

KARCINOGENI DEJAVNIKI — SEZNAM KARCINOGENIH SNOVI

Sonja Modic-Sočan, Samo Modic, Jože Šamu

Ključne besede: seznam karcinogenih snovi; učinki okolja na zdravje; poklicni rak; merila za oceno karcinogenov

Izvleček

Da bi lahko ocenili pomembnost vplivov okolja na relativno incidenco specifične umrljivosti in obolevnosti za rakom, smo v članku prikazali sklope vplivov na zdravje, možne učinke okolja na zdravje, karcinogene dejavnike, merila za oceno karcinogenov in njihov seznam.

Po stopnji osveščenosti o karcinogenih dejavnikih zaostajamo v Sloveniji približno 20 let za razvitim svetom. Tega problema se bomo morali lotiti na vseh ravneh družbe; posebno odgovornost pa ima zdravstvena služba, predvsem onkologi in medicinci dela.

Uvod

Na zdravje posameznika in skupin vplivajo spleti naštetih dejavnikov, ki jih lahko združimo v tri sklope:

1. **Dednost**
2. **Okolje (delovno, bivalno in naravno)**, v katerem nastopajo **fizikalni, kemični, biološki in družbeni dejavniki** (gospodarski, socialni, kulturni, politični idr.)
3. **Človekova dejavnost** — vedenjski vzorec, življenjske navade in razvade (prehrana, telesno gibanje, kajenje, alkohol, mamila, spolno življenje idr.)

Učinki naravnih in družbenih dejavnikov okolja se lahko kažejo:

1. **Na ljudeh (delavcih), ki so jim neposredno izpostavljeni**, kot akutni in kronični, toksični dražeči, in alergogeni učinki ali kot pozni učinki (npr. difuzna pljučna fibroza in malignomi).
2. **Na razvijajočem se plodu pri nosečnicah** (teratogeni učinki).
3. **Na potomstvu naslednjih generacij** (genetični učinki).

Tudi v Sloveniji so maligne neoplazme poleg kardiovaskularnih bolezni in poškodb najpogostnejši vzrok smrtnosti ter v močnem porastu (1, 2).

Opredelelitev poklicnega raka

Raziskave po svetu kažejo, da lahko 80 do 90 % malignih obolenj pripišemo dejavnikom okolja in tistim, ki so povezani z načinom življenja oziroma z navadami in razvadami. Mednje sodijo tudi karcinogeni dejavniki (fizikalni, kemični, biološki) pri delu (3). Danes poznamo že precejšnje število karcino-

genov v delovnem okolju, ocene deleža rakov, ki jih povzročajo, pa so grobe in različne. V veliki meri so le ugibanja. Doll in Peto (4) sta z obsežno študijo o umrljivosti za rakom v ZDA prišla do sklepa, da *gre na račun karcinogenov* iz delovnega okolja le približno 4 % vseh smrti. Po njunem mnenju so ocene znanstvenikov Nacionalnega zdravstvenega inštituta iz ZDA napačne; ti menijo, naj bi bilo v bodoče kar 23 do 38 % vseh smrti za rakom posledica poklicne izpostavljenosti šestim karcinogenom (azbestu, arzenu, benzenu, kromu, niklju in naftnim derivatom) in od teh zaradi izpostavljenosti azbestu kar 13 do 18 %, čemur bi bilo potrebno dodati še učinke ionizirajočih sevanj in drugih karcinogenov, ki jih pri tem izračunu niso upoštevali (4, 5).

Najpogostnejši v zvezi s poklicem so raki sečnega mehurja, pljuč in obnosnih votlin, kože, jeter, plevre in peritoneja (4, 5).

Po merilih še veljavnega Samoupravnega sporazuma o seznamu poklicnih bolezni so poklicni raki samo tisti, ki jih navaja seznam (maligne neoplazme na koži, sečnem mehurju, dihalnem sistemu in sinusih) in ki izpolnjujejo merila ter pogoje iz tega seznama (6). Z medicinskega vidika in po opredelitvi Mednarodne organizacije dela (ILO) je poklicni rak vsaka maligna neoplazma, ki je vzročna posledica izpostavljenosti fizikalnim, kemičnim ali biološkim dejavnikom pri delu (7).

Opredelitev karcinogenov

Za karcinogene pojmujeemo tiste dejavnike okolja (fizikalne, kemične, biološke), ki povzročijo pomemben porast relativne incidence specifične umrljivosti in obolevnosti za rakom v določeni populaciji, na določenem območju, v določenem času (8).

