i što djeluje kao mogući karcinogen, jednako značenje ima nedostatak protektivnih sastojaka u hrani. U tom se pogledu posebna uloga pripisuje povrću i voću. Smatra se da antioksidansi u hrani neutraliziraju djelovanje slobodnih radikala koji imaju svoje mjesto u karcinogenezi. Antioksidansi blokiraju signale koje steroidi poput estrogena šalju uzrokujući proliferaciju stanica u dojčkama i drugdje. U vezi s pojavom raka važna je i količina hrane koja se uzima. Štetan utjecaj pridaje se količini koja nadilazi energetske potrebe organizma (2).

Uz 30% ukupnih uzročnika raka koji se povezuju s prehranom, odnosno s prehrambenim navikama, oko 3% može se pripisati uzimanju alkoholnih pića. Smatra se da redovita konzumacija već od jednog do dva pića na dan može pridonijeti razvoju raka dojke, a možda i raka debelog i završnog crijeva.

Sedentarnom načinu života pripisuje se daljnjih 3% raka, a dodacima hrani, posebno soli, oko 1% (2).

Kemijski čimbenici u okolišu

Ispušni plinovi dizelskih motora, za koje se smatra da su važniji karcinogeni od ispušnih plinova benzinskih motora, također se inkriminiraju kao uzročnici raka u okviru općeg onečišćenja zraka.

Pojedina istraživanja upućuju na moguću ulogu organskih spojeva, molekule kojih sadržavaju klor (organoklorovi spojevi), u povećanju rizika od razvoja raka dojke, a možda i nekih drugih tumora koji se povezuju s estrogenom, hormonom u žena. Među tim spojevima su i takvi koji nastaju kad se pojedini pesticidi, poput DDT-ja, u organizmu mijenjaju. Pretpostavka je da te tvari, poznate pod imenom ksenoestrogeni, preuzimaju ulogu u organizmu vlastitih – endogenih estrogena te potiču dijeljenje stanica u dojki i drugim organima za reprodukciju. Iskustvene potvrde za navedenu pretpostavku su međutim oskudne. Treba imati u vidu i činjenicu da je potencijal ksenoestrogena mnogo slabiji od onog endogenih estrogena (2). U nekoliko ispitivanja upozoreno je na moguću vezu između kloriranja pitke vode i pojave raka mokraćnog mjehura (5).

Ukupno uzevši, ocjenjuje se da onečišćenja iz okoliša (zrak, voda, tlo), ne računajući zračenja, sudjeluju s oko 2% u smrtnosti od raka. Pretežno se to odnosi na rak pluća i mokraćnog mjehura (2).

Zračenja – prirodna i izazvana ljudskom aktivnošću

Za razliku od navike pušenja na što se može utjecati te prehrambenih navika koje se mogu promijeniti, postoje moguće karcinogene izloženosti koje je teško izbjeći. Pritom se ponajprije radi o različitim oblicima zračenja: od sunčeva, zračenja povezanog s prijenosom električne energije (dalekovodi), upotrebe različitih aparata u kućanstvu (mikrovalne pećnice itd.), celularnih telefona, pa do izloženosti prirodnim emisijama radioaktivnog plina – radona.

S radijacijom se dovodi u vezu oko 2% smrti od raka. Najveći se dio odnosi na malignome povezane s izloženosti ultraljubičastom (UV) zračenju, odnosno UV-B zrakama (valna duljina 280 do 315 μm) – unutar ultraljubičastog dijela elektromagnetskog spektra – koje mogu oštetiti DNK. Više od 90% raka kože uzrokovano je tom vrstom prirodnog zračenja. Tu su uključeni i maligni melanomi koji vrlo često završavaju smrtnim ishodom. Smatra se da u razvoju kožnih melanoma ključnu ulogu ima izloženost sunčevu zračenju s kožnim opeklinama u djetinjstvu. Rekreativno ili intermitentno zračenje u toj dobi života relevantnije je od kontinuiranog, odnosno od kumulativne izloženosti. Konstitucionalni čimbenici imaju nesumnjivo značenje u interakciji UV zračenja i pojave melanoma. Osobe s niskom gustoćom melanocita znatno su sklonije tomu da obole, za razliku od onih kojima pri izlaganju sunčevoj radijaciji koža tamni, a nije opečena (6, 7).

