

Małgorzata Kupczewska-Dobecka

OCENA DZIAŁANIA RAKOTWÓRCZEGO FORMALDEHYDU W ŚWIETLE NAJNOWSZYCH DANYCH LITERATUROWYCH

ASSESSMENT OF CARCINOGENICITY OF FORMALDEHYDE BASED ON THE NEWEST LITERATURE DATA

Zakład Informacji Naukowej,

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

STRESZCZENIE

W 2004 r. w Polsce dokonano zmiany klasyfikacji rakotwórczości formaldehydu w taki sposób, aby była spójna z klasyfikacją rakotwórczości w Unii Europejskiej. Formaldehyd w Unii Europejskiej został zaliczony do kategorii 3., tj. do substancji o możliwym działaniu rakotwórczym na człowieka. Są to substancje, co do których dostępne informacje nie pozwalają na przeprowadzenie zadowalającej oceny. Istnieją dowody pochodzące z odpowiednich badań na zwierzętach, jednak nie wystarczają one do umieszczenia tej substancji w kategorii 2., tj. substancji, które rozpatruje się jako rakotwórcze dla człowieka. W 2006 r. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) zaliczyła formaldehyd do grupy 1., tj. substancji o działaniu rakotwórczym dla człowieka. Uwzględniono 3 typy nowotworów złośliwych do oceny potencjalnego działania rakotwórczego formaldehydu u ludzi: rak nosogardła, białaczka i rak zatokowo-nosowy. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem przyjęła następujące kategorie dowodu działania rakotwórczego formaldehydu: wystarczający dla raka nosogardła, ograniczony dla raka zatokowo-nosowego, oraz niewystarczający, aby twierdzić, że formaldehyd może powodować białaczkę u osób narażonych w przemyśle. W Polsce dotychczasowa wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia formaldehydu na stanowiskach pracy wynosi 0,5 mg/m³ (jako średnia ważona dla 8-godzinnej dnia pracy), a wartość dopuszczalnego stężenia chwilowego — 1 mg/m³. Wartość ta została ustalona na podstawie działania drażniącego. W Unii Europejskiej rozważa się przyjęcie tych wartości na poziomie odpowiednio 0,2 ppm i 0,4 ppm. Można przypuszczać, że wartość dopuszczalnego stężenia formaldehydu w powietrzu środowiska pracy w Polsce będzie poddana weryfikacji w najbliższym czasie i dostosowana do standardów obowiązujących w Unii Europejskiej. Med. Pr. 2007;58(6):1–13

Słowa kluczowe: formaldehyd, działanie rakotwórcze, normatywy higieniczne

ABSTRACT

In 2004, the category of formaldehyde carcinogenicity was changed in Poland so that it is now coherent with the requirements of the European Union classification of carcinogenicity. Formaldehyde was categorized into group 3 as the substance not classifiable as to its carcinogenicity to humans because the collected information was not adequate for making a satisfactory assessment. There is some evidence from appropriate animal studies, but it is insufficient to categorize this substance in group 2: probably carcinogenic to humans. In 2006, the International Agency for Research on Cancer categorized formaldehyde in group 1 as the substance carcinogenic to humans. Three types of cancer were assessed: nasopharyngeal cancer, leukemia and sinonasal cancer. There was sufficient evidence that formaldehyde causes nasopharyngeal cancer, strong but not sufficient evidence that the substance induces leukemia and limited evidence for sinonasal cancer. Based on the irritation effect, the value of maximum admissible concentration of formaldehyde in the work environment has been established in Poland at 0.5 mg/m³ as average weighed concentration, and 1 mg/m³ as short-term concentration. In the European Union, the values of 0.2 ppm and 0.4 ppm, respectively are now being considered. It is assumed that the MAC value for formaldehyde in the work environment will be soon verified in Poland and adapted to European Union standards. Med Pr 2007;58(6):1–13

Key words: formaldehyde, cancer, hygiene standards

Adres autora: św. Teresy 8, 91-348 Łódź, e-mail: dobecka@imp.lodz.pl

Nadesłano: 26.10.2007

Zatwierdzono: 28.11.2007

WSTĘP

Formaldehyd (aldehid metylowy, aldehid mrówkowy, metanal, oksometan, oksymetylen, tlenek metylenu) jest bezbarwnym gazem o ostrej, nieprzyjemnej woni. W obrocie handlowym najczęściej jest spotykany jako 30–50% roztwór wodny, stabilizowany metanolem w celu zahamowania polikondensacji, znany pod nazwą formaliny. Często spotykany jest także niskocząsteczkowy łańcuchowy homopolimer paraformaldehyd, będący amorficznym proszkiem, lub krystaliczny cykliczny trimer trioksan. Jeśli weźmie się pod uwagę wysoką reaktywność formaldehydu, to powoduje on miejscowe

podrażnienie, wykazuje ostre działanie toksyczne i posiada własności cytotoksyczne. Dane na temat przewlekłego toksycznego działania formaldehydu u pracowników w warunkach narażenia zawodowego nie są liczne. W dużej części tych badań nie ma grup kontrolnych, a dane na temat występujących poziomów narażenia często budzą zastrzeżenia. Zwykle obok formaldehydu obecne jest narażenie na inne substancje drażniące, takie jak produkty rozkładu żywic, pył drewna, rozpuszczalniki organiczne. Tym niemniej analiza istniejących danych wskazuje, że podobnie jak w przypadku

narażenia krótkotrwałego, również w warunkach zawodowego narażenia przewlekłego formaldehyd działa przede wszystkim drażniąco na drogi oddechowe i spojówki oczu.

