

POKLIC IN RAK

Metoda Dodič Fikfak

Povzetek. Karcinogene snovi so razvrščene glede na stopnjo znanstvenih dokazov, koliko so res karcinogene. Odločitev o karcinogenosti je rezultat presoje skupine strokovnjakov, katerih razvrstitev karcinogena sloni na pregledu relevantne znanstvene literature. V Evropi v glavnem uporabljamo klasifikacije karcinogenov IARC, ki *snovi, pogoje izpostavljenosti* in *mešanice* snovi glede na dokaznost povezave z rakom deli v skupine 1, 2A in 2B, ter 3. Za praktično uporabo svetujemo posebno pozornost pri izpostavljenosti snovem skupine 1 in 2A ne glede na domače veljavne predpise. V Sloveniji je še vedno največ raka zaradi izpostavljenosti azbestu, ne gre pa zanemariti izpostavljenosti organskim topilom, lesnemu prahu, izpostavljenosti dejavnikom v industriji jekla in aluminija.

UVOD

V svetu je veliko inštitutov, ki preučujejo rakotvornost kemijskih snovi. Odločitev, ali je kakšna snov karcinogena, mutagena ali teratogena, ni lahka tudi zato, ker je letno na trgu nekaj tisoč novih kemijskih snovi in ni mogoče v kratkem času, kar eno leto je, preučiti njihovega vpliva na zdravje človeka. Preučevanje karcinogenosti se običajno začne z eksperimentom na živali, iz rezultata eksperimenta pa je treba sklepati, ali je mehanizem nastanka bolezni pri živali enak, podoben ali analogen človeškemu in bi bilo torej mogoče, da je snov karcinogena tudi za človeka.

Pri odločanju, ali je snov karcinogena ali ne, strokovnjaki poleg eksperimentov vedno delajo tudi epidemiološke raziskave. Pri teh gre lahko za t.i. »naravni« eksperiment (primer Hirošima in Nagasaki (ionizirajoče sevanje), Seveso (dioksini), Bophal (dioksini), Vietnam (*agent orange*), pri nas Anhovo (azbest), Mežica (svinec), Semič (poliklorirani bifenili) ...), ko preučujemo posledice kakšne nezgode ali nenadzorovane uporabe kemijske snovi, ali gre za usmerjene analitične raziskave (kohortne in/ali primerjalne, t.i. »študije primerov s kontrolami«), ki preučujejo predvsem izpostavljenost delavcev in posledice take izpostavljenosti. Seveda so vse kohortne študije praviloma retrospektivne, kar pomeni, da je ugotovljena izpostavljenost iz preteklosti, danes pa opazujemo »rezultate«, to je bolezen. Primer trenutnega intenzivnega preučevanja so npr. vplivi nanodelcev na zdravje delavcev, o čemer se še veliko ne ve, kljub temu, da je nanotehnologija že močno uveljavljena veja ne le v kemijski industriji pač pa tudi v medicini.

Ko imamo torej tako zbrane eksperimentalne rezultate na živalih in epidemioloških raziskav, skupina najuglednejših svetovnih strokovnjakov z raznih področij temeljito preuči relevantno recenzirano literaturo, izloči vse rezultate raziskav, v katerih je mogoče pričakovati pomembno sistematično napako ali močne moteče spremenljivke, ki verjetno spremenijo vrednosti

realnega rezultata in odločajo, ali je gotovo, verjetno ali mogoče, da je snov karcinogena. Odloča skupina okrog dvajset strokovnjakov in skoraj nikoli niso soglasni. Snov je proglašena za karcinogeno takrat, ko večina za to glasuje. Zato je mogoče, da je ista snov karcinogen v eni agenciji, npr. IARC (*International Agency for Research on Cancer*, Mednarodna agencija za raziskovanje raka, posebna agencija Svetovne zdravstvene organizacije) ne pa v drugi, npr. ACGIH (*American Conference of Industrial Hygienists*). Pri tem je treba vedeti še, da za državo velja, da je snov karcinogena šele, ko je to objavljeno v državnih pravnih aktih. Tako je npr. že kar nekaj let silicijev dioksid razvrščen po klasifikaciji IARC v prvo skupino karcinogenov, vendar ga v našem *Pravilniku o varovanju delavcev pred tveganji zaradi izpostavljenosti rakotvornim in / ali mutagenim snovem*, ni [1]. Zato so lahko delavci nemoteno izpostavljeni silicijevemu dioksidu tako pri delu kot v prostem času (umetne plaže), na varnostnem listu pa ni napisano, da gre za karcinogen. Je pa npr. v ZDA na vrečah mivke za igranje otrok napisano opozorilo: Snov je rakotvorna ...