Izloženost radonu također pripada u rizike od prirodnog zračenja. Radon se nalazi u objektima (nastambama) izgrađenim od kamena određenih geoloških formacija, ali i upotrebom drugih građevinskih materijala kontaminiranim uranom. To je inertni plin koji se otpušta tijekom radioaktivnog raspada urana 238. Trajanje poluživota mu je 3,8 dana, a raspada se emitiranjem alfa-čestica putem kratkoživućih radonskih kćeri. Produžena izloženost radonu u visokim koncentracijama, što je pretežno bio slučaj u

rudnicima urana, povezuje se s pojavom raka pluća. S obzirom na ograničeni domašaj alfa-čestica koje se mogu pripojiti aerosolima i udahnutim česticama te dospjeti na sluznice dišnih putova, ozračiti ih uzrokujući stanična kromosomska oštećenja, čini se da radon pokazuje karcinogeni učinak samo u respiratornom traktu. Što se tiče općeg stanovništva radon nije važniji uzročnik raka (2, 8).

Električna i magnetska polja koja se stvaraju pri prijenosu električne energije ili pri uporabi električnih instalacija i aparata u kućanstvu, s oscilacijama od 60 cikla na sekundu svrstavaju se u polja ekstremno niske frekvencije. Ta vrsta izloženosti intenzivno je istraživana s obzirom na moguće karcinogene učinke. Rezultati ispitivanja nisu bili jednoznačni, s time da je u slučajevima kad se upućivalo na rizik od pojave raka interpretacija bila vrlo upitna. Nije se, naime, vodilo računa o temeljnim spoznajama da genetske mutacije kao uzročnik raka ne mogu biti izazvane zračenjem ako molekule nisu nabijene energijom tako da ne prime ili otpuste barem jedan ili više elektrona, odnosno da ne budu ionizirane. Fotoni povezani s poljima ekstremno niskih frekvencija trebali bi biti milijun puta bogatiji energijom da bi izazvali ionizaciju molekula (2). Pojedine epidemiološke studije uputile su, međutim, na blago povećan rizik od pojave leukemije u djece (za pojedine druge oblike malignoma evidencija je još slabija), pa se ne može s potpunom sigurnošću odbaciti pretpostavka da izloženost elektromagnetskim poljima uz dalekovode – prijenosnike električne energije može na neki način pridonijeti pojavi pojedinih oblika raka, iako su spoznaje o tome još vrlo nesigurne.

Radiovalno i mikrovalno zračenje treba razlikovati od elektromagnetskih polja, odnosno od zračenja ekstremno niskih frekvencija. Ali i kod tih oblika zračenja, čak i veće snage, fotonska je energija za nekoliko redova veličine niža od razine potrebne za ionizaciju molekula. Vršena su ispitivanja povezana s radiovalnim zračenjem pri uporabi celularnih telefona, ponajprije s obzirom na rizik od nastanka karcinoma mozga. Dosad takav učinak nije potvrđen (9).

Radijacija koja potječe od nuklearnih materijala i reakcija ima dovoljnu energiju za ionizaciju molekula i neupitno je karcinogena. Treba ipak istaknuti potrebu kritičnosti u odnosu na ocjenu rizika povezanog s izloženošću niskim dozama ionizacijskog zračenja. Pojedine epidemiološke studije koje su se odnosile na moguće karcinogene učinke u takvim uvjetima dale su negativne rezultate (8). Zanimljivo je da među preživjelima (duže od jedne godine), nakon bombardiranja atomskom bombom Hirošime i Nagasakija samo 1% je umrlo od raka koji se mogao dovesti u vezu s ozračivanjem (2).

Profesionalna izloženost

Profesionalna izloženost u pojavi raka koja se u industrijski razvijenim zemljama sada procjenjuje na oko 5% dovoljno je definirana i relativno dobro ocijenjena s obzirom na razine i stupanj rizika. U jednom broju slučajeva (kao što je to npr. u izloženosti azbestu, benzenu, vinil klorid monomeru, radonu, aromatskim aminima itd.) do spoznaja o riziku došlo se »prirodnim eksperimentom«, koji je uključivao nekontroliranu izloženost vrlo visokim dozama prethodno neverificiranim karcinogenima na radnom mjestu. Striktnijom kontrolom tako upoznatih karcinogena, kao i drugih tvari koje su ciljanim istraživanjima inkriminirane kao karcinogeni, postignuto je važno smanjenje pobola i smrtnosti od raka koji se povezuje s profesijom.

Taj pad u razdoblju od samo nekoliko desetljeća bio je 50%, a možda i više u usporedbi sa stanjem koje je prethodilo. To međutim nije slučaj u zemljama u razvoju

gdje se može čak govoriti o tendenciji porasta. U tim zemljama najviše se radi o profesionalnom raku pluća, kože, mokraćnih organa i krvotvornog sustava (2).

