

Wiesław Szymczak

ILOŚCIOWE METODY OCENY RYZYKA RAKA BĘDĄCEGO SKUTKIEM NARAŻENIA NA SUBSTANCJE CHEMICZNE

QUANTITATIVE METHODS OF CANCER RISK ASSESSMENT IN EXPOSURE TO CHEMICALS

Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera, Łódź

Zakład Epidemiologii Środowiskowej

STRESZCZENIE

Praca ma charakter metodologiczny — omawiane są w nim i porównywane różne metody ilościowej oceny ryzyka. Oceniano dwa aspekty modelowania ryzyka rakotwórczego. Po pierwsze, szacowanie ryzyka w sytuacji jednej dawki efektywnej. W ocenie porównano dwa podejścia: zaproponowane przez Holenderski Komitet Ekspertów ds. Standardów Zawodowych oraz klasyczny model dwustopniowy. W obu uwzględniono to, że zwierzęta były narażane przez okres krótszy niż dwa lata. W metodologii proponowanej przez Holendrów uwzględniany jest okres narażenia i okres obserwacji zwierząt. Używając jako miary narażenia średnich dawek dla okresu całego życia, przeliczonych z wykorzystaniem różnych współczynników uwzględniających czas narażenia zwierząt w eksperymencie, uzyskujemy dwa różne modele dawka–odpowiedź. Jeśli wyniki uzyskane w eksperymencie ekstrapoluje się na ryzyko dla ludzi, to każdy z tych modeli doprowadzi do uzyskania innego modelu. Nie istnieje przy tym kryterium, które pozwoliłoby uznać jeden z tych modeli za lepszy od drugiego. Po drugie, istnieje wiele modeli wykorzystywanych w metodzie BMD (BenchMark Dose Models), jednak nie ma kryterium pozwalającego na obiektywny wybór najlepszego modelu. W opracowaniu dla konkretnych danych dopasowano „klasyczny” model dwustopniowy oraz trzy modele BMD: model dwustopniowy, model Weibulla i model liniowy. Różnice obserwowane między poszczególnymi modelami okazały się mało istotne, szczególnie gdy uświadomimy sobie rozmiar niepewności związany w chwili obecnej z modelowaniem ryzyka. Najważniejszą korzyścią wynikającą z przeprowadzonego porównania jest możliwość wyboru konkretnego modelu z większej puli, co może ułatwiać analizę ryzyka. Ponadto, jeśli badana substancja chemiczna nie jest rakotwórczym o działaniu genotoksycznym, w ocenie ryzyka wystarczy ograniczyć się do oszacowania wartości progowej. Med. Pr. 2009;60(3):215–221

Słowa kluczowe: pojedyncza dawka efektywna, liniowa zależność dawka–odpowiedź, okres narażenia, okres obserwacji, modele wartości wyznaczające

ABSTRACT

This is a methodology paper — it contains a review of different quantitative risk assessment methods and their comparison. There are two aspects of cancer risk modeling discussed here: 1°. When there is one effective dose only. There were compared two models in this evaluation: one proposed by the Dutch Expert Committee on Occupational Standards and the other — a classical two-stage model. It was taken into account that in both models the animals were exposed for less than two years. An exposure period and a study period of animals were considered in the Dutch methodology. If we use as an exposure measure average lifespan dose estimated with different coefficients of exposure time in an experiment, we get two different dose-response models. And each of them will create different human risk models. There is no criterion that would let us assess which of them is better. 2°. There are many models used in the BenchMark Dose (BMD) method. But there is no criterion that allows us to choose the best model objectively. In this paper a two-stage classical model and three BMD models (two-stage, Weibull and linear) were fit for particular data. Very small differences between all the models were noticed. The differences were insignificant because of uncertainties in the risk modeling. The possibility of choice of one model from a bigger set of models is the greatest benefit of this comparison. If the examined chemical is a genotoxic carcinogen, nothing more is needed than to estimate the threshold value. Med Pr 2009;60(3):215–221

Key words: single effective dose, linear dose–response relationship, exposure period, experimental period, benchmark dose models

Adres autora: Zakład Epidemiologii Środowiskowej, Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera,
ul. św. Teresy 8, 91-348 Łódź, e-mail: swiesiek@yahoo.co.uk

Nadesłano: 23 marca 2009

Zatwierdzono: 6 kwietnia 2009

WSTĘP

W chwili obecnej modelem matematycznym szacowania funkcji dawka–odpowiedź najpowszechniej stosowanym w ocenie ryzyka rakotwórczego jest wielo-

stopniowy model kancerogenezy. Wynika to głównie z tego, że praktycznie nie dysponujemy wynikami badań epidemiologicznych, a jedynie wynikami eksperymentów na zwierzętach. Po okresie szacowania ryzyka dla najbardziej znanych substancji rakotwórczych, które podlegały wielu badaniom, pojawia się konieczność jego oceny w odniesieniu do substancji chemicznych mniej znanych pod względem właściwości kance-

* Praca wykonana w ramach realizacji tematu IMP 10.12 realizowanego w Instytucie Medycyny Pracy w Łodzi. Kierownik tematu: dr hab. med. Wiesław Szymczak.



rogennych. Badania doświadczalne mające na celu ocenę kancerogennego działania tych substancji są często niedoskonałe (źle dobrane dawki dla grup, tylko jedna dawka różna od zera itp.).

