

RAK I OCJENA RIZIKA – KVANTITATIVNI PRISTUP

FEDOR VALIĆ

*Škola narodnog zdravlja »Andrija
Štampar«, Medicinski fakultet
Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb*

Primljeno studeni 1999.

U članku se posebna pozornost pridaje odnosu doze karcinogena i zdravstvenog učinka na čovjeka, odnosno razine izloženosti i učinka (krivulje doze i učinka). Opisani su odnosi rezultata dobivenih eksperimentalno na životinjama i epidemiološki na ljudima. Opisane su najčešće metode ekstrapolacije rezultata dobivenih na životinjama na čovjeka uzimajući u obzir varijabilnost osjetljivosti unutar i između vrsta. Posebno je raspravljena (ne)opravdanost pretpostavke neoplastičkog procesa kao procesa koji nema praga razine izloženosti, tj. razine ispod koje ne bi trebalo očekivati nastajanje karcinoma.

Zagovara se hipoteza da za karcinogene koji djeluju epigenetskim mehanizmima postoji prag izloženosti, tj. razina izloženosti bez karcinogenog učinka (NOAEL). Za karcinogene koji su genotoksični i one koji izazivaju mutacije u zametnim stanicama prihvaća se hipoteza da nema praga izloženosti, premda ni to nije definitivno dokazano. Prikazani su primjeri izračunavanja praga nekih epigenetskih karcinogena koji istodobno izazivaju toksičke nekarcinogene učinke na nekim organima.

Prikazani su i primjeri izračunavanja rizika od nekih genotoksičnih karcinogena matematičkim ekstrapolacijama s visokih (izmjenjenih) na niske (pretpostavljene) doze. Dan je kritički osvrt na tu metodu uz primjere varijacija izračunanih rizika od nekoliko redova veličine, ovisno o upotrijebljenom matematičkom modelu. Upozorava se na noviji pristup izražavanja rizika s pomoću referentnih doza čime se izbjegava prekomjerna ekstrapolacija na niske doze.

Ključne riječi:
ekstrapolacija na niske doze, epigenetski mehanizmi, genotoksični mehanizmi, neoplastički proces, prag izloženosti, referentne doze

Ocjenjivanje rizika od raka dvostupanjski je postupak koji uključuje kvalitativnu ocjenu da je neki čimbenik humani karcinogen i kvantitativnu ocjenu vjerojatnosti incidencije ili mortaliteta od raka koje taj čimbenik uzrokuje uz danu razinu i duljinu izloženosti.

Objavljene ocjene neprofesionalnog rizika opće populacije najčešće se temelje na informacijama dobivenima u prošlim profesionalnim ekspozicijama. Temeljene su na rezultatima analiza incidencije ili mortaliteta od karcinoma pri visokim razinama profesionalne izloženosti u prošlosti i ekstrapolirane su na tako niske razine izloženosti u općem okolišu gdje se uopće ne može objektivno izmjeriti višak rizika. U slučaju nedostatka takvih podataka rizik za čovjeka ocjenjuje se na temelju rezultata pokusa na životinjama, što također vodi na ekstrapolaciju s visokih na niske doze, odnosno ekspozicije.

Prvenstveni je cilj upravljanja rizikom dobivanje osnovice za zaštitu zdravlja čovjeka od štetnih učinaka izloženosti okolinskim čimbenicima izračunavanjem graničnih vrijednosti razina izloženosti ispod kojih ne treba očekivati štetne učinke i eliminiranjem izloženosti ili smanjenjem postojećih razina izloženosti ispod graničnih vrijednosti. Granične vrijednosti donose se na osnovi zanemarljivog ili prihvatljivog rizika za čovjeka.

Mogu se razlikovati dvije vrste negativnih zdravstvenih učinaka. Učinci s pragom izloženosti (graničnom vrijednosti) – *threshold effects* – jesu učinci jačina odnosno učestalost kojih pada sa smanjenjem razine izloženosti odnosno doze, a učinci se smanje na nulu prije nego je razina izloženosti odnosno doza došla do nule (razina izloženosti postigla je graničnu vrijednost, tj. prag ispod kojeg nema učinka). Učinci bez praga izloženosti (bez granične vrijednosti) – *nonthreshold effects* – jesu učinci kod kojih nema tako niske razine izloženosti koja ne bi mogla dovesti do učinka; bilo koja razina izloženosti može izazvati učinak. Primjer su karcinogeni učinci na osnovi genotoksičnosti, po nekima svi karcinogeni učinci.