Naslednji pomemben dejavnik v priznavanju karcinogena je pogosto podkupovanje raziskovalcev [2]. Odmeven je primer dr. Carla la Vecchie, urednika Evropske revije za preventivo raka (*European Journal of Cancer Prevention*) in dr. Paola Boffette, podpredsednika Mednarodnega raziskovalnega inštituta za preventivo (*International Prevention Research Institute*), ki sta pred italijanskim sodiščem nastopila kot izvedenca v korist firme Montefibre in trdila, da je bila pri delavcih, ki so bili izpostavljeni azbestu in so zboleli za mezoteliomom, odgovorna za bolezen le izpostavljenost v letih 1950 in 1960, da pa poznejše izpostavljenosti pri istih ljudeh niso vplivale na nastanek bolezni. Članek z naslovom *The role of stopping exposure and recent exposure to asbestos in the risk of mesothelioma* sta objavila v reviji *European Journal of Cancer Prevention*. V članku La Vecchia in Boffetta trdita, da je kritični pregled znanstvene literature pokazal "konsistentne dokaze, da za delavce, ki so bili izpostavljeni azbestu v oddaljeni preteklosti, izpostavljenost v bližnji preteklosti ni pomembna«. Članek je bil poslan uredništvu 28. septembra, sprejet v objavo pa štiri dni pozneje, kar vemo, da je absolutno prekratek čas za resno recenzijo [3, 4].

Ko gre za nevarno kemijsko snov pa preti vsaj še ena nevarnost: iskana snov se pojavlja pod zelo številnimi imeni. Na ta način se iskalec zmede ali pa snovi sploh ne najde. Da bi lajšali iskanje, so strokovnjaki izdali zbirko imen za iste kemijske snovi.

KARCINOGENE SNOVI

Strokovnjaki se držimo predvsem klasifikacije karcinogenov IARC in se ne opiramo na trenutno veljavne zakonske predpise. IARC deli karcinogene v tri skupine: skupino 1, skupino 2A in 2B in skupino 3.

V prvi skupini je 117 karcinogenov, v drugi A 74, v drugi B 287, v tretji pa 503. V prvo skupino sodijo snovi, ki so dokazano karcinogene za človeka, v drugi A so verjetni karcinogeni za človeka in v B možni karcinogeni za človeka; v tretji skupini so snovi, ki jim jih še ni uspelo razvrstiti med karcinogene za človeka.

Pri razporejanju si strokovnjaki pomagajo z naslednjimi izrazi:

1. *Zadostni dokaz* za rakotvornost: vtem primeru delovna skupina meni, da je bila med izpostavljenostjo in boleznijo (rakom) dokazana vzročna povezava. To pomeni, da je bila taka povezava dokazana v študijah, v katerih so bili slučaj, sistematična napaka ali moteče spremenljivke z veliko verjetnostjo izključeni.
2. Ugotovitev, da gre za zadosten dokaz, je dopolnjena s tarčnim organom, kjer se opaža zvečano tveganje za nastanek raka. Vendar ta dopolnitev ne izključuje možnosti, da rak zaradi iste izpostavljenosti ne nastane na neki drugi lokaciji.
3. *Omejeni dokaz* za karcinogenost pomeni, da se opaža sicer pozitivna povezava med izpostavljenostjo in nastankom raka, vzročna povezava je pomembna, vendar ni mogoče z veliko verjetnostjo izključiti slučaja, sistematične napake ali pomembnih motečih spremenljivk, ki so lahko vplivale na rezultat.
4. *Nezadostni dokaz* za karcinogenost: razpoložljive raziskave niso dovolj kakovostne ali so nekonzistentne ali imajo premajhno statistično moč, da bi bilo mogoče zaključiti, da gre za vzročno povezavo med karcinogenom in boleznijo ali pa da take povezave sploh ni. Lahko pa podatki o karcinogenosti pri človeku sploh niso na voljo.