W niniejszej pracy skupiono się na dwóch aspektach wykorzystania danych eksperymentalnych w ilościowej ocenie ryzyka choroby nowotworowej, która jest skutkiem narażenia na substancję chemiczną. Po pierwsze, czy w analizie ryzyka można wykorzystywać wyniki doświadczeń, w których zastosowano tylko jedną dawkę różną od zera. Po drugie, czy warto zwrócić uwagę na znacznie większe niż dotychczas możliwości stosowania modeli BMD (BenchMark Dose Models). W języku polskim modele BMD próbuje się nazywać modelami wartości wyznaczającej.

SZACOWANIE RYZYKA PRZY JEDNEJ DAWCE EFEKTYWNEJ (RÓŻNEJ OD ZERA)

W przypadku jednej dawki efektywnej, czyli sytuacji, kiedy oprócz grupy kontrolnej (nienarażonej) dysponuje się jedynie jedną grupą narażoną, powstaje problem kształtu krzywej dawka–odpowiedź. Oczywiście najprostszym rozwiązaniem jest poprowadzenie prostej przez dwa punkty na płaszczyźnie, lecz powstaje pytanie, czy jest to rozwiązanie optymalne. W takim podejściu nie zostają przecież uwzględnione żadne informacje biologiczne, które są wykorzystywane np. w modelach wielostopniowych. Jakie są jednak podstawy negowania liniowości zależności? Dopóki nie zostaną poznane dokładnie mechanizmy powstawania nowotworów, modelowanie ryzyka kancerogennego będzie obarczone znaczną niepewnością, szczególnie przy korzystaniu z rezultatów eksperymentów tak niedoskonałych, jak przedstawiony poniżej.

Ilościowa ocena ryzyka choroby nowotworowej będącej skutkiem narażenia na 2-metyloazirynę

W piśmiennictwie opisano wyniki jednego badania przeprowadzonego na szczurach rasy Charles River CD (1) i część z nich posłużyła do oszacowania zależności dawka–odpowiedź. W modelowaniu zostały wykorzystane tylko wyniki uzyskane przy dawce 10 mg/kg m.c. Wyniki obserwowane przy dawce 20 mg/kg m.c., jak stwierdzają sami autorzy badania, uniemożliwiają właściwe oszacowanie siły kancerogennego działania substancji. Zwierzętom podawano 2-metyloazirynę 2 dni w tygodniu przez okres 60 tygodni. Okres obserwacji trwał także 60 tygodni.

Jako efekt narażenia na 2-metyloazirynę przyjęto glejaka mózgu u samców (4 przypadki w grupie 26 zwierząt), ponieważ samice okazały się odporniejsze (2 przypadki w grupie 26 zwierząt).

Do budowy zależności dawka–odpowiedź wykorzystano metodologię zaproponowaną przez Holenderski Komitet Ekspertów ds. Standardów Zawodowych (Dutch Expert Committee on Occupational Standards — DECOS) (2) oraz klasyczny dwustopniowy model kancerogenezy.

Efekt dawki użytej w eksperymencie został przeliczony na jednostkę dawki z uwzględnieniem warunków eksperymentu (okres narażenia, okres obserwacji, standardowy czas życia zwierząt wykorzystywanych w eksperymencie). Eksperti DECOS są zdania, że istniejące dane nie wskazują na nieodpowiedniość zależności liniowej między narażeniem a ryzykiem glejaka mózgu. Trudno znaleźć argumenty obalające tę opinię (choć równie trudno o takie, które za nią przemawiają).

$$I_{\text{dawka}} = \frac{I_e - I_c}{D \times (X_{po}/L) \times (X_{pe}/L) \times (\text{liczba dni eksp. w tyg.} / 7)} \quad [1]$$

gdzie:

- I_{dawka} — aktywność kancerogenna odpowiadająca narażeniu na badaną substancję z uwzględnieniem warunków eksperymentu, przy założeniu liniowości zależności dawka–odpowiedź;
- I_e, I_c — częstość nowotworów w grupie zwierząt narażonych i z grupy kontrolnej;
- D — dzienna dawka, wyrażana zazwyczaj w mg/kg masy ciała;
- X_{po}, X_{pe} — okres narażenia i obserwacji;
- L — standardowy czas trwania życia zwierząt, na których przeprowadzono eksperyment.