U slučaju učinaka s pragom, iz odnosa doza i učinaka ocjenjuje se tzv. NOAEL (engl. *No-Observed-Adverse-Effect-Level*: razina izloženosti bez opaženog štetnog učinka), koji se definira kao razina izloženosti ili doza ispod koje nema štetnih učinaka. NOAEL se najčešće dobiva eksperimentalno na životinjama, ali se može ocijeniti i epidemiološki, redovito iz podataka o posljedicama visokih profesionalnih izloženosti. Danas se karcinogeni koji uzrokuju rak epigenetskim mehanizmima sve češće svrstavaju među čimbenike s pragom. U pokusima u kojima nije postignut NOAEL može se kao zamjena upotrijebiti LOAEL (engl. *Lowest-Observed-Adverse-Effect-Level*: najniža razina izloženosti s opaženim štetnim učinkom).

Kod učinaka bez praga uobičajena kvantitativna ocjena rizika uključuje ekstrapolaciju rizika s visokih razina izloženosti karakterističnih za eksperimente na životinjama i za profesionalnu ekspoziciju, uz koje se učinak može registrirati, na tako niske razine u općoj populaciji uz koje su rizici preniski da bi se mogli izravno mjeriti bilo u eksperimentalnim skupinama bilo u epidemiološkim populacijama. NOAEL ne postoji. Genotoksički karcinogeni i mutageni zametnih stanica svrstavaju se u tu skupinu karcinogena.

Rizik od raka koji se pripisuje određenom karcinogenu najčešće se izražava kao povećanje broja slučajeva te bolesti ili broja smrti od te bolesti (povećanje morbiditeta ili mortaliteta) zbog djelovanja tog karcinogena u nekoj jediničnoj populaciji (najčešće milijun, 100.000 ili 1.000 osoba) za vrijeme ukupnog trajanja života. Može se izraziti i kao povećanje godišnje incidencije oboljelih od raka. Smanjenje rizika često se izražava prognoziranim brojem spašenih života u jediničnoj populaciji.

UČINCI S PRAGOM IZLOŽENOSTI

U tablici 1. prikazan je na primjeru ugljikova tetraklorida (CCl₄) postupak određivanja NOAEL-a u zraku nedavnim pokusom na eksperimentalnim životinjama (štakor), koji je bio međunarodno evaluiran. U dvogodišnjem pokusu na štakorima (F344/DuCrj), životinje (50 m + 50 ž u svakoj skupini izloženosti) izlagane su 6 sati na dan, 5 dana u tjednu, tijekom 104 tjedna, koncentracijama ugljikova tetraklorida 0, 5, 25 i 125 ppm (0, 32, 160 i 800 mg/m³) (1-3).

Tablica 1. *Određivanje toksičnosti CCl₄ na štakorima (izloženost 6 sati na dan, 5 dana u tjednu, tijekom 104 tjedna) (1-3)*

Konc. (ppm)	Nekarcinogeni učinci	Karcinogeni učinci
0		hepatocelularni adenom 0/50 (m), 0/50 (ž); hepatocelularni karcinom 1/50 (m), 0/50 (ž)
5	proteinurija, pad nitrita u urinu (m i ž); blago nakupljanje hemosiderina u slezeni (m); promjene eozinofila u nosnoj šupljini (ž)	hepatocelularni adenom 1/50 (m), 0/50 (ž); hepatocelularni karcinom 0/50 (m), 0/50 (ž)
25	promjene rezultata analize krvi i urina (m); hematološke promjene i promjene rezultata analize krvi i urina (ž)*; promjene eozinofila u nosnoj šupljini (m i ž); masna infiltracija, fibroza, granulacija, ciroza jetre (m i ž); progresivna glomerulonefroza i nakupljanje hemosiderina u slezeni (ž)	hepatocelularni adenom 1/50 (m), 0/50 (ž); hepatocelularni karcinom 0/50 (m), 3/50 (ž)
125	promjene eozinofila u nosnoj šupljini; masna infiltracija, ciroza jetre; progresivna glomerulonefroza; granulacija limfnih čvorova (m i ž)	hepatocelularni adenom 21/50 (m), 40/50 (ž); hepatocelularni karcinom 32/50 (m), 15/50 (ž)**

* Hematološke promjene: pad hemoglobina, hematokrita, limfocita; porast broja trombocita, leukocita, nesegmentiranih leukocita; promjene rezultata analize krvi i urina: porast GOT, GPT, LDH, ureje (m), pad albumina, porast kolesterola, fosfolipida, GPT, LDH, ureje i anorganskog fosfora (ž).

** Incidencije hepatocelularnih adenoma i karcinoma bile su značajno povišene u usporedbi s kontrolnom skupinom (0 ppm) samo u skupini štakora izloženih koncentraciji od 125 ppm.