Potencjalne działanie rakotwórcze formaldehydu u ludzi narażonych na ten związek zawodowo jest przedmiotem ciągłych badań, analiz i szacowań. W Polsce, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2004 r. w sprawie substancji, preparatów, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy (1), formaldehyd został zaliczony do kategorii 3., tj. do substancji o możliwym działaniu rakotwórczym na człowieka. Są to substancje, co do których dostępne informacje nie pozwalają na przeprowadzenie zadowalającej oceny. Istnieją dowody pochodzące z odpowiednich badań na zwierzętach, jednak nie wystarczają one do umieszczenia tej substancji w kategorii 2., tj. substancji, które rozpatruje się jako rakotwórcze dla człowieka. Niniejsze rozporządzenie było poprzedzone Rozporządzeniem Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z 1996 r. w sprawie czynników rakotwórczych w środowisku pracy oraz nadzoru nad stanem zdrowia pracowników zawodowo narażonych na te czynniki (2), które utraciło moc z dniem 1 maja 2004 r. w związku z wejściem Polski do Unii Europejskiej. Rozporządzenie określało wykaz substancji, czynników i procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym i prawdopodobnym działaniu rakotwórczym, zwanych 'czynnikami rakotwórczymi', a pracodawcy zatrudniającemu pracowników w narażeniu na te czynniki wyznaczało określone obowiązki, takie jak prowadzenie rejestru tych czynników i rejestru narażonych pracowników, stosowaniu środków zapobiegawczych, informowaniu pracowników i ich szkoleniu. Publikowany wykaz został sporządzony na podstawie kryteriów oceny działania rakotwórczego przyjętych przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (IARC), która zaklasyfikowała formaldehyd do grupy 2A, tj. czynników prawdopodobnie rakotwórczych dla ludzi (3,4). Stąd formaldehyd został umieszczony w wykazie czynników prawdopodobnie rakotwórczych dla ludzi i był objęty wszelkimi restrykcjami wynikającymi z tego przepisu.

Omawiana zmiana kategoryzacji rakotwórczości formaldehydu w 2004 r. w taki sposób, aby była spójna z klasyfikacją rakotwórczości w Unii Europejskiej, początkowo spowodowała szereg nieporozumień i niejasności związanych z zaliczeniem formaldehydu do odpowiedniej grupy substancji, a tym samym wypełnieniem obowiązków związanych z obrotem, produkcją

i importem tej substancji. Obecnie sytuacja się ustabilizowała, ale w ostatnich latach formaldehyd ponownie stał się przedmiotem wielu badań i oszacowań, których celem była możliwość dokonania oceny działania rakotwórczego tego czynnika. Komitet Naukowy ds. Ustalania Dopuszczalnych Poziomów Narażenia Zawodowego (SCOEL) w Unii Europejskiej wypracowuje uzasadnienie „bezpiecznego” stężenia formaldehydu w powietrzu środowiska pracy, prężnie działa też FormaCare Sector Group (grupa formaldehydowa CEFIC — Conseil Européen de l'Industrie Chimique/European Chemical Industry Council), w skład której wchodzi szereg koncernów przemysłowych: Agrolinz (Australia), Arkema (Niemcy), BASF (Niemcy), Caldic Chemie (Holandia), Casco Adhesives (Szwecja), Celanese (Ticona) (Niemcy), Chemko (Słowacja), Dupont de Nemours (Holandia), Dynea (Finlandia), Eastman (Holandia), Ercros Industrial (Hiszpania), FINSA (Hiszpania), Hexion (Borden, Bakelite, RPP and RSM) (Wielka Brytania), INEOS (Niemcy), ISP Marl (Niemcy), Kronochem (Niemcy), Lanxess (Niemcy), MKS Marmara (Turcja), Mitsubishi (Japonia), Perstorp (Szwecja), Polialco, Polioli (Włochy), Sadepan (Włochy), Silekol (Polska) oraz Synthite (Walia). FormaCare ściśle kooperuje z podobną organizacją w Stanach Zjednoczonych — US Formaldehyde Council Inc. (FCI).

Trwają prace nad opracowaniem dokumentacji dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego przy udziale grup niezależnych ekspertów: Industrial Health Foundation (IHF), Health and Safety Executive (HSE) w Wielkiej Brytanii, Beratergremium für Umweltrelevante Altstoffe (BaUa) (the German Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance) w Niemczech. W 2006 r. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem IARC zmieniła kategoryzację formaldehydu i zaliczyła tę substancję do grupy 1., tj. substancji o działaniu rakotwórczym dla człowieka (5).

Z jednej strony nadal otwarte pozostaje pytanie, czy formaldehyd powinien być traktowany, jak kancerogen zawodowy. Czy powinien posiadać ustaloną wartość dopuszczalnego poziomu narażenia zawodowego? A może narażenie zawodowe powinno być ograniczone do możliwie najniższego stężenia, prawdopodobnego do utrzymania w stosowanym procesie technologicznym? Z drugiej strony formaldehyd jest naturalnie wytwarzany w naszym ustroju, nie powodując ujemnych skutków dla zdrowia. Efekt kancerogeny uzyskano po ekspozycji szczurów na formaldehyd w bardzo wysokim stężeniu. Formaldehyd nie działa genotoksycznie. Dostępne dane epidemiologiczne są niejednoznaczne,

słabo udokumentowano wielkości stężeń formaldehydu w powietrzu środowiska pracy, a w ocenianych raportach zwraca się uwagę na występowanie czynników zakłócających.

Założeniem pracy jest przedstawienie najnowszych danych dotyczących kancerogennego działania formaldehydu u ludzi, które pochodzą z badań przeprowadzonych lub powtórnie analizowanych w ostatnim czasie. W publikacji zamieszczono dowody rakotwórczego działania formaldehydu u ludzi, które stały się podstawą ostatniej oceny przeprowadzonej przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (IARC), oraz rozważania związane z wykluczeniem tego działania.

KLASYFIKACJA

Formaldehyd w Unii Europejskiej został zaliczony do kategorii 3., tj. do substancji o możliwym działaniu rakotwórczym na człowieka. Uwzględniając aktualny stan wiedzy naukowej, substancje rakotwórcze w Unii Europejskiej podzielono na trzy kategorie (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2003 r. w sprawie kryteriów i sposobu klasyfikacji substancji i preparatów chemicznych) (6):

- Kategoria 1. Substancje o udowodnionym działaniu rakotwórczym na człowieka — są to substancje, dla których istnieją wystarczające dowody wskazujące na związek przyczynowy między narażeniem człowieka na tę substancję a powstaniem raka.
- Kategoria 2. Substancje, które rozpatruje się jako rakotwórcze dla człowieka — są to substancje, dla których istnieją wystarczające dowody pozwalające na przyjęcie założenia, że narażenie człowieka na nie może prowadzić do powstania raka. Na przyjęcie takiego założenia pozwalają dane uzyskane na podstawie:
 - odpowiednich, długoterminowych badań na zwierzętach,
 - innych istotnych informacji, wskazujących, że narażenie człowieka na te substancje może w rezultacie prowadzić do powstania raka.
- Kategoria 3. Substancje o możliwym działaniu rakotwórczym na człowieka — są to substancje, co do których dostępne informacje nie pozwalają na przeprowadzenie zadowalającej oceny. Istnieją dla nich dowody pochodzące z odpowiednich badań na zwierzętach, jednak nie wystarczają one do umieszczenia tej substancji w kategorii 2.