Przy $I_e = 4/26$, $I_c = 0/6$, $D = 10$ mg/kg m.c., $X_{po} = X_{pe} = 60$ tygodni, $L = 730$ dni (2 lata), ekspozycji w tygodniu = 2 dni, aktywność kancerogenna wynosi

$$0,1627 \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} \times \text{dzień}} \right]^{-1}$$

Jest to współczynnik kierunkowy prostej opisującej zależność między wielkością dawki (przeliczonej wg warunków eksperymentu) a dodatkowym ryzykiem glejaka mózgu.

Do tych samych danych empirycznych dopasowano model dwustopniowy, również uwzględniając to, że zwierzęta były narażane przez 2 dni w tygodniu, przez 60 tygodni.



Ponieważ zwierzęta były narażane krócej niż 104 tygodnie, w dotychczasowej metodologii stosowany był współczynnik przeliczeniowy (3):

$$(L/L_e)^3 \quad [2]$$

gdzie:

L — średni naturalny czas życia gatunku zwierząt poddanych badaniu (w tygodniach),

L_e — czas trwania eksperymentu (w tygodniach).

Przez czas trwania eksperymentu rozumiemy okres narażania zwierząt. W omawianym eksperymencie zwierzęta były narażane przez 60 tygodni ($L_e = 60$), a przyjmuje się, że średni czas życia zwierząt wykorzystanych w eksperymencie (szczurów) wynosi 104 tygodnie. Przy $L = 104$ tygodnie dawka 10 mg/kg m.c. po przeliczeniu wynosi:

$$10 \frac{\text{mg}}{\text{kg m.c.}} \times \frac{2}{7} \times \left(\frac{60}{104}\right)^3 = 2,86 \times 0,192023 = 0,5492 \text{ mg/kg m.c.} \quad [3]$$

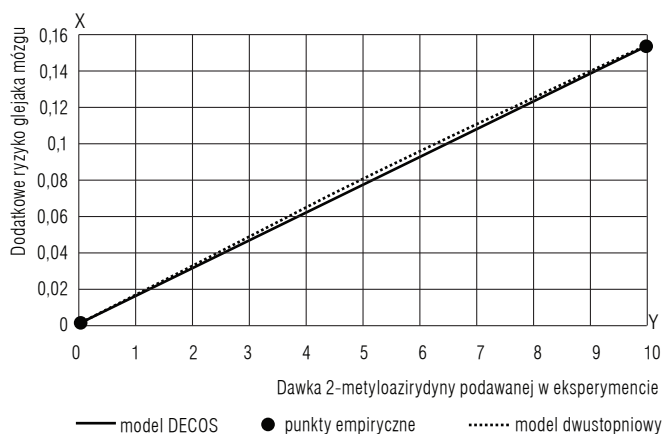
i taka (0,5492 mg/kg m.c.) została wykorzystana podczas budowy modelu dwustopniowego. Otrzymany model ma następującą postać:

$$\text{ryzyko} = 1 - \exp(-0,3045 \times \text{dawka}) \quad [4]$$

Dopasowanie tego modelu, tak jak i modelu liniowego, jest perfekcyjne: chi-kwadrat ≈ 0 , $df = 1$, $p \approx 1$. Przy dwóch punktach praktycznie nie może być inaczej.

Wykresy zależności dawka–odpowiedź dla obu omawianych modeli przedstawiono na rycinie 1.

Jak widzimy na rycinie 1., oba modele różnią się bardzo nieznacznie i z praktycznego punktu widzenia różnica ta jest zaniedbywalna. Różnice w sposo-



Ryc. 1. Zależności dawka–odpowiedź uzyskane na podstawie modelu DECOS i modelu dwustopniowego.

Fig. 1. Dose–response relationships based on the DECOS and two-stage models.

bie przeliczania dawki podawanej w eksperymencie na średnią dawkę dla okresu całego życia powodują, że rezultaty uzyskane na podstawie wzoru zaproponowanego przez DECOS (2) i Anderson (3) są różne. Wykorzystując wzór DECOS, w którym współczynnik przeliczeniowy związany z czasem trwania eksperymentu jest równy $(L/L_e)^2$ otrzymujemy średnią dawkę wynoszącą:

$$10 \frac{\text{mg}}{\text{kg m.c.}} \times \frac{2}{7} \times \left(\frac{420}{730}\right)^3 = 2,86 \times 0,331019 = 0,9467 \text{ mg/kg m.c.} \quad [5]$$

Przy wykorzystaniu propozycji Anderson (3) dawka wynosiła 0,5492 mg/kg m.c. Różnice te nie wpływają jednak na istotną zmianę funkcji dawka–odpowiedź.