Iz tablice je vidljivo da su nađeni i nekarcinogeni i karcinogeni učinci izloženosti ugljikovu tetrakloridu. Vidljivo je također da su se nekarcinogeni učinci određeni analizom urina pojavili pri nižim koncentracijama (5 ppm) nego karcinogeni učinci koji su postali statistički značajni tek pri razini izloženosti od 125 ppm. Pri daleko nižoj koncentraciji (25 ppm) štakori su već pretrpjeli vrlo teške nekarcinogene promjene. Kad bi se prihvatila pretpostavka da čimbenici koji uzrokuju karcinome nemaju praga izloženosti, ne bi se smio izračunati NOAEL pa ni granična vrijednost na temelju učinka opazhenog pri najnižoj razini izloženosti. U konkretnom slučaju ta pretpostavka nije bila prihvaćena (3), jer testovi mutagenosti provedeni na ugljikovu tetrakloridu nisu upozorili na genotoksičnost tog spoja. Analizom niza objavljenih radova zaključeno je da je mala vjerojatnost uzrokovanja oštećenja DNK, neplanirane sinteze DNK, izmjene sestara

kromatida ili kromosomskih aberacija. Ugljikov tetraklorid nije uzrokovao a) neplaniranu sintezu DNK u hepatocitima štakora; b) mikronukleuse u hepatocitima, stanicama koštane srži ili eritrocitima miševa; c) kromosomske aberacije u koštanoj srži miševa; d) aneuploidiju u hepatocitima miševa. Zato je pretpostavljeno da ugljikov tetraklorid uzrokuje karcinome epigenetskim mehanizmom pa je ocijenjen LOAEL (5 ppm, odnosno 32 mg/m³), na temelju nekarcinogenih učinaka koji su se pojavili pri nižim koncentracijama od karcinogenih (3).

NOAEL (i LOAEL) dobiva se u pokusu na životinjama koje se i u pokusu na jednoj vrsti međusobno razlikuju po osjetljivosti na tvar kojoj se izlažu. To dovodi do varijabilnosti rezultata unutar skupine životinja. Razlikuju se i osjetljivosti pojedinih životinjskih vrsta i ljudi. Glavni uzroci tomu su njihovi različiti metabolički mehanizmi i procesi biotransformacije (detoksikacije). To je razlog što može doći do pogreške zbog ekstrapolacije učinka sa životinje na čovjeka. U pravilu bi pokuse na životinjama trebalo provoditi uz izloženost tijekom cijelog ili barem najvećeg dijela života. To je iz razumljivih razloga teško izvodljivo pa se vrijeme izloženosti najčešće skraćuje. To međutim može dovesti do pogreške u ocjeni rizika zbog nedovoljne duljine izloženosti. Ekstrapolacija rezultata dobivenih na životinjama na ljude može dakle biti podložna znatnoj pogreški. Ta bi pogreška mogla dovesti do nepouzdanih graničnih vrijednosti i na taj način do ugrožavanja zdravlja čovjeka. Zato se vrijednost NOAEL-a za određivanje granične vrijednosti razine čimbenika okoliša smanjuje uz primjenu tzv. faktora nesigurnosti, tj. vrijednost NOAEL-a se podijeli s umnoškom tih faktora. U tablici 2. prikazani su najčešće upotrebljavani faktori nesigurnosti (4).

Tablica 2. Najčešće upotrebljavani faktori nesigurnosti (4)

Razlog primjene	Vrijednost faktora
Varijabilnost rezultata unutar skupine životinja	10
Ekstrapolacija sa životinje na čovjeka	10
Nedovoljna duljina izloženosti	do 10
Slabost u pokusu	do 10

Renwick (5) je predložio shemu po kojoj bi se vrijednosti prvih dvaju navedenih faktora temeljile na toksikodinamici i toksikokinetici uzročnog čimbenika, ako su poznate. Do sada su ti podaci raspoloživi za mali broj čimbenika.

Za određivanje graničnih vrijednosti za radni okoliš primjenjuju se niže vrijednosti faktora nesigurnosti, jer u populaciju radnika nisu uključene najosjetljivije osobe: vrlo mladi, vrlo stari i bolesni.

Granična vrijednost na temelju ocijenjenoga NOAEL-a ili LOAEL-a izračunava se uz uporabu faktora nesigurnosti po ovoj formuli (4):

$$\text{Granična vrijednost} = \frac{\text{NOAEL (ili LOAEL)}}{\text{umnožak faktora nesigurnosti}}$$

Iz tablice 1. može se razabrati da su karcinogeni učinci ugljikova tetraklorida bili značajni samo uz izloženost od 125 ppm. Najniža koncentracija koja je izazvala nekarcin-

nogene učinke u štakora obaju spolova (proteinurija, sniženje nitrita u urinu) iznosila je 5 ppm. Teško je reći da opisani učinci uz tu koncentraciju zabrinjavaju. Ipak su pri interpretaciji rezultata uzeti u obzir, tako da je zaključeno (3) da se iz pokusa ne može odrediti NOAEL, nego samo LOAEL od 5 ppm (32 mg/m³). Prema tome, granična vrijednost za CCl₄ u zraku na temelju tog vrlo dobrog pokusa na štakorima iznosi:

$$\frac{32 \text{ mg/m}^3 \times 7 / 24 \times 5 / 7}{10 \times 10 \times 5} = 0,0133 \text{ mg/m}^3 = 13,3 \text{ } \mu\text{g/m}^3$$

32 mg/m³ je LOAEL. Izraz 7/24 je korekcija izloženosti životinja tijekom 7 sati na dan na izloženost čovjeka tijekom 24 sata, a izraz 5/7 je korekcija izloženosti životinja tijekom 5 dana u tjednu na stalnu izloženost čovjeka od 7 dana u tjednu. Prvi faktor nesigurnosti 10 uzet je za korekciju varijabilnosti unutar skupine štakora, drugi faktor 10 za ekstrapolaciju na čovjeka, a faktor 5 zbog primjene LOAEL-a umjesto NOAEL-a.