Zaliczenie substancji do kategorii 1. jest dokonywane na podstawie danych epidemiologicznych, natomiast

do kategorii 2. lub 3. przede wszystkim na podstawie wyników badań na zwierzętach. Substancję klasyfikuje się jako rakotwórczą kategorii 2., gdy dostępne są pozytywne wyniki badań przeprowadzonych na dwóch gatunkach zwierząt albo wyraźne pozytywne dowody badań przeprowadzonych na jednym gatunku, łącznie z potwierdzającymi dowodami (w szczególności: dane genotoksyczne, badania metabolizmu lub badania biochemiczne, indukowanie łagodnych nowotworów, pokrewieństwo strukturalne z innymi uznanymi substancjami rakotwórczymi lub dane pochodzące z badań epidemiologicznych sugerujące związek danej substancji z działaniem rakotwórczym).

Kategoria 3. zawiera 2 podkategorie:

1. Substancje, które są dobrze przebadane, ale w odniesieniu do których dowody dotyczące indukowania nowotworu nie są wystarczające, by zakwalifikować je do kategorii 2., a w przeprowadzonych dodatkowych doświadczeniach nie należy się spodziewać dostarczenia uzupełniających istotnych informacji dotyczących tej klasyfikacji,
2. Substancje, które są niedostatecznie przebadane, a dostępne dane są niewystarczające, ale wzbudzają niepokój. Ta klasyfikacja ma charakter tymczasowy, zanim zostanie podjęta ostateczna decyzja konieczne są doświadczenia uzupełniające.

Dla rozróżnienia między kategorią 2. a 3. istotne są podane niżej dowody, które zmniejszają znaczenie doświadczalnej indukcji nowotworu w świetle znajomości prawdopodobnego narażenia człowieka. Następujące dowody, w różnych kombinacjach, mogą w wielu przypadkach prowadzić do zaklasyfikowania danej substancji do kategorii 3., nawet jeśli stwierdzono powstanie nowotworów u zwierząt:

- działanie rakotwórcze występuje jedynie na poziomie bardzo wysokich dawek przekraczających maksymalną dawkę tolerowaną (jest nią dawka, która nie powoduje zmniejszenia długości życia, ale wywołuje zmiany fizyczne, takie jak zmniejszenie przyrostu masy ciała o około 10%);
- występowanie nowotworów, szczególnie w przypadku wysokich dawek, jedynie w niektórych narządach odpowiednich gatunków zwierząt, znanych ze swej dużej spontanicznej częstości tworzenia się nowotworów;
- występowanie nowotworów jedynie w miejscu aplikacji substancji, w bardzo czułych modelach badań (np. dootrzewnowa lub podskórna aplikacja substancji aktywnych miejscowo), jeżeli to szczególne miejsce nie jest istotne dla człowieka;

Tabela 1. Klasyfikacja formaldehydu według działania rakotwórczego na podstawie danych literaturowych uzyskanych w 2007 r. (5–9)

Nazwa organizacji	Kategoria
Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC)	1 — substancje o działaniu rakotwórczym dla człowieka
Amerykańska Agencja Ochrony Środowiska (US EPA)	B1 — czynnik o możliwym działaniu rakotwórczym dla ludzi; ograniczone dowody działania rakotwórczego z badań epidemiologicznych)
Niemiecka Komsja ds. MAK (German MAK Commission, DFG MAK)	4 — substancje o potencjalnych właściwościach rakotwórczych, w przypadku których genotoksyczność nie odgrywa żadnej roli lub odgrywa rolę marginalną. Nie oczekuje się w ich przypadku znacznego wpływu na ryzyko wystąpienia raka u człowieka przy przestrzeganiu ustalonej wartości MAK. Klasyfikacja opiera się głównie na dowodach potwierdzających, że wzrost proliferacji komórek i zmiany w sposobie ich różnicowania mają istotny związek z mechanizmami działania substancji. W celu scharakteryzowania ryzyka wystąpienia raka rozważa się różnorodne mechanizmy prowadzące do procesu kancerogenezy i charakterystyczne zależności dawka–czas–odpowiedź).
Narodowy Instytut Zdrowia i Bezpieczeństwa w USA (NIOSH)	Ca — potencjalny kancerogen zawodowy
Międzynarodowy Program Toksykologiczny w USA (US NTP)	R — substancje o możliwym działaniu rakotwórczym dla człowieka
Ministerstwo Zdrowia i Bezpieczeństwa w USA (OSHA)	Ca — kancerogen (brak kategoryzacji)
Amerykańska Konferencja Rządowych Higienistów Przemysłowych (ACGIH)	A2 — czynnik podejrzanym o działanie rakotwórcze na człowieka). Ilość danych dotyczących ludzi jest wystarczająca, jednak są one sprzeczne lub niewystarczające, aby zaklasyfikować czynnik do kategorii o potwierdzonym działaniu rakotwórczym. Albo też czynnik jest rakotwórczy dla zwierząt eksperymentalnych w dawkach, przy drodze(gach) narażenia, jeżeli chodzi o umiejscowienie(nia) i typ(y) histologiczny(e) wywoływanych nowotworów, lub na drodze mechanizmu(ów) uważanych za związane z narażeniem pracownika. Klasyfikacja A2 jest stosowana zwłaszcza wtedy, kiedy istnieją ograniczone dowody działania rakotwórczego u ludzi oraz wystarczające dowody działania rakotwórczego u zwierząt eksperymentalnych, które mogą być ekstrapolowane na ludzi.
Komisja UE	Rakotwórcza kat. 3. — substancje o możliwym działaniu rakotwórczym na człowieka
Polska	Klasyfikacja spójna z klasyfikacją w Unii Europejskiej: rakotwórcza kat. 3. — substancje o możliwym działaniu rakotwórczym na człowieka

- brak oznak genotoksyczności w krótkoterminowych badaniach *in vivo* i *in vitro*;
- występowanie wtórnych mechanizmów działania oraz sugestie o istnieniu praktycznej dawki progowej (np. działanie hormonalne na docelowe narządy lub ich wpływ na mechanizmy regulacji fizjologicznych, przewlekła stymulacja proliferacji komórek);
- występowanie specyficznych gatunkowo mechanizmów powstawania nowotworów (np. specyficznych szlaków metabolicznych), nieistotnych dla człowieka.