Prema podacima Međunarodne agencije za istraživanje raka (IARC) 55 agensa iz okoliša (radnog i životnog) karcinogeno je za ljude, 45 se može smatrati vjerojatnim karcinogenima, a 191 je mogući karcinogen (10). Kad se uzme u obzir da je između 60.000 i 70.000 kemijskih spojeva u optjecaju i upotrebi, može se zaključiti da je njihov mali dio sa svojstvima karcinogena. Za najveći broj spojeva koji su verificirani kao karcinogeni za ljude izloženost, odnosno karcinogeni rizik ograničen je u većoj ili manjoj mjeri na izolirane skupine radnika u različitom razdoblju ili na različitim mjestima. Iz te spoznaje proizlazi zahtjev da se aktualna izloženost smanji da bi se smanjio rizik. Primjer takve aktivnosti su mjere poduzete u kontroli izloženosti vinil klorid monomeru, koje su dale vrlo konkretne rezultate. S druge strane, potrebno je nastaviti s istraživanjem učinaka izloženosti spojevima s karcinogenim svojstvima pri niskim koncentracijama (2).

Ostali uzroci (?)

U vezi s prikazanim procjenama o kvantitativnom udjelu pojedinih čimbenika u razvoju, odnosno u smrtnosti od malignih tumora, postavlja se pitanje što je s uzrocima 20–25% preostalog mortaliteta od takvih tumora. Drugim riječima, što je s pojavom raka u ljudi koji su inače bili tjelesno zdravi, genetski normalni i izvan utjecaja različitih čimbenika iz okoliša, uključujući štetan način prehrane i nezdrave životne navike, koji su mogli djelovati kao uzročni čimbenici bolesti.

Postoje epidemiološki podaci da su određena zbivanja u odnosu na reprodukciju povezana s pojavom raka. Pojava prerane menstruacije s obzirom na dob, prvi porod u kasnoj fertilnoj dobi i zakasnjela pojava menopauze povezane su s većim rizikom od razvoja raka dojke. U žena s većim brojem seksualnih partnera zabilježen je veći rizik od raka grla maternice. U ovom slučaju razlog može biti u povećanoj mogućnosti prijenosa potencijalno karcinogenih humanih virusa. Infektivna etiologija raka može biti aktualna i u pojavi nekih drugih oblika raka (2). Na ovakve i slične povezanosti za koje nema uvijek pravih objašnjenja može se odnositi dio od ukupnog broja malignoma. U jednom broju slučajeva rak se možda razvija prirodno, bez ikakvih vanjskih utjecaja, stvaranjem endogenih karcinogena u organizmu i spontanih genetskih oštećenja koja se ne repariraju (2).

NAJČEŠĆA SIJELA I INTERAKCIJE U POJAVI RAKA

Iz tablice 1. o spojevima s karcinogenim svojstvima i sijelima malignoma koje uzrokuju, vidljivo je da najveći broj tumora nastaje na sluznicama, odnosno na tjelesnim površinama koje su u neposrednom dodiru s karcinogenima iz okoliša (11). To su koža, nosni prolazi, dušnik, bronhi, pluća. Od unutrašnjih površina tijela, koje su primarno zahvaćene učincima profesionalnih karcinogena ili onih iz životnog okoliša, izdvaja se mokraćni mjehur. Krvotvorni i limfatički sustavi i jetra također su izloženi riziku da budu sijela raka u dodiru s kemijskim spojevima. Činjenice s obzirom na sijela najvećeg dijela malignih tumora upućuju na interakciju između čimbenika veza-

Tablica 1. Karcinogeni u profesionalnoj i ambijentalnoj izloženosti s obzirom na sjelo malignoma prema Monson i Christiani (11)*

Izloženost u okolišu	Koža	Nosni prolazi i/ili ždrijelo	Grkljan	Pluća	Jetra	Mokraćni mjehur	Krvotvorni/limfatički sustav
Dim cigareta (pasivno pušenje)				1			
Radon				1			
Sunčevo zračenje	1						
Ultraljubičaste zrake	2A						
Profesionalne aktivnosti (industrija)							
proizvodnja čizama, cipela		1					1 ^a
elektronika (PCB ₂)	2A						2A
izrada namještaja (drvena prašina)		1					
rafinerija nafte	2A						2A
industrija gume						1	1
frizerski poslovi				2A		2A	
Aromatski amini						1	
Mineralna ulja	1						
Organska otapala							
benzen							1
tetrakloroetilen					2A		2A
trikloroetilen					2A		2A
Metali (elementarni i spojevi)							
arsen	1			1			
berilij				1			
kadmij				1			
krom	1			1			
nikal		1					
Policiklički aromatski ugljikovodici							
proizvodnja aluminija				1 ^b		1	
rasplinjavanje ugljena				1		2A	
katrani i smole	1						
proizvodnja koksa				1			
proizvodnja željeza i čelika				1			
čađe	1						
Ispušni plinovi dizel goriva				2A			
Reaktivni kemijski spojevi							
akrilonitril				2A			
1,3-butadien							2A
BCME / CMME ^c				1			
dimetil sulfat			2A				
etilen oksid							1
formaldehid		2A					
Gorušičin plin				1			
Magle sumporne kiseline			1	1			
Vinil klorid monomer				2A	1		2A
Pesticidi							
Zaprašivanje s nearsenskim insekticidima				2A			