UČINCI BEZ PRAGA IZLOŽENOSTI

Ne postoji jednodušno mišljenje o opravdanoj metodologiji za ocjenu rizika od kemijskih tvari učinak kojih nema praga izloženosti. Najčešći pristupi toj ocjeni su: a) kvantitativna ekstrapolacija matematičkim modeliranjem odnosa doza i učinaka da bi se procijenio rizik od vjerojatnog unosa ili ekspozicije čovjeka daleko ispod stvarno mjerenih (ekstrapolacija na nisku dozu), b) relativno rangiranje karcinogenosti unutar područja mjerenja, c) dijeljenje najviše doze bez karcinogenog učinka s velikim faktorom nesigurnosti.

Ekstrapolacija na niske doze gotovo se uvijek provodi uz pretpostavku linearnog odnosa između doze/ekspozicije i vjerojatnosti karcinogenog učinka u području tako niskih doza koje nisu izmjerene ni u eksperimentalnim ni u epidemiološkim ispitivanjima. Najčešći matematički modeli za izračunavanje vjerojatnosti kvantalnoga karcinogenog učinka (6) prikazani su u tablici 3.

Tablica 3. Najčešći matematički modeli za izračunavanje vjerojatnosti karcinogenog učinka (6)

Probit	$(2\pi)^{-1/2} \int_{-\alpha-\beta \log d}^{-x} \exp(-t^2/2) dt$	(β>0)
Logit	$[1 + \exp(-\alpha - \beta \log d)]^{-1}$	(β>0)
Weibull	$1 - \exp(-\lambda d^m)$	(λ, m > 0)
One-hit	$1 - \exp(-\lambda d)$	(λ > 0)
Gamma multi-hit	$\int_0^{\lambda d} e^{-t} t^{k-1} / \Gamma(k) dt$	(λ, k > 0)
Multi-stage	$1 - \exp(-\sum_{i=1}^k \beta_i d^i)$	(β _i > 0)

U neke novije modele uključeno je i vrijeme latencije, a u biološkim modelima vjerojatnosti se računaju za različite faze karcinogenog procesa (7). U nekim se slučajevima doza u tkivu meti uključuje u analizu doze i učinka (PBPK modeliranje, engl. *Physiologically Based Pharmacokinetic Modelling*).

Sve se više pojavljuju kritike na račun uporabe ekstrapolacije na niske doze daleko ispod područja mjerenja. Ta metoda naime dovodi do procjene rizika vrlo širokih granica pouzdanosti, čak i od nekoliko redova veličine. Kako je uobičajeno iz opreza u upravljanju rizikom primjenjivati gornje granice pouzdanosti, često se dobivaju pretjerano visoke ocjene rizika.

U tablici 4. prikazujem neprihvatljivo velike varijacije u procjeni životnog rizika smrtnosti od mezotelioma uzrokovanog azbestom u sedam studija temeljenih na poznatoj jednadžbi Nacionalnog istraživačkog savjeta Američke nacionalne akademije znanosti (NRC/NAS): $L=c(0.0004) (73)^k$ (izloženost 0,0004 vlakna u mililitru, odnosno 400 vlakana na kubni metar, životni vijek od 73 godine) (8) koju sam kritizirao već 1988. godine (9).

Tablica 4. Procjena životnog rizika smrtnosti od mezotelioma izazvanog azbestom (višak smrti na milijun stanovnika uz 400 vl/m³) (8)

	k						
c	2.6	3.0	3.2	3.5	3.8	4.0	5.0
0.85x10 ⁻⁸	0.2	1.3	3	11	41	97	7.000
2.53x10 ⁻⁸	0.7	4	9	34	120	290	21.000
7.22x10 ⁻⁸	2	11	26	96	350	820	60.000

c i k – koeficijenti vrijednosti kojih su dobivene epidemiološkim analizama

Kao što se vidi, prognozirani višak smrti na milijun stanovnika pri pretpostavljenoj koncentraciji od 400 vlakana azbesta u kubnom metru zraka varira od 0,2 do 60.000 smrti na milijun stanovnika ovisno o vrijednostima koeficijenata c i k. To dovodi do procjena smrtnosti razmjera i do 1:300.000, što čini matematičku prognozu besmislenom.