Obok ekspertów Unii Europejskiej oceny działania rakotwórczego formaldehydu dokonały wiodące organizacje międzynarodowe (tab. 1).

DZIAŁANIE RAKOTWÓRCZE U ZWIERZĄT JAKO PODSTAWA ILOŚCIOWEGO SZACOWANIA RYZYKA

W badaniach na zwierzętach, w kilku eksperymentach inhalacyjnych wykazano raki płaskonabłonkowe nosa u szczurów (10–18). Pojedyncze badania na myszach (14) i chomikach (19) nie wykazały działania

rakotwórczego formaldehydu. Efekt kancerogeny uzyskano po ekspozycji szczurów na bardzo wysokie stężenia. Nowotwory, w przeważającej większości raki płaskonabłonkowe nosa, ale również brodawczaki i polipy gruczolakowate, pojawiały się we wszystkich grupach szczurów narażonych przez co najmniej 1,5 roku (6 godzin dziennie, 5 dni w tygodniu) na formaldehyd w stężeniu około 17 mg/m³. Najniższe stężenie, przy jakim pojawiły się u szczurów raki płaskonabłonkowe nosa wynosiło 6,8 mg/m³ (14). Dane te stały się podstawą ilościowej oceny ryzyka.

Sitarek i Szymczak (20) opisali zależność dawka–odpowiedź modelem wielostopniowym, którego współczynniki oszacowano metodą największej wiarygodności przy pomocy programu GLOBAL86. Stwierdzono, że działanie formaldehydu ma charakter progowy. Można przyjąć, że stężenia poniżej 0,2 mg/m³ powodują tak niewielki wzrost ryzyka nowotworu (3,3×10⁻⁷), że w praktyce można je zaniedbać i przyjąć, że stężenie 0,2 mg/m³ jest wartością progową. Wielkość dodatkowego ryzyka nowotworu, będącego skutkiem pracy przez 40 lat w narażeniu na formaldehyd równym 1 mg/m³, wynosi 2,04×10⁻⁴, co oznacza dwa przypadki raka nosa

wśród 10 000 pracujących przez 40 lat w stężeniu 1 mg/m^3 . Amerykańska Agencja Ochrony Środowiska (US EPA) w 1987 r. (21), stosując metodę ekstrapolacji — liniowy model wielostopniowy, oszacowała na podstawie tego samego badania inhalacyjne ryzyko jednostkowe — $1,3 \times 10^{-5}$ ($\mu\text{g/m}^3$). Szacowania przeprowadzone przez EPA w 2004 r. w oparciu o dane Office of Air Quality Planning and Standards (22) wykazały, że ryzyko wystąpienia dodatkowego raka nosa jest znacznie niższe i wynosi $5,5 \times 10^{-9}$ dla narażenia inhalacyjnego na formaldehyd w stężeniu $1 \mu\text{g/m}^3$ lub $6,7 \times 10^{-7}$ dla narażenia na formaldehyd w stężeniu $0,123 \text{ mg/m}^3$ ($0,1 \text{ ppm}$). Komitet Naukowy ds. Ustalania Dopuszczalnych Poziomów Narażenia Zawodowego w Unii Europejskiej (23), na podstawie modelowania dozymetrycznego umożliwiającego oszacowanie rzeczywistej absorpcji formaldehydu w jamie nosowej i ilościową ocenę ryzyka (24–26) ocenił, że u ludzi zawodowo narażonych na formaldehyd w stężeniu $0,37 \text{ mg/m}^3$ ($0,3 \text{ ppm}$) przez 40 lat ryzyko wystąpienia nowotworu wynosi dla niepalących $1,3 \times 10^{-8}$ natomiast dla palących — $3,8 \times 10^{-7}$.

W ostatnich latach Chemical Industry Institute of Technology (CIIT) (27) zastosował program, który zminimalizował niepewność podczas ekstrapolacji danych z gryzoni na ludzi. Jest to tzw. 3-D, który uwzględnia różnicę w anatomicznej budowie nosa szczura i człowieka. Wzięto także pod uwagę mechanizm powstawania raka nosa w wyniku działania formaldehydu: „gdy cząsteczka formaldehydu osiągnie jądro komórki nabłonka nosa, może tworzyć wiązanie krzyżowe pomiędzy DNA i innymi białkami, z kolei te wiązania krzyżowe DNA–białko są usuwane z komórki (naprawa) w ciągu 24 godzin od zakończenia narażenia. Oczekuje się, że jeśli naprawa nie nastąpi w tym czasie, nastąpi replikacja komórki, mutacja, która może prowadzić do raka” (27). Naukowcy z CIIT zmierzili poziom wiązań krzyżowych DNA–białko w nosie zwierząt w zależności od poziomu narażenia i scharakteryzowali szybkość naprawy w zależności od stężenia formaldehydu. Informację tę wykorzystano, aby rozwinąć model matematyczny, pozwalający przewidywać występowanie nowotworów u szczurów i ludzi w zależności od wchłaniania formaldehydu. Oszacowana za pomocą modelu 3-D nadwyżka dodatkowych raków nosa u ludzi narażonych przewlekle na formaldehyd w stężeniu $0,123 \text{ mg/m}^3$ ($0,1 \text{ ppm}$) wynosi 3,3 na 10 000 000 ludzi, w porównaniu z szacowaniami EPA ORD (Office of Research and Development's) — 1,6 na 1000, i EPA OAR (Office of Air and Radiation) — 6,7 na 10 000 000 (28).