Porównanie ryzyka uzyskiwanego na podstawie tych dwóch modeli przedstawiono w tabeli 1.

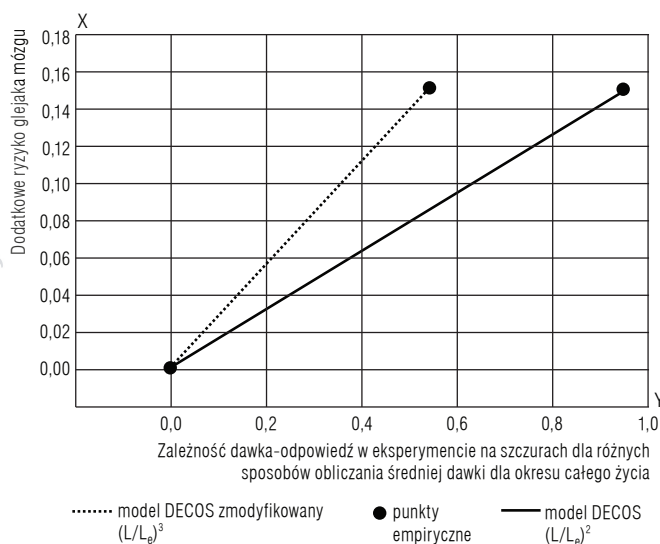
Tabela 1. Wyniki modelowania ryzyka z wykorzystaniem modelu DECOS i modelu dwustopniowego
Table 1. Results of risk modeling based on the DECOS and two-stage models

Dawka podawana [mg/kg m.c.]	Dawka przeliczona wg DECOS [mg/kg m.c.*dzień]	Ryzyko wg modelu DECOS	Dawka przeliczona wg Anderson [mg/kg m.c.*dzień]	Ryzyko wg modelu dwustopniowego	Różnica między ryzykiem uzyskanym na podstawie obu modeli
0	0	0	0	0	0
1	0,094576857	0,015388	0,054864	0,048883	-0,00118
2	0,189153714	0,030775	0,109728	0,016567	-0,00208
3	0,283730571	0,046163	0,164591	0,03286	-0,00272
4	0,378307429	0,061551	0,219455	0,06464	-0,00309
5	0,472884286	0,076938	0,274319	0,080137	-0,0032
6	0,567461143	0,092326	0,329183	0,095376	-0,00305
7	0,662038	0,107714	0,384046	0,110363	-0,00265
8	0,756614857	0,123101	0,43891	0,125102	-0,002
9	0,851191714	0,138489	0,493774	0,139597	-0,00111
10	0,945768571	0,153877	0,548638	0,153851	2,52E-05



Porównanie rezultatów uzyskanych na podstawie tych dwóch modeli pozwala stwierdzić, że z praktycznego punktu widzenia są one równoważne. Co więcej, wykorzystując wzór zaproponowany przez DECOS, w którym czas trwania narażenia modyfikuje dawkę poprzez współczynnik $(L/L_e)^2$, oraz podejście uwzględniające czas trwania narażenia poprzez współczynnik $(L/L_e)^3$, finalnie uzyskuje się taki sam rezultat — o ile oś OX skaluje się w jednostkach dawki podawanej zwierzętom w eksperymencie.

Jeśli jednak jako miary używa się średniej dawki dla okresu całego życia, dawek przeliczonych z wykorzystaniem różnych współczynników uwzględniających czas narażenia zwierząt w eksperymencie, to uzyskuje się dwa różne modele dawka–odpowiedź (ryc. 2). Przy ekstrapolowaniu wyników uzyskanych w eksperymencie na ryzyko dla ludzi każdy z tych modeli sprawi, że uzyska się inny model dla ludzi. Niestety, nie ma kryterium, które pozwoliłoby uznać jeden z tych modeli za lepszy.



Ryc. 2. Funkcje opisujące relację między średnią dawką 2-metyloaziridyny oszacowaną dla okresu całego życia a dodatkowym ryzykiem glejaka mózgu w eksperymencie na zwierzętach w zależności od sposobu szacowania dawki „całozyciowej”.

Fig. 2. Relationships between the lifespan dose of 2- methylaziridine and extra risk of glioma in the rat experiment according to the way the lifespan dose was estimated.