U primjeni modela ekstrapolacije na niske doze, a posebno uz pretpostavku linearnog odnosa između doze i učinka pri niskim dozama, najveću ulogu imala je Američka agencija za zaštitu okoliša (US EPA), koja je na tom modelu inzistirala u svim dosadašnjim smjernicama za ocjenjivanje rizika od karcinogena (10). Izračunavajući prije spomenutim modelima broj predviđenih izbjegnutih slučajeva smrti od karcinoma ako se zabrani azbest, EPA je objavila tri potpuno različite serije rezultata 1986 (11), 1988 (12) i 1989. godine (13). Već 1993. godine osvrnuo sam se kritički na te EPA-ine prognoze (14), koje detaljno prikazujem u tablici 5.

Već činjenica da je EPA ukupni broj predviđenih slučajeva smrti od karcinoma uzrokovanih azbestom mijenjala od 1.000 u 1986. na 315.5 u 1988, zaključujući sa 148 do 222 u 1989. godini daje osnovicu za jaku sumnju u opravdanost upotrijebljenih modela za takva predviđanja.

Tablica 5. Slučajevi smrti od raka koji bi bili izbjegnuti u razdoblju od 13 do 15 godina potpunom zabranom uporabe azbesta (11–13)

EPA			
Proizvodnja	1986.	1988.	1989.
Podne vinil-azbestne pločice	468	–	–
Kočnice i spojke	386	282	99,4 – 143
Azbest-cementne cijevi	82	6	2,10 – 4,38
Azbest-cementne ploče	31	0,9	0,70 – 1,51
Brtvila	–	14	6,68 – 42,5
Drugo	33	12,9	39,1 – 9,87
Ukupno	1.000	315,8	148 – 202

U tablici 6. prikazujem još jedan primjer primjene modela za izračunavanje rizika smrtnosti od karcinoma koji dovode do posve neprihvatljivih rezultata, što sam pokazao 1993. godine (14) izračunavanjem hipotetskih maksimalno dopustivih koncentracija (MDK) na temelju tako izračunanih rizika modelima ekstrapolacije na niske doze.

Rezultati prikazani u tablici 6. dodatno upućuju na neprihvatljivost rezultata dobivenih ekstrapolacijom na niske doze. Računajući hipotetske MDK iz ocijenjenih rizika, a na temelju pretpostavke prihvatljivog rizika 1×10^{-5} (jedan dodatni karcinom na 100.000 stanovnika) koji je uveden u Smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za kakvoću vode 1984. godine (16), dobivene su vrijednosti za MDK 45, 22 pa i 9 vlakana na kubni metar. Kao što je naznačeno u tablici 6, najčešće koncentracije vlakana azbesta

Tablica 6. Predviđeni broj dodatnih smrti (muškarci) na 100.000 stanovnika zbog izloženosti azbestu i izračunane MDK uz pretpostavku prihvatljivog rizika 1×10^{-5} (14)

400 vlakana/m ³ (8)	
Mezoteliom	15,6x10 ⁻⁵
Rak pluća (pušači)	29,2x10 ⁻⁵
Rak pluća (nepušači)	2,7x10 ⁻⁵
Rizik pušača: 15,6x10 ⁻⁵ +29,2x10 ⁻⁵ =	44,8x10 ⁻⁵
MDK (uz prihvatljiv rizik 1×10^{-5})=400/44,8=9 vlakana/m ³	
Rizik nepušača: 15,6x10 ⁻⁵ +2,7x10 ⁻⁵ =	18,3x10 ⁻⁵
MDK (uz prihvatljivi rizik 1×10^{-5})=400/18,3=22 vlakana/m ³	
500 vlakana/m ³ (15)	
Rizik populacije s 30% pušača	
Mezoteliom	1x10 ⁻⁴
Rak pluća	1x10 ⁻⁵
Rizik od mezotelioma i raka pluća: 1x10 ⁻⁴ +1x10 ⁻⁵ =	11x10 ⁻⁵
MDK (uz prihvatljivi rizik 1×10^{-5})=500/11=45 vlakana/m ³	

Najčešće izmjerene koncentracije azbesta:
 gradska područja: 100–10.000 vlakana/m³
 seoska područja: do 100 vlakana/m³

u zraku gradskih područja kreću se u rasponu 100-10.000, a u seoskim područjima bez emisija azbesta gotovo uvijek iznad 50 vlakana na kubni metar. Nemoguće je postići tako niske koncentracije kao što je to 9 ili 22 vlakna na kubni metar, čak i u seoskim područjima bez izvora emisije azbesta. Treba naglasiti da bi izračunavanje hipotetskih MDK uz prihvatljivi rizik za opću populaciju 1×10^{-6} (najčešće primjenjivan u SAD-u) dovelo do vrijednosti MDK 4,5, 2,2 i 0,9 vlakana/m³.

Na tablici 7. prikazani su karcinogeni rizici koje sam ocijenio za 2-acetilaminofluoren uz koncentraciju od 10 ppb ($86,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$) iz objavljenih krivulja šest različitih modela ekstrapolacije (6, 17).