MECHANIZM DZIAŁANIA RAKOTWÓRCZEGO FORMALDEHYDU

Mechanizm działania rakotwórczego formaldehydu jest nadal dyskutowany. Wiadomo, że reakcje z zasadami purynowymi dają pochodne alkilowe, które w dalszych reakcjach mogą ingerować w mechanizmy naprawy uszkodzeń DNA lub powodować krzyżowe sprzężanie RNA, jednoniciowego DNA i białek (29–31). Dla powstania odczynowych zmian hyper-, meta- i dysplastycznych, uważanych często za zmiany przednowotworowe, koniecznym warunkiem wydają się być bezpośrednie wielokrotne procesy uszkodzenia i naprawy komórek nabłonka wyściełającego jamę nosową (4,5,6,23,31). Występowanie nowotworów nosa u szczurów i myszy jest rezultatem przewlekłych procesów rozrostowych spowodowanych działaniem cytotoksycznym substancji. Uzyskana doświadczalnie krzywa zależności dawka–odpowiedź dla wszystkich badanych parametrów (takich jak uszkodzenie nabłonka nosa, proliferacja komórek, przypadki występowania nowotworów nosa, tworzenie wiązań krzyżowych DNA–białko) jest bardzo „płaska” dla niskich zakresów stężeń formaldehydu i staje się bardziej „stroma” przy wyższych poziomach narażenia. Uważa się, że w niskich zakresach stężeń formaldehydu, kiedy nie ma praktycznie wzrostu proliferacji komórek, genotoksyczność formaldehydu nie odgrywa w zasadzie roli i działanie rakotwórcze formaldehydu nie jest znaczące, co zostało również potwierdzone szacowaniami ryzyka nowotworowego za pomocą odpowiednich modeli matematycznych (16,20,28,32,33).

Conolly i wsp. (34) ekstrapolował dane dotyczące zależności dawka–odpowiedź dla RCP (Regenerative Cell Proliferation — regeneracyjny rozrost komórek), uzyskane w eksperymencie na szczurach F344 na ludzi. Szczury narażano inhalacyjnie na formaldehyd w stężeniach 0; 0,86; 2,46; 7,38; 12,3 i 18,45 mg/m^3 (0; 0,7; 2,0; 6,0; 10 i 15 ppm) 6 godz./dzień, 5 dni/tydzień przez 2 lata. W stężeniach 0,86 i 2,46 mg/m^3 zależność dawka–odpowiedź dla RCP nie była znamieną statystycznie w porównaniu z kontrolą, podczas gdy w wyższych stężeniach szybkość RCP była znamienne wyższa niż w kontroli. Stosując odpowiednie modele farmakokinetyczne, oszacowano, że najniższe stężenie formaldehydu, które może powodować cytotoksyczne efekty u ludzi, wynosi $1,23 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm) lub $0,738 \text{ mg/m}^3$ ($0,6 \text{ ppm}$), w zależności od przyjętych parametrów. Przewidywane poziomy okazały się być niższe od zmierzonych klinicznie. W konkluzji stwierdzono, że cytotoksyczne działanie formaldehydu podczas ekspozycji inhalacyjnej jest zależne od poziomu narażenia

bardziej, niż od czasu trwania narażenia, co sugeruje, że obecna analiza może zostać uwzględniona przy ustanawianiu standardów dla przewlekłego narażenia ludzi na formaldehyd.

WYNIKI BADAŃ U LUDZI

Badania epidemiologiczne eksponowanych na formaldehyd grup zawodowych koncentrują się zasadniczo na trzech różnych subpopulacjach, tj. na grupie ludzi zatrudnionych w przemyśle (głównie produkcja i przetwórstwo formaldehydu i żywic formaldehydowych, przemysł chemiczny i przemysł drzewny) (badania kohortowe), grupie typowanej z kohort przemysłowych bądź z populacji (badania kliniczno-kontrolne „case control”), oraz grupie osób pracujących w zawodach nieprzemysłowych w kontakcie z formaldehydem (szpitale, laboratoria, prosekoria itp.). Badania te, mimo dużej ich liczby, dają niejednoznaczne wyniki i nie pozwalają na pełną i niepodważalną ocenę rakotwórczości formaldehydu dla ludzi. Subpopulacje te różnią się znacznie poziomami, czasem i modelem przebiegu narażenia na formaldehyd, jak również potencjalną lub rzeczywistą ekspozycją na inne związki chemiczne. Dane odnośnie do stężeń formaldehydu w środowisku pracy są niedostateczne, nie ma ilościowych danych o narażeniu, co utrudnia interpretację obserwowanych skutków zdrowotnych. Większość badań charakteryzowała się również ograniczeniami metodycznymi.

Ze względu na uzyskanie pozytywnych wyników badań na zwierzętach obserwacje u ludzi dotyczyły prześledzenia związku między występowaniem raka nosa i gardła oraz raka zatokowo-nosowego a narażeniem na formaldehyd. Kontrowersje istniały również wokół potencjalnego związku między zwiększoną zapadalnością na nowotwory płuc i białaczki a zawodowym narażeniem na formaldehyd w przemyśle. Dane epidemiologiczne odnośnie do osób zawodowo narażonych w nieprzemysłowych warunkach zdawały się świadczyć, że istnieje u nich zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwory mózgu, zwłaszcza u osób pracujących umysłowo. W 2006 r. Grupa Robocza IARC docelowo uwzględniła 3 typy nowotworów złośliwych do oceny potencjalnego działania rakotwórczego formaldehydu u ludzi: rak nosogardła, białaczka i rak zatokowo-nosowy.

Rak nosogardła

W 2006 r. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem uznała, że istnieją wystarczające epidemiologiczne dowody, że formaldehyd wywołuje raka nosogardła u ludzi.

Uwzględniono statystycznie znamienne wzrost występowania zgonów z powodu raków nosogardła w kohorcie składającej się z osób narażonych na formaldehyd w warunkach przemysłowych (praca podczas produkcji i/lub stosowania formaldehydu) (35), w grupie osób balsamujących zwłoki (36) i w badaniu duńskim (37). Badacze duńscy Hansen i Olsen (37) oszacowali ryzyko zgonów z powodu nowotworów złośliwych za pomocą wskaźnika SPIR (tj. standaryzowanego proporcjonalnego wskaźnika zapadalności) u osób zatrudnionych od 1964 r., przynajmniej przez 10 lat, w 265 zakładach, w których zidentyfikowano narażenie na formaldehyd. Rezultaty nie potwierdzały hipotezy, że narażenie na formaldehyd jest związane z rakiem płuc (SPIR = 1,0; 410 przypadków). Stwierdzono natomiast znacząco podwyższone ryzyko raka jelita (SPIR = 1,2; 166 przypadków), nerek (SPIR = 1,3; 60 przypadków) i nosa (SPIR = 2,3; 13 przypadków). Czynnikiem zakłócającym był pył drewna.