Med fizikalnimi dejavniki so že dokaj dobro raziskana ultravijolično in ionizirajoča sevanja, biološki (npr. virusi) so še vprašljivi, medtem ko danes kemičnim posvečamo največjo pozornost zaradi velikega števila kemikalij (na svetu se danes uporablja 70 000 kemikalij, vsako leto pride v promet 600 do 800 novih) (5).

Snovi so lahko že same po sebi karcinogene ali postanejo take šele po presnovni encimski aktivaciji. Ta je lahko tkivno in organsko specifična. Pomembna je tudi inaktivacija resorbiranih snovi. Končni učinek je odvisen od razmerja med obema procesoma. Na oba lahko vplivajo druge kemične snovi, starost, hormoni, prehrana in predvsem dednost (5, 9).

Karcinogeneza je večstopenjski proces, ki se konča z ireverzibilno spremembo dedne snovi v celici. Faze tega procesa so:

- sproženje (iniciacija),
- spodbujanje (promocija),
- rast malignega tkiva (progresija).

Šele progresija je klinično opazna.

Kemične snovi so lahko iniciatorji (sprožilci) ali promotorji (spodbujevalci) ali oboje hkrati. Nekatere snovi imajo kokarcinogeni učinek (so prešibke za iniciacijo ali promocijo) (5, 9).

Metode za odkrivanje karcinogenov

Za odkrivanje poklicnih karcinogenov in za oceno stopnje njihove karcinogenosti so pomembne bazične in epidemiološke raziskave.

Bazične raziskave (dolgotrajni poskusi na živalih in kratkotrajni testi na bakterijah in celičnih kulturah) so nujne kot orientacija za nadaljnja proučevanja, vendar njihovih izsledkov ne moremo brez zadržkov prenašati na človeka.

Za odkrivanje povezanosti rakov z izpostavljenostjo karcinogenom na delovnih mestih zato uporabljajo poleg opisnih epidemioloških predvsem analitične epidemiološke metode (kohortne retrospektivne in prospektivne študije ter študije primerov in kontrol), ki morajo imeti dobro izdelano metodologijo (5, 10). Pri načrtovanju teh študij in vrednotenju njihovih izsledkov je potrebno upoštevati tudi naslednja dejstva in pogoje: dolgo latentno dobo do kliničnega pojava bolezni, sočasen vpliv socialnoekonomskega stanja in življenjskih navad (tako imenovane begave spremenljivke — confounding faktorje, ki jih je treba upoštevati in pravilno vrednotiti), veljavnost obstoječih podatkov o vrsti, intenzivnosti in trajanju izpostavljenosti, starost ob začetku izpostavljenosti in druge (5, 8).

Za odkrivanje morebitnih karcinogenih vplivov kemikalij na delovnih mestih še pred kliničnim pojavom neoplazem predlagajo danes preiskave bioloških vzorcev (celic iz krvi in urina, sputuma, sperme in drugih za ugotavljanje kromosomskih anomalij, genskih mutacij in drugih sprememb v somatičnih in spolnih celicah), ki jih je mogoče vrednotiti le na populacijski ravni (5, 8).

Pomembni so tudi nekateri drugi podatki o absorpciji, porazdelitvi, izločanju in presnovi karcinogenih snovi, njihovih toksičnih učinkih (imunotoksičnih, endokrinih učinkih, prekancerozah, učinkih na reprodukcijo, feto- in embriotoksičnosti) (8).

Merila za oceno karcinogenosti — seznam karcinogenih dejavnikov

V Mednarodni agenciji za raziskavo raka v Lyonu (International Agency for Research of Cancer, IARC) so leta 1971 ustanovili mednarodno delovno skupino strokovnjakov. Njihova naloga je, da na osnovi proučitve objavljenih rezultatov eksperimentalnih in epidemioloških raziskav ter podatkov o ekspoziaciji ocenijo možno karcinogenost raznih dejavnikov za človeka. Skupina je izdelala natančna merila za razvrščanje karcinogenov v skupine po stopnji dokazanosti o karcinogenosti za živali in ljudi ter za skupno oceno (8).

Delovna skupina je razdelila dejavnike glede na skupno oceno stopnje dokazane karcinogenosti za človeka:

— Skupina 1: dejavniki, ki so karcinogeni za ljudi

Vanjo so uvrščeni le dejavniki, za katere obstajajo zanesljivi in zadostni dokazi o karcinogenosti pri ljudeh. Vzročno povezanost med izpostavljenostjo in malignomom so dokazali z metodološko dobro zastavljenimi epidemiološkimi raziskavami.