(tablica se nastavlja na sljedećoj stranici)

Izloženost u okolišu	Koža	Nosni prolazi i/ili ždrijelo	Grkljan	Pluća	Jetra	Mokraćni mjehur	Krvotvorni/limfatički sustav
2,3,7,8-tetraklorodibenzo-para dioksin	uzročni odnos sa svim tumorima kombinirano						
Silicijski minerali							
azbest			1	1 ^d			
silicijeva kiselina				1			
umjetna mineralna vlakna				2A			
Ionizacijsko zračenje	uzročni odnos s mnogim sijelima						

*Klasifikacijska shema temelji se na sustavu IARC:

1 – priznati karcinogeni za ljude

2A – vjerojatni karcinogeni uz neizvjesnost s obzirom na pojedina sijela. Nisu uvršteni, ako su temeljeni samo na rezultatima pokusa na životinjama

a – Izloženost benzenu

b – Tehnologije s formiranjem anoda tijekom procesa elektrolize; spojevi poput aromatskih amina ili nitroarena mogu pridonositi

c – BCME/CMME – bis (klorometil) eter i klorometil metil eter

d – Također mezoteliom plućnice i potrbušnice

nih za domaćina – potencijalnog nosioca bolesti, kao što su genetska sklonost, opće stanje zdravlja, prehrambene i druge životne navike te čimbenika iz okoliša. To upućuje na potrebu da se genetski temeljena osjetljivost pri djelovanju karcinogena definira kod različitih razina izloženosti, kao i u uvjetima kombinirane izloženosti smjesi karcinogena, što je aktualnije u ambijentalnim uvjetima nego u profesionalnoj izloženosti. Genetski su čimbenici samostalno odgovorni za malu frakciju karcinoma. O genetskim čimbenicima (i infektivnim) agensima u etiologiji malignih tumora detaljno se raspravlja u posebnom priopćenju (12).

Prije nego dovedu do štetnog učinka, mnogi postojeći karcinogeni u okolišu trebaju proći transformaciju u reaktivne posrednike ili trebaju biti metabolički aktivirani. U pravilu, nastanak raka u profesionalnoj ili ambijentalnoj izloženosti karcinogenima slijedi nakon latencije koja traje niz godina (u prosjeku oko 25). Eksperimentalno je međutim dokazano da i samo jednokratna izloženost može inicirati karcinogenezu (13).

Kvalitativna ocjena mogućih karcinogena

U vezi s kvalitativnom ocjenom karcinogenih učinaka spojeva kojima su ljudi izloženi rabe se ispitivanja koja se mogu svrstati u dvije skupine: a) temeljne (primarne) spoznaje i b) sekundarne (potporne) spoznaje (14). Podaci o tome što pripada u prvu i u drugu skupinu prikazani su na tablici 2.

Pristupi usmjereni prikupljanju temeljnih spoznaja svode se najvećim dijelom na epidemiologiju. Epidemiološkim istraživanjem identificiraju se zajednički čimbenici u osoba zahvaćenih bolešću, kao i s obzirom na način njihova života, a prikupljeni se podaci interpretiraju u kontekstu prihvaćenih bioloških saznanja. Na temelju toga moguće je izvoditi zaključke je li jedan ili više čimbenika ili karakteristika u uzročnoj vezi s određenom bolešću, odnosno pridonose li povećanju rizika od pojave bolesti. S pomoću epidemiologije tijekom zadnjih pedesetak godina nisu se samo utvrdili mnogi od uzročnika

Tablica 2. Vrste evidencije koje se rabe u kvalitativnoj ocjeni humane karcinogeneze

Primarne (temeljne) spoznaje

Istraživanja u ljudi

ispitivanja mortaliteta u profesionalnim skupinama

povezanost između inkriminiranih izloženosti u okolišu i incidencije raka u općem stanovništvu

case control studije (rijetko)