Należy zwrócić uwagę na jeszcze jedną istotną różnicę między stosowaniem współczynnika uwzględniającego czas trwania eksperymentu (3) a podejściem DECOS. W tym drugim przypadku rozróżnia się czas narażenia zwierząt i czas ich obserwacji, traktując je rozłącznie. Jeśli czas obserwacji jest znacząco różny od czasu narażenia, to wydaje się, że zastosowanie współczynnika (X_{po}/L) (X_{pe}/L) (znaczenie symboli jak

we wzorze [1]) w większym stopniu uwzględnia siłę kancerogennego działania badanej substancji chemicznej niż w podejściu Anderson (3).

MODELE BMD

Metoda wartości wyznaczającej (BenchMark Dose method — BMD) powstała w latach 80. XX wieku jako alternatywna metoda wyznaczania podstaw do określania dawki referencyjnej RfD (Reference Dose) i stężenia referencyjnego RfC (Reference Concentration) dla efektów niekancerogennych. Wyznaczanie RfD i RfC na podstawie wartości NOAEL (No Observed Adverse Effect Level — poziom, przy którym nie obserwuje się żadnych szkodliwych efektów) miało wiele ograniczeń (4), np.:

- określenie eksperymentalnej dawki NOAEL wymagało naukowego osądu i często było źródłem kontrowersji;
- w eksperymentach przeprowadzanych na mniejszej liczbie zwierząt otrzymywano większe wartości NOAEL, co mogło powodować uzyskiwanie większych RfD lub RfC (odwrotna tendencja wydaje się bardziej odpowiednia w kontekście wyznaczania pewnych limitów narażenia, ponieważ większe eksperymenty powinny dostarczać pewniejszych dowodów bezpieczeństwa oszacowanych limitów narażenia);
- nachylenie zależności dawka–odpowiedź pełni małą rolę w określaniu wartości NOAEL;
- RfD albo RfC, w połączeniu z danymi o narażeniu, mogą być użyte do oszacowania wielkości „populacji narażonej”, ale nie dla oszacowania ich ryzyka;
- NOAEL jest ograniczony do dawek badanych eksperymentalnie.

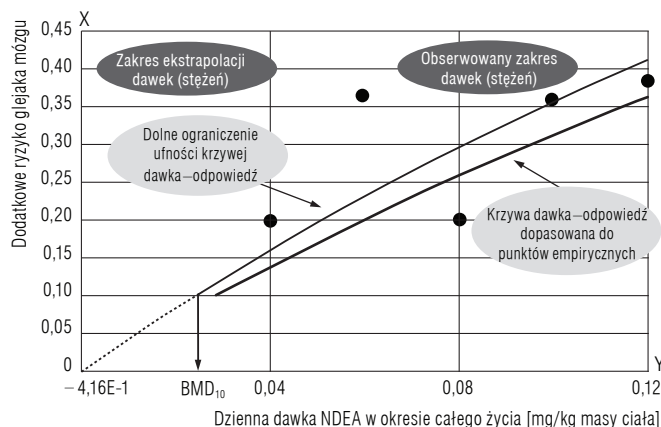
Podstawy nowej metody wyznaczania NOAEL zaproponował Crump (5). Metoda wartości wyznaczającej opracowana została dla niekancerogennych efektów narażenia na substancje chemiczne. Idea tej metody polega na znalezieniu takiego poziomu narażenia, przy którym obserwowany jest 10-procentowy (5%, 1%) wzrost ryzyka badanego efektu zdrowotnego.

Wartość BMD jest obliczana przez dopasowanie — przy zastosowaniu odpowiednich procedur statystycznych — matematycznego modelu dawka–odpowiedź do danych uzyskanych w eksperymencie.

W projekcie wytycznych do oceny ryzyka kancerogennego Amerykańska Agencja Ochrony Środowiska (US Environmental Protection Agency — EPA) (6) proponuje do oceny ryzyka związanego z narażeniem na substancje o działaniu rakotwórczym wykorzystanie metody wartości wyznaczającej. Rozwiązanie to



polega na wyznaczeniu poprzez zastosowanie odpowiednich modeli statystycznych tzw. punktu odcięcia, który wyznacza poziom narażenia powodujący przyrost ryzyka badanego efektu zdrowotnego o 10%, 5% albo 1%, ewentualnym wykorzystaniu metod ekstrapolacji międzygatunkowej dla modyfikacji punktu odcięcia, a następnie poprowadzeniu odcinka między punktem odcięcia a początkiem układu współrzędnych (ryc. 3).



Ryc. 3. Schemat obliczania wartości wyznaczającej BMD oraz sposób ekstrapolacji ryzyka nowotworowego do niskich dawek.
Fig. 3. Sample of the BMD calculation and extrapolation of cancer risk to low doses.