Tablica 7. Izračunani karcinogeni rizik 2-acetilaminofluorena pri koncentraciji 10 ppb s pomoću nekih modela ekstrapolacije

Model	Rizik
One hit	$5,3 \times 10^{-5}$ (5/100.000 stanovnika)
Multistage	$3,5 \times 10^{-5}$ (4/100.000 stanovnika)
Weibull	$7,6 \times 10^{-7}$ (8/10.000.000 stanovnika)
Logit	$7,6 \times 10^{-7}$ (8/10.000.000 stanovnika)
Gamma multihit	$1,2 \times 10^{-7}$ (1/10.000.000 stanovnika)
Probit	$1,8 \times 10^{-8}$ (2/100.000.000 stanovnika)

Kao što je vidljivo iz tablice 7, za jednaku koncentraciju u zraku rizik izračunan modelom »one hit« gotovo je 3.000 puta veći od rizika izračunanog »probit« modelom. Ako bi se na temelju pretpostavljenog prihvatljivog rizika 1×10^{-6} izračunale hipotetske granične vrijednosti za 2-acetilaminofluoren u zraku, one bi iznosile: 0,19 ppb (»one hit«), 0,29 ppb (»multistage«), 13 ppb (Weibull i »logit«), 83 ppb (»gamma multihit«) te 560 ppb (»probit«). Kao što se može razabrati, granična koncentracija izračunana po modelu »one hit« bila bi 2.950 puta niža od granice izračunane po »probit« modelu.

Uzimajući u obzir prije navedene primjere, ostaje pitanje treba li se prikloniti možda pretjeranom mišljenju *Gougha* i *Milloya* (18) koji su svojoj kritici pristupa EPA-e dali naslov »EPA's Cancer Risk Guidelines: Guidance to Nowhere«.

Europska regija SZO-a u svojim je Smjernicama za kakvoću zraka (15) za karcinogene upotrijebila linearnu ekstrapolaciju u izračunavanju tzv. jediničnog rizika. Jedinični je rizik predviđeni broj karcinoma u jediničnoj populaciji (100.000) uz izloženost jediničnoj koncentraciji karcinogena ($1 \mu\text{g}/\text{m}^3$) tijekom cijelog života. Svi su rizici ocijenjeni na temelju epidemioloških podataka dobivenih u profesionalnoj ekspoziciji (8 sati na dan). Jedinični rizik izračunava se po formuli: $P_0 (R - 1)/E$, gdje je E prosječna ekspozicija tijekom života, izračunana po formuli: vagana 8-satna ekspozicija $\times 8/24 \times 240/365 \times$ prosječna duljina ekspozicije/očekivano trajanje života. P_0 je rizik u neizloženoj populaciji, a R je relativni rizik, tj. odnos broja nađenih i očekivanih slučajeva raka u izloženoj populaciji.

Tablica 8. Procijenjeni jedinični rizici od karcinogena (15)

Tvar	Jedinični rizik	Sijelo tumora
Akronitril	2×10^{-5}	pluća
Arsen	4×10^{-3}	pluća
Benzen	4×10^{-6}	krv
Krom (VI)	4×10^{-2}	pluća
Nikal	4×10^{-4}	pluća
PAU*	9×10^{-2}	pluća
Vinil klorid	1×10^{-6}	jetra

*policiklički aromatski ugljikovodici (karcinogena frakcija)

U tablici 8. nalaze se podaci o procijenjenim jediničnim rizicima od karcinogena u prije spomenutim Smjernicama SZO-a (15).

SZO je prihvatio koncepciju jediničnog rizika da bi dao osnovicu vladama da na temelju tog rizika donose eventualne odluke o graničnim vrijednostima, a uz vlastiti izbor prihvatljivog rizika. Ako je za jednu zemlju prihvatljiv rizik 1×10^{-5} , granična vrijednost za, na primjer, benzen bila bi $2,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$; uz prihvatljiv rizik 1×10^{-6} ta bi vrijednost bila $0,25 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

IZBJEGAVANJE EKSTRAPOLACIJE

Kanada je zemlja koja je uvela drugi pristup ocjenjivanju opasnosti od karcinogena izbjegavajući ekstrapolaciju daleko ispod područja mjerenja odnosa doze i učinka. Uvela je tzv. indeks izloženosti i karcinogenog potencijala (engl. *exposure/potency index*, EPI) (19, 20). EPI je definiran kao procijenjeni dnevni unos ili razina ekspozicije podijeljena s unosom ili ekspozicijom koja dovodi do incidencije tumora od 5% u eksperimentima na životinjama ili epidemiološkim ispitivanjima (TD_{50} – referentna tumorigena doza). Vrijednost EPI 10^{-6} označuje dnevni unos odnosno ekspoziciju milijun puta nižu od one koja izaziva incidenciju karcinoma od 5% pa se često uzima kao dopustiva granica.