Animalni bioeseji tijekom života (rezultati su dostupniji od onih dobivenih u ljudi)

Sekundarne (potporne) spoznaje

Kratkotrajni testovi mutageneze, hormonska oštećenja, transformacije stanica

Testovi probira poput testova inicijacija

promocija na koži miša i pojave plućnih tumora u vrlo osjetljivih sojeva miševa

Odnos između kemijske strukture i karcinogene aktivnosti, pojava karcinogenih metabolita

raka, nego se moglo ocijeniti koliko se slučajeva oboljenja, odnosno smrtnih slučajeva može očekivati godišnje s obzirom na izloženost pojedinom karcinogenu. Iako se epidemiološkim pristupom ne može predvidjeti što će se dogoditi sa svakom ugroženom osobom pojedinačno, istraživanjem se dobivaju vrijedni podaci koji se rabe u planiranju i poduzimanju mjera usmjerenih smanjenju ili uklanjanju rizika.

Jedna od glavnih teškoća u epidemiološkim istraživanjima malignih neoplazmi je u identifikaciji mogućeg niskog relativnog rizika za vrste raka koji su inače učestali. Primjer za to je rak pluća. Kod tog malignoma teško je razlučiti mogući učinak inkriminirane izloženosti od ostalih uzročnika, posebno pušenja, koji mogu biti uključeni u razvoj bolesti. Kod raka s visokim relativnim rizikom, poput angiosarkoma jetre u izloženosti vinil klorid monomeru, takve su teškoće neusporedivo manje. S druge strane, u smislu pripisujućeg broja slučajeva, vrste raka s niskim relativnim rizikom (npr. rak pluća) mogu biti znatno važnije od onih s visokim relativnim rizikom (npr. angiosarkom jetre).

ISTRAŽIVANJA U NAS

Istraživanja o pojavi malignoma u vezi s profesionalnom ili ambijentalnom izloženosti u nas su prilično oskudna.

Malignomi i izloženost vinil klorid monomeru

Nakon prvog opažanja da pojava angiosarkoma jetre može biti uzrokovana izloženosti vinil klorid monomeru (VCM) o čemu su izvijestili *Creech* i *Johnson* 1974. godine (15), provedeno je već sljedeće godine retrospektivno ispitivanje u jednoj našoj tvornici za proizvodnju polivinil klorida (16). Pokazalo se da je od 62 radnika u toj proizvodnji, koji su umrli u razdoblju od početka rada tvornice 1949. godine, njih 15 bolovalo od

malignih neoplazmi. Dvojica su umrla s dijagnozom: primarni rak jetre. Takva je dijagnoza bila temeljena na bioptičkom materijalu uzetom i analiziranom post mortem. Bioptički materijal koji se čuvao u bolnici gdje su ti radnici umrli, u provedenom je ispitivanju podvrgnut ponovljenoj analizi koja je pokazala da se u oba slučaja radilo o angiosarkomu, a ne o karcinomu jetre. Kod obojice radnika radna je anamneza upućivala na dugu izloženost VCM-u, od 19, odnosno 20 godina, u koncentracijama između 40 i 160 ppm. Budući da je očekivana stopa za angiosarkom jetre vrlo niska (jedan slučaj na 8–9 milijuna/godinu), opravdano je zaključeno da su opisani slučajevi angiosarkoma uzrokovani profesionalnom izloženošću VCM-u. Poslije je u istoj tvornici registrirano još nekoliko slučajeva angiosarkoma jetre.

Rezultati ovog ispitivanja potakli su da se istraži mogući učinak emisija VCM-a na stanovnike područja sa spomenutom tvornicom. U četverogodišnjem razdoblju ispitana je incidencija raka pluća i primarnog raka jetre (17). Opservirane stope uspoređene su s očekivanima (prema podacima Registra za rak Hrvatske). Rezultati nisu uputili na moguću povezanost istraženih vrsta raka s izloženošću VCM-u. Rak pluća bio je međutim češći u pojedinim skupinama koje su bile profesionalno izložene onečišćenjima povezanim s drugim proizvodnjama na istom području (cement, azbestno-cementni proizvodi), odnosno emisijama iz tih tvornica. Sporno pitanje o raku pluća u izloženosti VCM-u ipak je poslije zaključeno tako da je Međunarodna agencija za istraživanje raka (IARC) 1979. godine u moguće karcinogene učinke VCM-a, uz angiosarkom jetre, uvrstila rak pluća te središnjeg živčanog sustava i krvotvornog sustava (18).