Hauptmann i wsp. (35) przeprowadzili badania występowania nowotworów litych wśród 25619 pracowników zatrudnionych od 1994 r. przy produkcji formaldehydu lub podczas jego stosowania w 10 zakładach przemysłowych USA (865 708 osobolat). Wykazano 2099 zgonów z powodu nowotworów litych, ale ich liczba była niższa niż oczekiwana w grupie narażonej i nienarażonej na formaldehyd: standaryzowany wskaźnik umieralności (standard mortality ratio — SMR) wynosił odpowiednio 0,91 i 0,78. Stwierdzono statystycznie znamienne wzrost zgonów z powodu raka nosogardła (9 zgonów) w porównaniu z populacją USA. Ryzyko względne RR dla raka nosogardła wzrastało ze średnią wielkością narażenia, wielkością narażenia skumulowanego, stężeniem pułapowym i czasem trwania narażenia (*p*-trend wynosił odpowiednio: 0,066; 0,025; < 0,001 i 0,147). Nie stwierdzono istotnego związku między narażeniem a rakiem płuc (744 zgonów), nowotworem trzustki (93 zgony), mózgu (62 zgonów), prostaty (145 zgonów), chociaż wskaźnik zgonów był podwyższony. Ryzyko względne RR dla białaczki szpikowej (30 zgonów) wzrastało ze wzrostem narażenia na stężenia pikowe, zdefiniowane jako stężenie mierzone w czasie krótszym niż 15 min. W przypadku narażenia pracowników na niskie stężenia pikowe formaldehydu, tzw. low peak, (rzędu 0,123–2,33 mg/m³, tj. 0,1–1,9 ppm), ryzyko względne dla białaczki szpikowej wynosiło 2,43 [95% CI (confidence interval — przedział ufności): 0,61–7,25], a w grupie narażonej na wysokie stężenia pikowe (rzędu 2,46–4,78 mg/m³ i > 4,9 mg/m³, tj. 2,0–3,9 ppm i > 4 ppm) — 3,46 (95% CI: 1,27–9,43)

(*trend* = 0,009). W grupie narażonej na niskie poziomy stężeń wyrażone stężeniem średnim formaldehydu (0,123–0,49 mg/m³, tj. 0,1–0,4 ppm) ryzyko względne (RR) wynosiło odpowiednio 1,15 (95% CI: 0,41–3,23) i 2,49 (95% CI: 1,03–6,03) w grupach narażonych w stężeniu 0,615–1,1 mg/m³, tj. 0,5–0,9 ppm lub > 1,23 mg/m³, tj. 1,0 ppm (*trend* = 0,088). Należy podkreślić, że w powietrzu środowiska pracy zidentyfikowano 11 substancji podejrzanych o działanie rakotwórcze, np. antyoksydanty, azbest, sadza, barwniki i pigmenty, heksametylenotramina, melamina, fenol, plastyfikatory, mocznik, pyły drewna i benzen (38).

W oparciu o te same dane inni badacze przeprowadzili powtórnie analizy statystyczne i okazało się, że nie wykazano zależności między narażeniem na formaldehyd a rakiem nosogardła (39). Hayes i wsp. (36) przeprowadzili badania wśród 6651 pracowników balsamujących zwłoki i pracowników zakładów pogrzebowych w USA, zatrudnionych w latach 1975–1985. Wskaźniki umieralności proporcjonalnej (PMR) kształtowały się następująco:

- wszystkie nowotwory złośliwe: 1,1 (95% CI: 1,0–1,2; 900 obserwowanych) w grupie osób białych i 1,1 (95% CI: 0,9–1,3; 102 obserwowane) w grupie pozostałych osób;
- specyficzne nowotwory złośliwe:
 - jama ustna i gardło: biali — 1,2 (95% CI: 0,8–1,7; 26 obs.), pozostali — 1,3 (95% CI: 0,3–3,2; 4 obs.);
 - nosogardło: biali — 1,9 (95% CI: 0,4–5,5; 3 obs.), pozostali — 4,0 (95% CI: 0,1–22; 1 obs.);
 - grube jelito: biali — 1,2 (95% CI: 1,0–1,4; 95 obs.), pozostali — 2,3 (95% CI: 1,3–1,8; 16 obs.);
 - płuca: biali 1,0 (95% CI: 0,9–1,1; 285 obs.), pozostali — 0,8 (95% CI: 0,5–1,1; 23 obs.);
 - prostata: biali 1,1 (95% CI: 0,8–1,3; 79 obs.), pozostali — 1,4 (95% CI: 0,8–2,1; 19 obs.);
 - układ limfatyczny i hematopoetyczny: biali — 1,3 (95% CI: 1,1–1,6; 100 obs.), pozostali — 2,4 (95% CI: 1,4–4,0; 15 obs.);
 - zatoki: 0 obs./1,7 oczekiwanych łącznie w obu grupach.

Ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego i limfatycznego oraz mózgu nie zależało od rodzaju wykonywanej pracy, regionu geograficznego czy wieku w momencie zgonu. W przypadku nowotworu złośliwego układu hematopoetycznego i limfatycznego PMR były znacząco podwyższone dla białaczki szpikowej (1,6; 95% CI: 1,0–2,3; 24 obs.) i białaczki nieokreślonego typu (2,3; 95% CI: 1,4–3,5; 20 obs.).

Vaughan i wsp. (40) z udziałem National Cancer Institute's (SEER program) przeprowadzili 5-letnie badania populacji Stanów Zjednoczonych potencjalnie narażonej na pył drewna i formaldehyd. Wyselekcjonowano przypadki (*n* = 196) z pierwotnie rozpoznany rakiem nosogardła między rokiem 1987 a 1993, i dobrano grupę kontrolną (*n* = 244) wyselekcjonowaną z populacji ogólnej. W przypadku formaldehydu wyznaczono trend wzrostu ryzyka raka płaskonabłonkowego i nieokreślonego raka nabłonkowego wraz z długością trwania narażenia (*p* = 0,014) oraz dla narażenia skumulowanego (*p* = 0,033). Nie obserwowano natomiast trendu dla narażenia na wysokie stężenia. Iloraz szans dla narażonych na skumulowane stężenia formaldehydu, wyrażone stężeniem formaldehydu i czasem trwania narażenia, tj. > 1,35 mg/m³ × lata (1,10 ppm × lata), wynosił 3,0 (95% CI: 1,3–6,6) w porównaniu z osobami nienarażonymi. Nie stwierdzono zależności między potencjalną ekspozycją na formaldehyd a rakiem nieodróżnionym i nierogowaciejącym. Rezultaty te potwierdzają hipotezę o zależności ekspozycji zawodowej na formaldehyd a wzrostem raka nosogardła. Zależność wydaje się specyficzna w przypadku raka płaskonabłonkowego.