Podobna klasifikacija velja tudi za karcinogenost pri eksperimentalni živali.

Končno delovna skupina razvrsti (predvsem) kemijske snovi v eno od skupin: 1, 2A in 2B ali v skupino C.

V skupino 1 sodijo snovi, za katere se ugotovi, da obstaja zadosten dokaz za karcinogenost pri človeku. Izjemoma je lahko v tej skupini snov, kjer je dokaz za karcinogenost za človeka manj kot zadosten, vendar obstaja zadosten dokaz za karcinogenost pri poskusni živali in močan dokaz pri izpostavljenih ljudeh, da snov deluje po relevantnih mehanizmih karcinogenosti.

Za skupino 2A velja, da je dokaz o karcinogenosti skoraj zadosten ali pa ni podatkov o karcinogenosti pri človeku, vendar je zadosten dokaz o karcino-

genosti pri eksperimentalni živali. Snovi se v tej skupini razdelijo na skupini 2A in 2B pri čemer velja, da sodijo v skupino 2A verjetni karcinogeni, v 2B pa možni karcinogeni. Pri tem je treba poudariti, da besedi *verjetno* in *možno* nimata številčne vrednosti, sta le deskriptivni, da pa *verjetno* pomeni večjo stopnjo dokaza kot *možno*.

V skupino 2A sodijo tiste snovi, za katere obstajajo omejeni dokazi za karcinogenost pri človeku, vendar zadostni dokaz za karcinogenost pri poskusni živali. V tej skupini obstajajo tudi izjeme.

V skupino 2B sodijo tiste snovi, za katere obstaja omejen dokaz za karcinogenost pri človeku in manj kot zadosten dokaz za karcinogenost pri poskusni živali. Tudi tu so izjeme.

V skupini 3 so snovi, za katere ni zadostnega dokaza za karcinogenost pri ljudeh, pa tudi za karcinogenost pri eksperimentalni živali ga ni ali pa je nezadosten [5, 6].

V prvo skupino karcinogenov sodijo arzen, azbest, azbestiformna vlakna, ki vsebujejo talk, benzen, berilij, kadmij, krom VI, etilen oksid, nikljeve spojine, formaldehid, radon, silicijev dioksid, ultravijolično sevanje A, B in C ...

Poleg posameznih snovi, so v isti skupini še t.i. pogoji izpostavljenosti. Gre za proizvodnje v celoti, kjer ni mogoče izločiti eno samo snov, ki je karcinogena. Zato pravimo, da je karcinogena celotna proizvodnja ali drugače, da so izpolnjeni pogoji izpostavljenosti. Sem sodijo npr: proizvodnja aluminija, proizvodnja in popraviljanje čevljev, proizvodnja pohišstva, proizvodnja jekla ...

V isto skupino sodijo tudi t.i. mešanice: to je izpostavljenost tobačnemu dimu, alkoholu, mineralnim oljem, lesnemu prahu...

V skupino 2A sodijo androgeni steroidi, benzopiren, kloramfenikol, dietil-sulfat, fenacetin, tetra-Cl-etilen ...

V isti skupini imamo med pogoji izpostavljenosti npr.: umetniško obdelovanje stekla, frizerje, rafinerije nafte, med mešanicami pa dizel, nearzenske insekticide, poliklorirane bifenile...

V skupini 2B med snovmi srečamo: acetaldehid, acetamid, antimon trioksid, atrazin, brom-diklor-metan, kafeinsko kislino, keramična vlakna, ogljikov tetraklorid, kloroform, alfa-klorirane toluene, klorofenoksi herbicide, svinec ..., med pogoji izpostavljenosti npr. tapetništvo, kemijsko čiščenje, tekstilno industrijo, med mešanicami pa varilne pline, polibromirane bifenile, bencin ...