Rak kože

U razdoblju između 1983. i 1990. godine objavljeno je u nas nekoliko priopćenja o raku kože zbog izloženosti sunčevu zračenju. U pojedinim otočnim skupinama (Šolta, Vis) ustanovljena je znatno veća učestalost raka kože od očekivane, što je pripisano učincima UV zračenja (19–21). Ispitana skupina na otoku Visu brojila je 1354 osobe, odnosno 32% otočne populacije. Rak kože dijagnosticiran je u 57 osoba. Pojedinci su imali dvije ili više izraslina. Omjer između oboljelih muškaraca i žena bio je 3,5 prema 1. Najčešće sijelo raka bili su obrazi i nos. Omjer između slučajeva raka na dijelovima tijela izloženim suncu prema pokrivenim dijelovima bio je između 95,5% i 4,5%. Najčešće dijagnosticiran (histološki) tip bio je bazocelularni rak. U ispitanim skupinama ustanovljen je i visok postotak aktiničke keratoze (oko 40%). *Cutis rhomboides nuchae* bio je također čest nalaz (22). Rezultati dobiveni u prethodnom sličnom istraživanju na otoku Šolti bili su vrlo slični opisanima (19).

Malignomi zbog izloženosti azbestu

Dio istraživanja provedenih u nas odnosio se na tumore respiratornog trakta i probavnih organa zbog izloženosti azbestu. U prvom istraživanju u području s tvornicom za preradu azbesta (Ploče), koja je počela s radom 1954. godine, podaci o slučajevima smrti zbog malignoma prikupljeni su na temelju izvještaja mrtvozornika, s time da su dijagnoze naknadno provjerene. Od članova obitelji umrlih dobiveni su dopunski podaci o zanimanju, mjestu rada, promjenama u mjestu boravka, navici pušenja, konzumaciji alkohola, tijeku bolesti. Rezultati su pokazali da je na ispitanom području u razdoblju od 1974. do 1987. godine stopa raka bila dva puta niža od očekivane (podaci za Hrvatsku). Stopa mezotelioma poplućnice bila je tri puta, a stopa raka

grkljana dva puta veća od očekivane. Na pojedinim užim lokacijama stope raka pluća bile su međutim više od očekivanih. U interpretaciji dobivenih rezultata važnom se pokazala uloga prevalentnih vjetrova na ispitivanom području, kao i konfiguracije tla. Smatralo se da o tim čimbenicima ovisi raznošenje i raspodjela emisija iz tvornice, odnosno razina onečišćenja azbestom na pojedinim mikrolokacijama (23).

U metodološki sličnom istraživanju na području s tvornicom azbestno-cementnih proizvoda (područje Splita s Vranjicom, Solinom i Kaštelima), koje se odnosilo na razdoblje 1970–1990, ustanovljena je također prosječno niža stopa smrtnosti od raka pluća, grkljana i ždrijela (standardizirana s obzirom na dob) u odnosu na očekivane stope za Hrvatsku (prema Registru za rak). Standardizirana stopa mezotelioma poplućnice bila je viša od očekivane. Ali na užim lokacijama unutar područja ispitivanja, stope raka pluća, grkljana i ždrijela bile su više od očekivanih. Tumačenje je da su ti nalazi i u ovom slučaju bili povezani s nejednakom raspodjelom onečišćenja od emisija iz izvora (tvornica), što je uvjetovano smjerom prevalentnih vjetrova i strujanjem zraka. Iako rezultati nisu bili jednoznačni, učestalost nekih od tumora gastrointestinalnog trakta mogla se također povezati s izloženošću azbestu. To posebno vrijedi za mezoteliom potrbušnice (24, 25).

Rak želuca, debelog i završnog crijeva

Jedno istraživanje odnosilo se na uzroke raka želuca, debelog i završnog crijeva u dva kontrastna područja Hrvatske: Varaždin–Čakovec s visokom stopom te Dubrovnik–Split–Šibenik–Zadar s niskom stopom raka želuca (26, 27).