Z kolei z 7 badań kliniczno-kontrolnych raka nosogardła (41–47) w 5 wykazano podwyższone ryzyko u narażonych na formaldehyd. Grupa IARC wnioskuje, że nieprawdopodobne jest, aby te pozytywne wyniki badań były przypadkowe lub by można je było wyjaśnić podejściem tendencyjnym, stronniczym lub też złym rozpoznaniem.

Armstrong i wsp. (31) w latach 1990–1992 zbadali 282 Chińczyków zamieszkałych na stałe w Selangor i Federal Territory, Malaysia, u których badaniem histologicznym wykryto raka nosogardła, i którzy podawali w wywiadzie, że byli narażeni na formaldehyd. Nie wykazano znamiennej zależności między rakiem nosa i gardła a narażeniem na formaldehyd (OR = 0,71; 95% CI: 0,34–1,43). Badanie przeprowadzone na Filipinach wykazało, że ryzyko raka nosa i gardła u osób pracujących w narażeniu na formaldehyd przed 25. rokiem życia, w odniesieniu do nigdy nie narażonych było 4 razy wyższe (47). Hildesheim (42) przeprowadził badania zależności między występowaniem raka nosogardła a narażeniem na pył drewna, formaldehyd, rozpuszczalniki u 375 osób w Taipei, Taiwan. Większość przypadków (> 90%) zdiagnozowano zgodnie z typem WHO jako typ 2. lub 3. (rak nieodróżniony i nierogowaciejący), pozostałe jako WHO typ 1 (rak płaskonabłonkowy).

Jednostki narażone na formaldehyd charakteryzowały się nieznamiennym wzrostem ryzyka raka nosogardła

(RR = 1,4; 95% CI: 0,93–2,2), natomiast dla narażonych na formaldehyd powyżej 10 lat obliczono ryzyko względne RR = 1,6 (95% CI: 0,91–2,9). Wyniki badań kliniczno-kontrolnych przypadków nowotworów nosa i zatok nosowych oraz nosogardła w Danii pozwoliły wysnuć przypuszczenie, że związane mogą być one z uprzednią ekspozycją na formaldehyd. Obserwowano statystycznie znamienne wzrost ryzyka raka nosa i zatok (839 przypadków; 2465 przypadków u kontroli; ryzyko względne RR = 2,8). Po uwzględnieniu często jednoczesnego narażenia na pył drzewny związek przyczynowy okazał się jednak statystycznie nieznamienne: RR = 1,6 (43). Roush i wsp. (44) stwierdzili, że nie występuje wzrost ryzyka raka zatokowo-nosowego lub raka nosogardła u pracowników narażonych w przemyśle tekstylnym, metalowym, rolnictwie, przemyśle drzewnym, przemyśle farb i lakierów oraz związanego z narażeniem na farby i lakiery. Uzyskane rezultaty sugerują jednak związek między rakiem nosogardła u starszych mężczyzn a ekspozycją na formaldehyd w stężeniach powyżej 1 ppm przez 20 lat lub dłużej. Badania przeprowadzono w grupie 371 mężczyzn ze zdiagnozowanym rakiem raka zatokowo-nosowym lub rakiem nosogardła. Vaughan i wsp. (45) badali 415 pacjentów z rakiem nosa, zatok i gardła, którzy podawali w wywiadzie, że byli narażeni zawodowo na formaldehyd. Uwzględniono także takie czynniki, jak picie alkoholu i palenie papierosów. Iloraz szans OR dla raka nosa i zatok wynosił:

- poziom niskich stężeń (low exposure) — 0,8 (95% CI: 0,4–1,7; 9 przypadków);
- umiarkowany poziom ekspozycji (medium exposure) — 0,3 (95% CI: 0,0–1,3; 3 przypadki);
- wysoki poziom ekspozycji (high exposure) — 0,3 (95% CI: 0,0–2,3).

OR dla raka jamy nosowo-gardłowej wynosił odpowiednio — 1,2 (95% CI: 0,5–3,3); 1,4 (95% CI: 0,4–4,7), 2,1 (95% CI: 0,6–7,8) a dla raka części ustnej gardła 0,8 (95% CI: 0,5–1,4), 0,6 (95% CI: 0,1–2,7) i 1,5 (95% CI: 0,7–3,0).

Chociaż w innych badaniach kohortowych raportowano mniej przypadków występowania nowotworów złośliwych nosogardła, niż to było oczekiwane (48–50), grupa robocza IARC uznała, że obserwowany deficyt nie był znaczący, a możliwości badaczy były niewystarczające do wykrycia raka nosogardła i oceny efektów nowotworowych. Coggon i wsp. (48) przez 11 lat przeprowadzali badania kohorty 14 014 mężczyzn zatrudnionych po 1937 r. w sześciu brytyjskich zakładach produkujących lub stosujących formaldehyd. SMR wyznaczono w stosunku do populacji ogólnej. Stwierdzo-

no 5185 przypadków zgonów, w tym 2 z powodu raka zatokowo-nosowego (2,3 oczekiwane) a 1 z powodu raka nosogardła (2,0 oczekiwane). W odniesieniu do populacji ogólnej, liczba zgonów z powodu raka płuc była podwyższona u osób pracujących z formaldehydem, szczególnie u tych zatrudnionych w najwyższej z 4 kategorii narażenia, tj. w stężeniach powyżej 2,46 mg/m³ (> 2 ppm) (SMR = 1,58, 95% CI: 1,40–1,78). W odniesieniu do populacji lokalnej SMR wynosił 1,28 (95% CI: 1,13–1,44).

Pinkerton (49) ocenił przyczyny zgonów wśród 11 039 pracowników narażonych na formaldehyd przez 3 miesiące lub więcej w 3 zakładach przemysłowych produkujących ubrania. Średnie stężenie formaldehydu wynosiło 0,18 mg/m³, tj. 0,15 ppm, ale wiadomo, że występowały również wyższe stężenia. Łączna liczba zgonów z powodu białaczki była podwyższona (15 zgonów, SMR = 1,92; 95% CI: 1,08–3,17), liczba zgonów z powodu białaczki szpikowej była istotnie podwyższona (8 zgonów, SMR = 2,55; 95% CI: 1,10–5,03). Nie stwierdzono raków nosa i raków nosogardła, natomiast liczba zgonów z powodu raków tchawicy, oskrzeli i płuc (147 zgonów, SMR = 0,98; 95% CI: 0,82–1,15) nie była podwyższona.