— Skupina 2A: dejavniki, ki so verjetno karcinogeni za ljudi

Zajema dejavnike, za katere obstajajo pomanjkljivi dokazi o karcinogenosti pri ljudeh, toda zanesljivi dokazi o karcinogenosti pri živalih, ki so podkrep-
ljeni tudi z drugimi pomembnimi podatki.

— Skupina 2B: dejavniki, ki so lahko karcinogeni za ljudi

To so dejavniki, za katere obstajajo nezadostni ali pomanjkljivi dokazi o karcinogenosti pri ljudeh in so tudi brez zadostnih dokazov o karcinogenosti pri živalih. Vanjo so lahko uvrščeni tudi dejavniki, za katere ni dokazov o karcinogenosti za ljudi ali so ti neustrezni, obstajajo pa zadostni dokazi o karcinogenosti pri živalih.

— Skupina 3: dejavniki, ki jih ne moremo oceniti po karcinogenosti za ljudi

Vanjo so uvrščeni dejavniki, ki jih ni možno uvrstiti v nobeno drugo skupino.

— Skupina 4: dejavniki, ki verjetno niso karcinogeni za ljudi

V to skupino so uvrščeni dejavniki, za katere obstajajo dokazi, ki kažejo na pomanjkanje karcinogenosti za ljudi in poskusne živali (8).

Strokovnjaki pri IARC-u objavljajo izsledke v monografijah, vsako leto pa izdajo tudi dopolnjen seznam karcinogenov. Seznam Mednarodne agencije za raziskovanje raka iz Lyona iz leta 1987, ki zajema 42 monografij, našteva v prvi skupini dokazanih kemičnih karcinogenov 38 poklicnih (17 kemikalij ali skupin kemikalij in 11 proizvodnih procesov) in 22 drugih, med katerimi prevladujejo zdravila (predvsem citostatiki; analgetične mešanice, ki vsebujejo fenacetin; dietilstilbestrol in konjugirani estrogene). Seznam skupine 2A verjetnih karcinogenov za človeka vsebuje 37 kemičnih karcinogenov (od teh je 18 poklicnih in 19 drugih). Skupina 2B možnih karcinogenov za človeka skupno našteva 159 kemičnih dejavnikov (81 poklicnih). (Skupini 1 in 2A iz seznama za leto 1987 sta v prilogi.)

Seznam za leto 1993 zajema 57 monografij, ima že 700 proučenih dejavnikov; v skupino dokazanih karcinogenov med poklicnimi uvršča že 19 posameznih kemikalij in mešanic kemikalij ter 13 industrijskih procesov, v skupino verjetnih karcinogenov pa 25 kemikalij in 4 industrijske procese (11).

Sklep

Zmanjševati obolevnost in umrljivost zaradi malignih obolenj je danes eden od prioritetenih ciljev SZO in razvitih držav.

Maligne bolezni so posledica delovanja različnih dejavnikov, med katerimi predvsem kemičnim dejavnikom delovnega in bivalnega okolja prav zaradi njihove množičnosti tudi IARC zadnjih 20 let posveča največ pozornosti.

IARC letno izdaja dopolnjen seznam karcinogenov na osnovi proučevanja in ocenjevanja objavljenih rezultatov pomembnih eksperimentalnih in epidemioloških raziskav na tem področju, po izdelanih kriterijih za razvrščanje karcinogenov v skupine glede na stopnjo dokazanosti o karcinogenosti za ljudi.

Seznam lahko služi tudi posameznim državam in mednarodnim inštitucijam za oblikovanje ustrezne politike nadzora nad *temi* dejavniki predvsem nad poklicnimi (12—18).

Slovenija zaostaja po stopnji osveščenosti o karcinogenih dejavnikih približno za 20 let za razvitim svetom. Potrebno je, da se tega problema združno lotimo na vseh ravneh družbe; posebno odgovornost nosi zdravstvena služba, predvsem onkologi in medicinci dela.