Istraživanje je provedeno po tipu *case control* studije, a odnosilo se na desetogodišnje razdoblje. Ustanovljena je značajna razlika u prehranbenim karakteristikama i navikama između ispitanika s visokorizičnog i niskorizičnog područja. Način prehrane u odnosu: djetinjstvo – odrasla dob bio je značajno pozitivno koreliran na svakom od uspoređenih područja, kao i u slučaju svih dijagnostičkih skupina (bolesnici s ispitivanim tipovima raka, kontrolni bolesnici). Bolesnici s područja većeg rizika od pojave raka želuca više su konzumirali alkohol i bili su u većem postotku pušači u usporedbi s onima na području niskog rizika. Profesionalni čimbenici nisu se razlikovali u skupinama koje su uspoređivane. S obzirom na izražene razlike u prehranbenim navikama i njihovu povezanost s učestalošću ispitanih malignoma, bilo je moguće definirati prehranbene profile u odnosu na pojavu raka želuca, debelog crijeva i završnog crijeva, s time da su izdvojeni i protektivni prehranbeni čimbenici za svaki od tih oblika raka.

ZAKLJUČAK

U koncipiranju, dizajniranju i provedbi istraživanja, koja su se u nas odnosila na maligne tumore i štetnosti u okolišu, važnu ulogu odigralo je uvođenje Hrvatskog registra za rak.

Praćenje spoznaja o karcinogenima u okolišu i profesionalnoj izloženosti te o njihovu udjelu u uzrocima raka, uključujući mehanizme karcinogeneze, uz proširenje i produbljivanje uvida u prisutnost, razinu i raširenost pojedinih karcinogena i njihovih

smjesa u našim prilikama, temelj su za izbor i planiranje epidemioloških i drugih istraživanja.

Registar za rak može i u tom pogledu biti od važne pomoći s obzirom na mogućnost upozoravanja na trendove i odstupanja od očekivane prevalencije i incidencije raka na pojedinim područjima Hrvatske, odnosno u pojedinim populacijskim skupinama.

LITERATURA

1. Dol R, Petö R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981;66:1191–308.
2. Trichopoulos D, Li FP, Hunter DJ. What causes cancer? *Sci Am* 1996 Sept:50–7.
3. Dockery DW, Trichopoulos D. Risk of lung cancer from environmental exposures to tobacco smoke. *Cancer Causes Control* 1997;8:333–45.
4. Katsouyanni K, Pershagen G. Ambient air pollution and cancer. *Cancer Causes Control* 1997;8:284–91.
5. King WD, Marrett LD. Case-control study of bladder cancer and chlorination by-products in treated water. *Cancer Causes Control* 1996;7:596–604.
6. Forrester BG, Nethercott J. Skin cancers. U: Rosenstock L, Cullen MR, ur. *Textbook of clinical occupational and environmental medicine*. Philadelphia (PA): W.B. Saunders Company; 1994. str. 603–20.
7. English DR, Armstrong BK, Krickler A, Fleming C. Sunlight and cancer. *Cancer Causes Control* 1997;8:271–83.
8. Boice JD, Lubin JH. Occupational and environmental radiation and cancer. *Cancer Causes Control* 1997;8:309–22.
9. Valberg PA. Radio frequency radiation (RFR): the nature of exposure and carcinogenic potential. *Cancer Causes Control* 1997;8:323–32.
10. Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC monographs volumes 1 to 42. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Humans Suppl* 1987;7:1–440.
11. Monson RR, Christiani DC. Summary of the evidence – occupation and environment and cancer. *Cancer Causes and Control* 1997;8:529–31.
12. Pavelić K. Genetski čimbenici i infektivni agensi u etiologiji zloćudnih tumora. *Arh Hig Rada Toksikol* 2000;51 supl: str. 23–29
13. Lee Davis D. Approach to (cancer) prevention. U: Rosenstock L, Cullen MR, ur. *Textbook of clinical occupational and environmental medicine*. Philadelphia (PA): W.B. Saunders Company; 1994. str. 615–20.
14. Hoel D, Damstra T, Huff J. Hazard Identification. Research Triangle Park (NC): National Institute of Environmental Health Sciences; 1991.
15. Creech JL, Johnson NM. Angiosarcoma of liver in the manufacture of polyvinil chloride. *J Occup Med* 1974;16:150–1.
16. Zorica M, Šarić M, Konstantinović M, Kovač I. Dva slučaja angiosarkoma jetre u ekspoziciji vinil kloridu. *Arh Hig Rada Toksikol* 1975;26:275–81.
17. Šarić M, Kulčar Ž, Zorica M, Galić I. Malignant tumours of the liver and lung in an area with PVC industry. *Environ Health Perspect* 1976;17:189–92.
18. Some monomers, plastics and synthetic elastomers, and acrolein. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1979;19:1–513.
19. Vidović R, Marasović D, Stipić V, Bakalić D. Prekancerozne lezije i rak kože u stanovnička starije dobi na otoku Šolti. *Mornarički glasnik* 1983:357–66.