Bile su predložene i druge referentne doze kao npr. TD_{50} (21) i TD_{25} (22, 23). U svojoj još neprihvaćenoj preporuci EPA (24, 25) također razmatra mogućnost primjene referentne doze unutar područja opažanja: LED_{10} (donja efektivna doza koja je povezana s dodatnim rizikom od 10%) koja se procjenjuje iz 95%-tne granice pouzdanosti odnosa doze i učinka.

Predložen je još jedan pristup izbjegavanju ekstrapolacije na niske doze: podijeliti najvišu dozu uz koju na životinjama nije bilo povišenja incidencije tumora s vrlo velikim faktorom nesigurnosti, npr. 5.000 (4, 26). Taj se pristup ocjenjivanju opasnosti od karcinogena može primijeniti ako nisu raspoloživi dovoljno detaljni podaci o odnosu doze i učinka.

ZAKLJUČAK

Metoda ocjenjivanja rizika od čimbenika okoliša koji dovode do učinaka s pragom izloženosti općenito je prihvaćena. Metoda ocjenjivanja graničnih vrijednosti iz eksperimentalno ili epidemiološki ocijenjenog NOAEL-a, korigiranog s umnoškom faktora nesigurnosti, metoda je izbora i za karcinogene epigenetskog mehanizma djelovanja.

U slučajevima učinaka karcinogena, za koje se pretpostavlja da su bez praga izloženosti, ekstrapolacije karcinogenog rizika s visokih razina izloženosti u profesionalnoj ekspoziciji ili u pokusima na životinjama na vrlo niske razine tipične za opću populaciju daju rezultate vrlo velikih pogrešaka bilo kojim profinjanim matematičkim postupcima dobivene.

Hipoteza da ni za koji karcinogen nema praga izloženosti sve se više osporava, kao i linearnost odnosa razine izloženosti i rizika u području vrlo niskih doza. To daje i osnovicu za osporavanje hipoteze da svaka razina izloženosti karcinogenu iznad nule vjerojatno dovodi do karcinogenog rizika.

Primjena gornje granice pouzdanosti rizika ocijenjenog linearnom ekstrapolacijom u zakonodavstvenoj praksi dovodi ili do često vrlo dvojbene zabrane uporabe karcinogena ili do tako niskih graničnih vrijednosti koje su u praksi tehnološki neprovedive odnosno znače preveliki financijski teret za društvo.

LITERATURA

1. Nagano K, Nishizava T, Yamamoto S, Matsushima T. Inhalation carcinogenesis studies of six halogenated hydrocarbons in rats and mice. U: Chiyotani K, Hosoda Y, Aizawa Y, ur. *Advances in the prevention of occupational respiratory diseases*. Amsterdam-Oxford-New York: Elsevier Science Publishers; 1998. str. 741-6.
2. Japan Bioassay Research Centre. Thirteen-week and two-year inhalation studies on F-344 rats and BDF₁ mice. Kanagawa, Japan: Industrial Safety and Health Association; 1998. Studies Nos.: 0020, 0021, 0043, and 0044.
3. World Health Organization (WHO). Carbon Tetrachloride. Environmental Health Criteria 208. Ženeva: WHO; 1999.
4. World Health Organization (WHO). Assessing human health risks of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits. Environmental Health Criteria 170. Ženeva: WHO; 1994.
5. Renwick AG. Data-derived safety factors for the evaluation of food additives and environmental contaminants. *Food Addit Contam* 1993;10:275-305.
6. Bickis M, Krewski D. Statistical design and analysis of the long-term carcinogenicity bioassay. U: Clayton DB, Krewski D, Munro I, ur. *Toxicological risk assessment*. Vol. I. Boca Raton (FL): CRC Press Inc.; 1988. str. 125-47.
7. Moolgavkar SH, Dewanji A, Venzon DJ. A stochastic two-stage model for cancer risk assessment. I: The hazard function and the probability of tumor. *Risk Anal* 1988;8:383-92.
8. National Research Council/US National Academy of Science. Asbestiform fibres: Non-occupational health risks. Washington (DC): National Academy Press; 1984.
9. Valić F. Risk assessment of non-occupational asbestos exposure – can it be done? *Arh Hig Rada Toksikol* 1988;39:499-505.
10. US Environmental Protection Agency (US EPA). Guidelines for carcinogenic risk assessment. *Fed Reg* 1986;51:33992-4054.