W przypadku danych jakościowych (a z takimi mamy do czynienia podczas oceny ryzyka nowotworowego, ponieważ zmienna wynikowa jest zmienną dwustanową: brak nowotworu/wystąpił nowotwór) 10-procentowy przyrost ryzyka jest przyjmowany w większości badań nowotworowości, a niekiedy także w niektórych badaniach, w których narażenie nie wywołuje nowotworu. Kiedy badanie ma mieć czułość większą niż zazwyczaj (np. w przypadku badania rozrodo i rozwoju), do wyznaczenia punktu odcięcia przyjmujemy 5-procentowy wzrost ryzyka. Podobnie w badaniach epidemiologicznych, które często mają większą czułość, jako typowy przyjmujemy 1-procentowy punkt odcięcia dla wyznaczenia wartości progowej (7).

W tabeli 2. przedstawiono niektóre modele dawka-odpowiedź służące do szacowania wartości BMD, które mogą być wykorzystywane w ocenie ryzyka nowotworowego.

Mimo dużej różnorodności modeli BMD nie istnieje kryterium, które pozwoliłoby na obiektywny wybór najlepszego modelu. Jednym z zarzutów stawianych dotychczas w odniesieniu do tych modeli było to, że

Tabela 2. Obecnie stosowane modele BMD
Table 2. Currently applied BMD models

Model	Postać funkcyjna
Regresji liniowej	$P(d) = c + (1 - c)\{1 - \exp[-q_1(d - d_0)]\}$
Regresji kwadratowej	$P(d) = c + (1 - c)\{1 - \exp[-q_1(d - d_0)^2]\}$
Regresji wielomianowej	$P(d) = c + (1 - c)\{1 - \exp[-q_1d - \dots - q_kd^k]\}$
Weibulla	$P(d) = c + (1 - c)\{1 - \exp[-q_1d^k]\}$
Log-normalny	$P(d) = c + (1 - c)N(a + b \log d)$
Logistyczny	$P(d) = \frac{1}{1 + \exp(-(\alpha + \beta d))}$
Log-logistyczny	$P(d) = \begin{cases} \frac{1 - \gamma}{1 + \exp(-(\alpha + \beta \ln d))} & d > 0 \\ \gamma & d = 0 \end{cases}$
Probitowy	$P(d) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\alpha + \beta d} \exp(-x^2 / 2) dx$
Log-probitowy	$P(d) = \begin{cases} \gamma + \frac{1 - \gamma}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\alpha + \beta d} \exp(-x^2 / 2) dx & d > 0 \\ \gamma & d = 0 \end{cases}$
Gamma	$P(d) = \gamma + (1 - \gamma) \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^{\beta d} x^{(\alpha-1)} e^{-x} dx$ gdzie: $\Gamma(\alpha) = \int_0^{\infty} x^{(\alpha-1)} e^{-x} dx$
Wielostopniowy	$P(d) = \gamma + (1 - \gamma) \left(1 - \exp\left(-\sum_{j=1}^n \beta_j d\right)\right)$

$P(d)$ — prawdopodobieństwo odpowiedzi przy dawce d .

$N(x)$ — dystrybucja rozkładu normalnego.

Parametry modeli są szacowane metodą największej wiarygodności.

praktycznie wszystkie z nich są modelami statystycznymi, nieuwzględniającymi żadnych faktów biologicznych. Wielostopniowy model BMD to jednak model, który powstał przy wykorzystaniu pewnych faktów biologicznych.

Innym zagadnieniem jest problem odpowiedniego oprogramowania komputerowego umożliwiającego budowanie konkretnych modeli. Konsekwencję i determinację we wprowadzaniu modeli BMD widać w działalności US EPA (United States Environmental Protection Agency), która po zaproponowaniu ich włączenia do szacowania ryzyka nowotworowego rozwija także software umożliwiający realizację nawet skomplikowanych modeli. Obecnie US EPA udostępnia program BMDS 2.0 (8).



Ilościowa ocena ryzyka dla 2-nitrotoluenu

Porównanie metody BMD i klasycznego modelu wielostopniowego przeprowadzono na podstawie danych dla 2-nitrotoluenu.

Podstawą analizy były wyniki dwóch doświadczeń przeprowadzonych przez NTP (National Toxicology Program) w 2002 roku na szczurach i myszach. Zwierzętom podawano 2-nitrotoluen wraz z paszą przez 105 tygodni. Jako efekt narażenia przyjęto raki wątroby (gruczolaki lub raki z komórek mięsowych) u samic myszy oraz międzybłoniak złośliwy pochewki jądra u samców szczurów. Wyjściowe dane, które posłużyły do budowy odpowiedniego modelu, przedstawiono w tabeli 3 oraz na rycinach 4. i 5. Do wyników eksperymentu dopasowano model dwustopniowy:

$$P(d) = 1 - \exp(-q_0 - q_1 \times d - q_2 \times d^2) \quad [6]$$

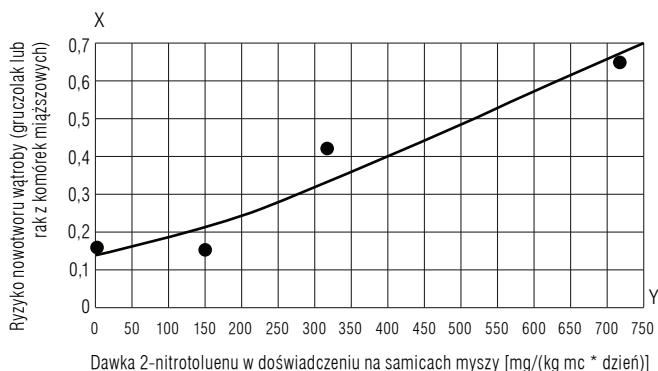
gdzie:

d — średnia, dla okresu całego życia, dawka 2-nitrotoluenu, oraz trzy spośród modeli BMD.

W analizie porównawczej wykorzystano tylko wyniki eksperymentu na myszach.

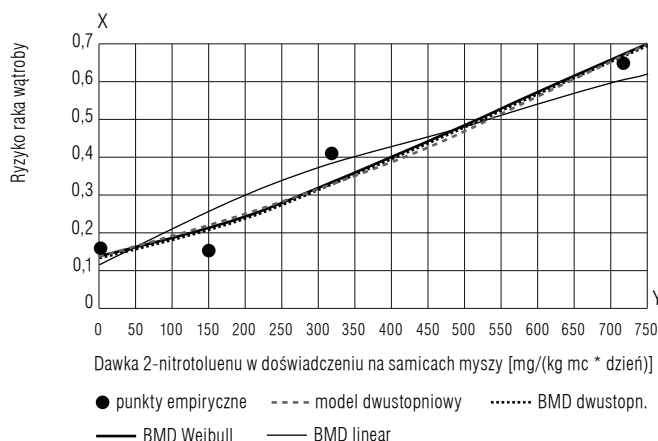
Do danych przedstawionych w tabeli 3. (dla myszy), oprócz klasycznego modelu dwustopniowego, dopasowano trzy modele BMD — model dwustopniowy, model Weibulla i model liniowy. Obliczenia zrealizowano w programie BDMS 2.0. Na rycinie 5. przedstawiono wyniki modelowania ryzyka.

Jak wyraźnie widać na rycinie 5., różnice między poszczególnymi modelami są mało istotne z merytorycznego punktu widzenia, a jeśli uświadomimy sobie rozmiar niepewności związany w chwili obecnej z modelowaniem ryzyka, są one pomijalne. Rodzi się zatem pytanie, jaki jest pożytek, poza szerszą gamą możliwych



Ryc. 4. Zależność dawka-odpowieź oszacowana na podstawie wyników doświadczenia na myszach (model dwustopniowy).

Fig. 4. A two-stage dose-response relationship in the mice experiment.



Ryc. 5. Wyniki modelowania ryzyka z wykorzystaniem czterech różnych modeli dawka-odpowieź.

Fig. 5. Results of risk modeling for four different dose-response models.

do wyboru funkcji dawka-odpowieź, ze stosowania modeli BMD. Można wskazać dwa obszary zastosowania tych modeli:

Tabela 3. Wyniki doświadczeń wykorzystanych w analizie ryzyka nowotworu

Table 3. Results of experiments making the base for cancer risk analysis

Samice myszy		Samce szczurów	
dawka pobrana 2-nitrotoluenu [mg/(kg*dzień)]	zwierzęta z rakiem wątroby zwierzęta w eksperymencie n	dawka pobrana 2-nitrotoluenu [mg/(kg*dzień)]	zwierzęta z międzybłoniakiem zwierzęta w eksperymencie n
0	9/60	0	2/60
150	9/59	25	20/60
320	24/59	50	29/60
710	39/60	90	44/60
Modele			
$q_0 = 0,1441$	$\chi^2 = 2,637$	$q_0 = 0,03481$	$\chi^2 = 0,369$
$q_1 = 0,00044989$	df = 1	$q_1 = 0,01337$	df = 1
$q_2 = 1,26315 \times 10^{-6}$	p = 0,104	$q_2 = 6,26855 \times 10^{-6}$	p = 0,544



1. Jeśli badana substancja chemiczna nie jest kancerogenem o działaniu genotoksycznym, to może w ocenie ryzyka wystarczy ograniczyć się do oszacowania wartości progowej.
2. Jeśli substancja będzie miała działanie genotoksyczne albo oszacowanie tylko wartości progowej nie będzie wystarczające, to można — wykorzystując to, że wartość BMD to dawka powodująca zwiększenie o 10% ryzyka tła oraz używając współczynników zgonów populacji generalnej (np. współczynnik zgonów z powodu nowotworów układu krwiotwórczego w populacji generalnej mężczyzn w Polsce równy $9,8 \times 10^{-5}$) — oszacować ryzyko spowodowane narażeniem w wartościach bezwzględnych.