20. Vidović R, Stipić V, Bakalić D, Kljaković B, Marasović D. Prevalencija raka kože u stanovnika otoka Visa. *Mornarički glasnik* 1987a:453–62.
21. Vidović R, Stipić V, Bakalić D, Kljaković-Gašpić B. Prevalencija dermatoza uzrokovanih klimatskim faktorima u stanovnika otoka Visa. *Mornarički glasnik* 1996:467–75.
22. Vidović D. *Cutis rhomboidalis nuchae*: Epidemiologic study. *Acta Derm Iug* 1989;16:163–9.
23. Šarić M, Vujović M. Malignant tumours in an area with an asbestosis processing plant. *Public Health Rev* 1994;22:293–303.
24. Ćurin K, Šarić M. Cancer of the lung, pleura, larynx and pharynx in an area with asbestos – cement plant. *Arh Hig Rada Tokiskol* 1995;46:289–300.
25. Šarić M, Ćurin K. Malignant tumours of the gastrointestinal tract in an area with an asbestos – cement plant. *Cancer Lett* 1996;103:191–9.
26. Krleža-Jerić K. Rizici kroničnih bolesti – rak želuca i debelog crijeva [disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu; 1991.
27. Šarić M, Vujović M, Krleža-Jerić K. On environmental occupational cancer epidemiology, *Rad Hrvatske akad znan umj med* 1996;28:37–48.

Summary

OCCUPATION AND ENVIRONMENT AND CANCER STUDIES IN CROATIA

According to data of the International Agency for Research on Cancer there are 55 confirmed carcinogenic environmental agents (chemicals), 45 agents show sufficient evidence to be considered as probable carcinogens, and 191 are possibly carcinogenic for humans. Considering the fact that there are 60,000–70,000 agents currently in use, only a small portion of them is likely to be carcinogenic. In a recently published estimation referred to in this paper, smoking – including passive smoking – and diet are considered to account for almost two thirds of all cancer deaths, but are among the most correctable. Radiation causes perhaps 2% of cancers. Most fatalities result from exposure to natural sources of radiation such as the sun's ultraviolet rays, and can be attributed to skin melanoma. Environmental pollutants make about 2% and occupation about 5% of cancer causes. In industrialised countries the cancer risk from occupational exposure has been much reduced over the past several decades. In developing countries occupation still carries a substantial risk of cancer. Furthermore, the role of infectious agents as potential causes of cancer seem to be more important in these countries than in developed countries.

The great majority of cancers occur in the epithelial tissue, which indicates the interaction between host factors (such as genetic endowment, health, and nutritional status) and environment. Although recent studies definitely support the role of genetic factors in the aetiology of cancer, these factors alone are believed to be responsible for only a small fraction of cancers. Before exerting their effects many environmentally persistent carcinogens must undergo biotransformation to reactive intermediates or otherwise be activated metabolically. The stages of cancer development with average latencies of 25 years are generally considered to include initiation of target (somatic) cells, promotion of these cells, and progression and further growth. However, in theory, a single exposure can initiate carcinogenesis, as has been experimentally demonstrated with some compounds such as ethylene oxide.

There are two major sources of information from which to estimate human carcinogenicity of chemicals: a) controlled laboratory studies with experimental animals and various *in vitro* systems and b) epidemiological studies, usually based on workplace exposure and occasionally based on studies of general population.

In our country, studies on the occurrence of occupationally and/or environmentally induced cancers are rather scarce. Skin cancer was studied in subjects exposed to sun on the island of Vis and Šolta in the

Croatian Adriatic. The first cases of angiosarcoma of the liver in workers employed in the PVC production were diagnosed in 1975. The incidence of malignant tumours of the lung and bronchus and of cytologically confirmed primary tumours of the liver was studied in the Split area with a polyvinyl industry. The incidence of malignant tumours of the lung and peritoneum was studied in the Croatian coastal region with an asbestos processing plant. A similar retrospective study on the incidence of tumours which can be related to ambient exposure to asbestos included an area of Split with an asbestos-cement plant. In addition to those types of studies on the correlation between exposure and cancer incidence in selected occupational groups and general population, a case control study was also performed in two areas of Croatia with different risk for gastric cancer. The paper addresses difficulties in identifying low relative risk for common cancer such as lung cancer. Lifestyle factors such as smoking and alcohol consumption, which increase risk for certain cancer types, can enhance or swamp other exposures and make their delineation all the more difficult.

Key words:

causes of malignoma, sites, interactions in carcinogenesis, quality assessment of carcinogenesis

Requests for reprints:

akademik Marko Šarić
Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti
Zrinski trg 11, 10000 Zagreb