11. US Environmental Protection Agency (US EPA). Airborne asbestos health assessment update. Washington (DC): Office of Health and Environmental Assessment; 1986. EPA/600/8-84/003F.
12. US Environmental Protection Agency (US EPA). Regulatory impact analysis of controls on asbestos and asbestos products. Technical Report Vol. 1. Washington (DC): Office of Toxic Substances, US EPA; 1988.
13. US Environmental Protection Agency (US EPA). Asbestos manufacture, importation, processing, and distribution in commerce, prohibitions. Final Rule. Fed Reg 1989;54: 29462–513.
14. Valić F. Influence of exposure conversions and activity-specific exposure-response relationships on the chrysotile asbestos risk assessment. U: Gibbs GW, Dunnigan J, Kido M, Higashi T, ur. Health risks from exposure to mineral fibres: an international perspective. North York, Ontario: Captus Press Inc.; 1993. str. 129–35.
15. World Health Organization (WHO). Air quality guidelines for Europe. WHO Regional Publications, European Series No. 23. Kopenhagen: WHO; 1987.
16. World Health Organization (WHO). Guidelines for drinking-water quality. Ženeva: WHO; 1984.
17. Littlefield NA, Farmer JH, Gaylor DW, Sheldon WG. Effects of dose and time in a long-term, low-dose carcinogenic study. J Environ Pathol Toxicol 1980;3:17–34.
18. Gough M, Milloy S. EPA's cancer risk guidelines: Guidance to nowhere. Cato Policy Analysis No. 263. 12 Nov 1996 [pristup 12. siječnja 2000]. Dostupno na: URL: <http://www.cato.org/pubs/pas/pa-263es.html>.
19. Health Canada. Human health risk assessment for priority substances. Ottawa: Environmental Health Directorate, Canada Communication Group-Publishing; 1994. Publication No. En40-215/41E.
20. Meek ME, Newhook R, Liteplo RG, Armstrong VC. Approach to assessment of risk to human health for priority substance under the Canadian environmental protection. J Environ Sci Health 1994;C12(2):105–34.
21. Peto R, Pike MC, Bernstein L, Gold LS, Ames BN. The TD₅₀: a proposed general convention for the numerical description of the carcinogenic potency of chemicals in chronic-exposure animal experiments. Environ Health Perspect 1984;58:1–8.
22. Allen BC, Crump KS, Shipp AM. Correlation between carcinogenic potency of chemicals in animals and humans. Risk Anal 1988;8:531–44.
23. Dybing E, Sanner T, Roelfzema H, Kroese D, Tennant RW. TD₂₅ a simplified potency index: Description of the system and study of correlations between carcinogenic potency and species/site specificity and mutagenicity. Pharmacol Toxicol 1997; 80: 272–9.
24. US Environmental Protection Agency (US EPA). Risk characterization: Practical Guidance for NCEA (Washington Based Risk Assessors, National Center for Environmental Assessment). Washington (DC): US EPA; 1996. NCEAW-0105.
25. US Environmental Protection Agency (US EPA). Proposed guidelines for carcinogenic risk assessment. Fed Reg 1996;6:17960–18011.
26. Weil CS. Statistics versus safety factors and scientific judgement in the evaluation for man. Toxicol Appl Pharmacol 1972;21:454–63.

*Summary***CANCER RISK ASSESSMENT – QUANTITATIVE APPROACH**

This paper presents hazard identification and quantitative risk assessment as priority steps in risk control of environmental carcinogens. Without quantitative or at least semiquantitative risk assessment, no prognosis can be made of health effects of human exposure to a specific carcinogen. The main emphasis is on the relationship between the dose of a carcinogen and human health effect(s), or the exposure level and effect (dose-effect relationships). The paper describes the relationship between results obtained experimentally on animals and epidemiologically on humans. It considers the difficulties in applying animal results to humans and describes the most frequent methods of extrapolation, taking into account the variability of sensitivity within and between species. Particular attention is given to the questionable assumption that neoplastic processes have no exposure threshold. This assumption implies that any level of exposure to a carcinogen can cause a neoplastic process and that the only acceptable exposure level which would not induce neoplasms would be the zero level.

By contrast, the author advocates a hypothesis that there is a threshold level for carcinogens acting through epigenetic mechanisms. This exposure level without carcinogenic effect is termed NOAEL – No-Observed-Adverse-Effect-Level. For genotoxic carcinogens and those which induce mutations in germ cells the »no-threshold-level« hypothesis has been accepted in spite of the fact that it has not been definitively proven. The paper exemplifies calculation of threshold levels of some epigenetic carcinogens which simultaneously cause toxic noncarcinogenic effects on some organs. Other examples show risk calculations of some genotoxic carcinogens by mathematical extrapolation from high (measured) to low (predicted) doses (low-dose extrapolation). The method is critically reviewed, as the exemplified mathematical extrapolation models yield risk calculations that vary by several orders of magnitude. The paper introduces to the reader a recent approach to defining risks which relies on referent doses and which avoids overextrapolation to low doses.

Key words:

epigenetic mechanisms, genotoxic mechanisms, low-dose extrapolation, neoplastic process, referent doses, threshold level

Requests for reprints:

prof. dr. sc. Fedor Valić
Škola narodnog zdravlja »Andrija Štampar«
Rockefellerova 4, 10000 Zagreb
E-mail: fvalic@andrija.snz.hr