Nie bez znaczenia jest także to, że istnieje możliwość wyboru konkretnego modelu z większej oferty, a przy tym poszczególne modele nie dają istotnie różnych oszacowań.

WNIOSKI

W podsumowaniu wypunktowano te aspekty niniejszego opracowania, które mogą znaleźć bezpośrednie zastosowanie w praktyce ilościowej analizy ryzyka kancerogennego, wykonywanej na potrzeby „Wytycznych szacowania ryzyka zdrowotnego dla czynników rakotwórczych” oraz określania normatywów higienicznych dla substancji chemicznych. Warto też zwrócić uwagę na pewne kierunki w ilościowej ocenie ryzyka, które należałoby rozwinąć i wdrożyć do praktyki.

1. Dysponowanie tylko jedną dawką różną od zera nie uniemożliwia przeprowadzenia ilościowej oceny ryzyka choroby nowotworowej.
2. Modele BMD powinny być znacznie częściej wykorzystywane niż dotychczas. Powinny być standardem w ocenie ryzyka, poprzez szacowanie wartości progowej, związanego z narażeniem na kancerogeny niegenotoksyczne. Duża ilość funkcji zaimplementowanych w programach komputerowych dla metod BMD umożliwi wykorzystywanie tych modeli także do szacowania ryzyka dla substancji genotoksycznych.

W niniejszym artykule nie rozważano wpływu czynników zakłócających na wynik modelowania, ponieważ bardziej dotyczy to wykorzystywania wyników badań epidemiologicznych niż doświadczalnych. Stosowanie metod bayesowskich, które przeżywają obecnie gwałtowny rozwój, w modelowaniu ryzyka, a w których wykorzystywane są dane eksperymentalne, także może przynieść znaczące korzyści dla końcowego rezultatu.

Więcej informacji o wpływie czynników zakłócających na wynik modelowania ryzyka, szczególnie w przypadku ekstrapolacji wyników uzyskanych w eksperymencie na ludzi, można uzyskać, traktując parametry wykorzystywane w procesie ekstrapolacji (np. czas trwania życia człowieka, masa ciała człowieka, masa ciała zwierzęcia, na którym prowadzono doświadczenie itp.) nie jako konkretne liczby, lecz zmienne losowe. Pozwala to na wykorzystywanie metod bayesowskich w ilościowej ocenie ryzyka. Jak jednych we wszystkich metodach bayesowskich największym problemem jest określenie rozkładu prawdopodobieństwa tak potraktowanych parametrów. Uzyskany efekt tego typu analizy, rozkład prawdopodobieństwa ryzyka określonej choroby nowotworowej, ewentualnie przedział ryzyka zamiast pojedynczej wartości, dostarczający informacji na temat niepewności wyniku jednopunktowego, wart jest jednak pracy nad oszacowaniem rozkładów prawdopodobieństwa poszczególnych parametrów.

PIŚMIENNICTWO

1. Ulland B., Finkelstein M., Weisburger E.K., Rice J.M., Weisburger J.H.: Carcinogenicity of Industrial Chemicals Propylene Imine and Propane Sultone. *Nature* 1971;230:460–461
2. Dutch Expert Committee on Occupational Standards, a Committee of the Health Council of the Netherlands. Calculating cancer risk due to occupational exposure to genotoxic carcinogens [raport]. Committee, Haga 1995
3. Anderson E.L.: Quantitative approaches in use in the United States to assess cancer risk. W: Vouk V.B., Butler G.C., Hoel D.G., Peakell D.B. [red.]. *Methods for estimating risk of chemical injury: Human and non-human biota and ecosystems*. Wiley & Sons, Chichester (Wielka Brytania) 1985, ss. 405–436
4. Environmental Protection Agency. The Use of the Benchmark Dose Approach in Health Risk Assessment. Risk Assessment Forum. Agency, Washington DC 1995
5. Crump K.S.: A New Method for Determining Allowable Daily Intakes. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1984;4: 854–871
6. Environmental Protection Agency: Proposed Guidelines for Carcinogen Risk Assessment [notice]. *Federal Register* 1996;61(79):17960–18011
7. Environmental Protection Agency Benchmark Dose Technical Guidance Document. Risk Assessment Forum. Agency, Washington DC 2000
8. BMDS 2.0 [program komputerowy]. Adres: <http://www.epa.gov/ncea/bmds.htm>