Literatura

1. Modic S. Medicina dela in onesnaženost delovnega in življenjskega okolja. V: Slovenija 88. Slovenska akademija znanosti in umetnosti — Svet za proučevanje in varstvo okolja, Ljubljana (1989), 180—187.
2. Modic S. Prioritetni problemi zdravstvenega stanja, ocena razvitosti službe medicine dela, prometa in športa, usmeritve (kratkoročni in dolgoročni cilji), prioriteten naloge, nosilci in udeleženci izvajanja prioritetnih nalog. Seminar Spremljanje in proučevanje zdravstvenega stanja delavcev, Portorož, 13—15. 12. 1984. Univerzitetni klinični center Ljubljana, Univerzitetni inštitut za medicino dela, prometa in športa, Ljubljana (1984), 25—34.
3. Doll R. The epidemiology of cancer, *Cancer* **45** (1980), 2475—2485.
4. Doll R, Peto R. The causes of cancer; Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Nat Cancer Inst* **66** (1981), 1191—1308.
5. Primic Žakelj M, Ravnihar B, Pompe-Kirn V. Karcinogeni v delovnem okolju. *Zdrav Vestn* **53** (1984), 125—128.
6. Samoupravni sporazum o seznamu poklicnih bolezni. Ur. list SFRJ, št. 38/83.
7. International Labour Office. Occupational cancer: Prevention and control Geneva: ILO Office, 1988.
8. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. World Health Organization — International Agency for Research on Cancer. Suppl 7, Lyon (1987).
9. Farber E. Chemical carcinogenics. *N Engl J Med* **305** (1981), 1379—1389.
10. Schohenfeld D. Carcinogens in the workplace, *Cancer* **29** (1979), 144—168.
11. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. List of IARC evaluations: International Agency for Research on Cancer, 1993.
12. Maksimalno dopuštene koncentracije škodljivih gasova, para i aerosola u atmosferi radnih prostorija i radilišta. JUS Z.B0.001. Ur list SFRJ, št. 35/71.
13. Konvencija Mednarodne organizacije dela št 139 o preprečevanju in kontroli poklicnih nevarnosti, ki jih povzročajo kancerogene substance in agensi. Ur list SFRJ — Mednarodne pogodbe, št. 3/77.
14. International Labour Conference: Recommendation 147 — Recommendation Concerning Prevention and Control of Occupational Hazards Caused by Carcinogenic Substances and Agents. 24. 06. 1974.
15. Konvencija št 162 in priporočilo št 172 Mednarodne organizacije dela o varnosti pri uporabi azbesta. Ur list SFRJ — Mednarodne pogodbe, št 4/89.
16. Konvencija št 161 in priporočilo št 171 Mednarodne organizacije dela o službah medicine dela. Ur list SFRJ — Mednarodne pogodbe, št 14/89.

17. Konvencija št 155 in priporočilo Mednarodne organizacije dela o varstvu pri delu, zdravstvenem varstvu in delovnem okolju. Ur list SFRJ — Mednarodne pogodbe, št 7/87.
18. Evropska listina o okolju in zdravju. Prva Evropska konferenca o okolju in zdravju. Frankfurt, 7. in 8. 12. 1989.

Priloga: Seznam karcinogenih dejavnikov, ki jih je delovna skupina IARC-a leta 1987 uvrstila v skupini 1 in 2A

Agens/industrijski proces	Glavni potencialni industrijski viri	Glavne ugotovljene vrste malignomov
---------------------------	--------------------------------------	-------------------------------------

Skupina 1: Dokazano karcinogeni za človeka

1.1. Poklicni

1.1.1. Kemikalije in skupine kemikalij

4-aminobifenil	izdelava barv	sečni mehur
arzen in arzenove spojine	proizvodnja in uporaba arzenških insekticidov; rudniki, taljenje bakra	koža, pljuča, jetra
azbest	rudniki, proizvodnja in uporaba izolacijskih materialov; ladjedelnštvo; izdelava in popravilo zavor	pljuča, plevralni in peritonealni mezoteliom
benzen	gumarska in čevlarska industrija; rafinerija surove nafte	levkemija
benzidin	proizvodnja barv	sečni mehur
bisklormetileter in klormetileter	proizvodnja	pljuča
kromove spojine šestvalentne	proizvodnja in uporaba kromatnih pigmentov; kromove prevleke; proizvodnja kromovih zlitin, nerjavečega jekla	pljuča
katranova smola/katran	destilacija katrana, goriv, prekrivanje, asfaltiranje	koža, grlo, pljuča, ustna votlina, sečni mehur, ledvice
mineralna olja (nepredelana, delno predelana)	predenje, strojništvo, izdelava jute	koža
iperit (bis 2-kloretil) sulfid	proizvodnja	pljuča
2-naftilamin	izdelava barv	sečni mehur
nikelj in njegove spojine	čiščenje, žlahtnjenje niklja	nos, pljuča

Agens/industrijski proces	Glavni potencialni industrijski viri	Glavne ugotovljene vrste malignomov
radon	miniranje, rudarstvo	pljuča
oljni škriljavci	oljna industrija	koža
saje	dimnikarstvo	koža
talk, ki vsebuje azbestiformna vlakna	proizvodnja in uporaba	pljuča, plevralni mezoteliom
vinilklorid	proizvodnja in polimerizacija	jetrni angiosarkom