V svetu je še vedno najpogostejši karcinogen z delovnega mesta in bivalnega okolja azbest. Po podatkih Registra raka RS na Onkološkem inštitutu Ljubljana se je incidenca mezotelioma večala od leta 1970, še najbolj v letih 1998–2003 (za 13,5 % v povprečju na leto); po letu 2004 je incidenca

ustaljena, zbolijo okrog 32 ljudi na leto. Prepoved uporabe azbesta je bila sprejeta z zakonom leta 1996, zato praviloma v prihodnje ne bi smelo priti do nadaljnega bistvenega večanja incidence. Ker pa države še nismo očistili azbesta in ker je latentna doba zelo dolga (tudi 40–60 let), tudi ni pričakovati, da se bo v naslednjih letih incidenca hitro zmanjšala [7, 8].

Nikakor ne gre v Sloveniji zanemariti organskih topil, ki jih še vedno uporabljamo nenadzorovano, predvsem benzena, ki povzroča levkemijo, formaldehida, ki povzroča raka zgornjih dihal, industrijo aluminija, jekla, izpostavljenost lesnemu prahu ...

ZAKLJUČEK

Ena največjih nevarnosti je, da zaradi velikega števila snovi, ki povzročajo raka ali sodelujejo pri nastanku raka, zmanjšujemo resnost izpostavljenosti kaki snovi, tako da tveganje prikazujemo kot neizogibno in majhno. Velikokrat resnost učinka kakega karcinogena zmanjšuje tudi neznanje t.i. strokovnjakov.

Pri nas priznavamo in odkrivamo le poklicne rake, ki so povezani z izpostavljenostjo azbestu, medtem ko vse druge zanemarjamo. Pri tem mislim, da gre predvsem za pomanjkanje znanja in nerazumevanje pomena prevladujočega vzroka bolezni. Korak k odkrivanju poklicnih rakov bi bila dobro vzeta anamneza o izpostavljenosti na delovnem mestu, čeprav imamo pred seboj že upokojenega bolnika. Gre za podatke o izpostavljenosti pred 30 ali celo 40 leti. Nikakor ne smemo namreč zanemariti latentne dobe, ki se z manjšanjem stopnje izpostavljenosti daljša. Latentna doba je za vse poklicne rake 10–15 let, le izjemoma pri levkemijah in raku ščitnice okrog 2 leti [9].

Tveganje raka je v večini primerov odvisno od kumulativne doze, ki jo dobimo, če intenziteto pomnožimo s časom izpostavljenosti. Tvegaje raka se linearno večja s kumulativno izpostavljenostjo [10].

LITERATURA

1. Pravilnik o varovanju delavcev pred tveganji zaradi izpostavljenosti rakotvornim ali mutagenim snovem, Ur.l. RS, št. 101/2005.
2. Huff J. IARC monographs, industry influence, and upgrading, downgrading, and undergrading chemicals: a personal point of view. International agency for research on cancer. *Int J Occup Environ Health* 2002; 8 (3): 249–70.
3. La Vecchia C, Boffetta P. Role of stopping exposure and recent exposure to asbestos in the risk of mesothelioma. *Eur J Cancer Prev* 2012; 21 (3): 227–30.
4. <http://European+Journal+of+Cancer+Prevention>.
5. Preamble to the IARC Handbooks of Cancer Prevention. IARC Sci Publ 1996; (139): 1–12.
6. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/CurrentPreamble.pdf>

7. Zadnik V, Žagar T, Jarm K, Primic-Žakelj M. The evaluation of the mesothelioma epidemic in Slovenia. In: 35th International Association of cancer registries conference, 22–24 October 2013, Buenos Aires. Programme & abstracts. Buenos Aires: The National Cancer Institute, 2013: 109.
8. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. www.slora.si (16. 9. 2015).
9. Yang M. A current global view of environmental and occupational cancers. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2011; 29 (3): 223–49.
10. Checkoway H, Pearce N, Kriebel D. Exposure risk models. In: *Research methods in occupational epidemiology*. Oxford, New: Oxford: University Press, 2004, 249–50.