1.1.2. Proizvodni procesi

proizvodnja aluminija		pljuča, sečni mehur
proizvodnja avramina		sečni mehur
izdelava in popravilo obutve		levkemija
destilacija premoga		pljuča
proizvodnja koksa		koža, pljuča, sečni mehur, ledvice
izdelava pohištva		nos
rudniki hematita pod zemljo (radon)		pljuča
nahajališča železa, proizvodnja jekla		pljuča
izdelava izopropilnega alkohola z močnimi kislinami		nos
proizvodnja fuksina		sečni mehur
industrija kavčuka in gume		levkemija, sečni mehur

1.2. Druge snovi in skupine snovi

aflatoksini

analgetične mešanice, ki vsebujejo fenacetin

azatioprin (Imuran)

ogorki betla s tobakom

N,N-bis(2-kloroetil)-2naftilamin (klornafazin — Alevkon)

1,4-butandiol dimetansulfonat (Myleran)

klorambucil (Levkeran)

1-(2-kloretil)-3-(4-metilcikloheksil)-1nitrozourea (metil-CCNU)

ciklofosfamid

dietilstilbestrol

erionit

melfalan (Alkeran)

8-metoksipsoralen (metoksalen) in UV sevanje

MOPP (kombinirana terapija z dušikovim mustardom, vinkristinom, prokarbazinom in prednizonom) ter druge kombinirane kemoterapije, ki vsebujejo alkilirajoče agense)

estrogeni: steroidni, nesteroidni, nadomestno zdravljenje, oralna sekvenčna in kombinirana kontracepcija

brezdimni tobačni proizvodi, tobačni dim

treosulfan

2. Skupina 2A: verjetno karcinogeni za človeka

2.1. Poklicni

akrilonitril	proizvodnja	pljuča
barve na osnovi benzidina	proizvodnja	sečni mehur
berilij in berilijeve spojine	rafiniranje, prečiščevanje	pljuča
kadmij in kadmijeve spojine	topljenje kadmija, proizvodnja baterij, galvanizacija, proizvodnja kadmijevih zlitin	pljuča, prostata, ledvice
kreozoti	uporaba za zaščito lesa	koža
dietilsulfat	proizvodnja	pljuča
dimetilkarbamoil klorid	proizvodnja	eksperimentalni dokazi
dimetilsulfat	proizvodnja	pljuča
epiklorhidrin	proizvodnja	pljuča
etilendibromid	proizvodnja, uporaba za razkužilo in topilo rastlinskih smol	limfatični in krvotvorni sistem
etilenoksid	proizvodnja, uporaba za razkužilo in sredstvo za sterilizacijo	limfatični in krvotvorni sistem
formaldehid	proizvodnja, izdelava rastlinskih smol, uporaba za dezinfekcijsko sredstvo, razkužilo in kot prezervativ	limfatični in hematopoetični sistem, nos, pljuča
poliklorirani bifenili	proizvodnja, uporaba pri ognjevarnih snoveh, plastifikatorjih, razprševalcih pesticidov	koža (melanom), jetra
propilenoksid	proizvodnja, izdelava poliuretanskih smol, kot razkužilo in topilo	

Agens/Industrijski proces	Glavni potencialni industrijski viri	Glavne ugotovljene vrste malignomov
silicij, kristalni	rudarstvo, vrtanje tunelov, delo v kamnolomih, topilnicah, lončarstvu	pljuča
stirenoksid	proizvodnja, uporaba za topilo	
tris (2,3-dibromopropil) fosfat	proizvodnja, uporaba pri ognjevarnih snoveh (tekstil, plastika)	
vinilbromid	proizvodnja, uporaba v izdelavi kopolimerov in kot razkužilo	jetra, možgani, pljuča, krvotorni sistem

2.2. Druge snovi in skupine snovi

adriamicin

androgeni (anabolni) steroidi

benz(a)antracen

benz(a)piren

bikloretilnitrozourea (BCNU)

1-(2-kloretil)-3-cikloheksil-nitrozourea (CCNU)

cisplatin

dibenz(a,h)antracen

N-etil-N-nitrozourea

5-metoksipsoralen

4,4,-metilen bis (2-kloranilin) (MOCA)

N-metil-N'-nitro-N-nitrozogvanidin (MNNG)

N-metil-N-nitrozourea

nitrogen mustard

N-nitrozodietilamin

N-nitrozodimetilamin

fenacetin

prokarbazin hidroklorid

tris (1-aziridinil) fosfin sulfid (tiotepa).