Walrath i Fraumeni (50) zbadali grupę 1678 osób balsamujących zwłoki w Nowym Yorku, zmarłych w latach 1925–1980. Wskaźnik umieralności proporcjonalnej wyznaczono dla wszystkich przypadków nowotworów złośliwych zidentyfikowanych u białych mężczyzn i wynosił on: 1,1 (95% CI: 1,0–1,3), natomiast dla raka jamy ustnej i gardła — 1,0 (95% CI: 0,4–2,0), jelita grubego — 1,3 (95% CI: 0,9–1,9), płuca — 1,1 (95% CI: 0,9–1,4), prostaty — 0,8 (95% CI: 0,4–1,4), mózgu — 1,4 (95% CI: 0,6–2,7), układu limfatycznego i hematopetycznego — 1,2 (95% CI: 0,8–1,8), chłoniaka — 0,8 (95% CI: 0,3–1,9), białaczki — 1,2 (95% CI: 0,6–2,1). Nie stwierdzono przypadków raka nosogardła lub raka zatok. Dodatkowo badanych podzielono na 2 grupy: osoby wyłącznie balsamujące zwłoki oraz osoby jednocześnie balsamujące zwłoki oraz zajmujące się pogrzebami. PMR dla nowotworów złośliwych mózgu był podwyższony w pierwszej grupie i wynosił 2,3 (95% CI: 0,8–5,0; 6 obserwowanych), a w drugiej — 0,9 (95% CI: 0,2–2,7; 3 obserwowane). Różnice stwierdzono także w liczbie zgonów z powodu raka jamy ustnej i gardła: PMR odpowiednio w pierwszej i drugiej grupie wynosił 2,0 (95% CI: 0,8–4,1; 7 obserwowanych) i 0,3 (95% CI: 0,0–1,5; 1 obserwowany).

Walrath i Fraumeni (51) w podobnym badaniu, przeprowadzonym w Kalifornii wśród licencjonowanych osób balsamujących zwłoki między rokiem 1916 a 1978 (1007 mężczyzn rasy białej, 39 pozosta-

łych, 58 kobiet rasy białej i 5 pozostałych) wyznaczył wskaźniki PMR dla różnych kategorii zgonów: wszystkie przypadki nowotworów — 1,2 (95% CI: 1,0–1,4; 205 obserwowanych), raki jamy ustnej i gardła — 1,0 (95% CI: 0,4–2,0; 8 obserwowanych); raki jelita grubego — 1,4 (95% CI: 0,9–2,0; 30 obserwowanych), raki płuc — 0,9 (95% CI: 0,6–1,2; 41 obserwowanych), raki prostaty — 1,3 (95% CI: 0,8–2,0; 23 obserwowanych), złośliwe nowotwory mózgu — 1,7 (95% CI: 0,8–3,2; 9 obserwowanych), nowotwory złośliwe układu limfatycznego i hematopetycznego — 1,2 (95% CI: 0,7–1,9; 19 obserwowanych), chłoniaki — 1,0 (95% CI: 0,2–2,8; 3 obserwowane), białaczki — 1,4 (95% CI: 0,7–2,4; 12 obserwowanych). Nie stwierdzono przypadków zgonów z powodu raka przewodów nosowych (0,6 oczekiwanych).

Białaczka

Wzrost liczby zgonów z powodu białaczki głównie typu szpikowego stwierdzono w 6 z 7 badań u osób balsamujących zwłoki, pracowników zakładów pogrzebowych, patologów i anatomopatologów (36,50,52–55). Collins i Lineker (56) dokonali analizy 18 badań epidemiologicznych przeprowadzonych wśród pracowników narażonych na formaldehyd ze zdiagnozowanymi przypadkami białaczki. Metaanaliza danych wykazała niewielki wzrost liczby dodatkowych zgonów z powodu białaczki u osób balsamujących zwłoki. Ryzyko względne obliczone przy pomocy metaanalizy (mRR — meta-Relative Risk) wynosiło 1,6 (95% CI: 1,2–6,0). W przypadku patologów/anatomów ryzyko względne wynosiło 1,4 (95% CI: 1,0–1,9) i nie było istotne. Próbowano wyjaśnić ten wzrost działaniem wirusów. Dotychczas problem występowania nadwyżki przypadków białaczki nie był przedmiotem szczególnych rozważań, ponieważ nie obserwowano białaczki u pracowników zatrudnionych w przemyśle.

Badania Hauptmanna i wsp. (38) i Pinkertona i wsp. (49) stały się początkiem badań nad zależnością między występowaniem białaczki a narażeniem na formaldehyd. Obserwowano wzrost ryzyka ze wzrostem narażenia, chociaż wzrost ryzyka w jednym z badań nie był obserwowany w odniesieniu do innej grupy kontrolnej. Obserwowano długi okres latencji zgonów z powodu białaczki w tych badaniach, okazało się, że stwierdzono także, iż badani byli narażeni również na benzen. Dane te oceniono jako niewystarczające do oceny zależności między narażeniem na formaldehyd a ryzykiem białaczki. Metaanaliza danych przeprowadzona przez Collinsa i Linekera (56) pozwoliła na oszacowanie

mRR 0,9 (95% CI: 0,8–1,0) u pracowników zatrudnionych w przemyśle, u których wykazano narażenie na wysokie stężenia formaldehydu. Wyniki badań Coggon (48) o znaczącej wiarygodności nie dostarczyły informacji o znamienym wzroście białaczek w przemyśle. Grupa robocza IARC konkluduje, że istniejące dowody są niewystarczające, aby twierdzić, że formaldehyd może powodować białaczkę u osób narażonych w przemyśle.

Rak zatokowo-nosowy

W kilku badaniach kliniczno kontrolnych analizowano zależność między narażeniem na formaldehyd a rakiem zatokowo-nosowym. W 12 pracach wykazano wzrost ryzyka gruczolakoraka obserwując trend dla narażenia skumulowanego (57). Reanalizie poddano wyniki badań przeprowadzonych w 7 krajach na grupach narażonych zawodowo na formaldehyd. Zdiagnozowano 195 przypadków gruczolakoraka (169 mężczyzn i 26 kobiet), 432 przypadki raka płaskonabłonkowego (330 mężczyzn i 102 kobiety), a 3136 osób stanowiło kontrolę (2349 mężczyzn i 787 kobiet). Do substancji zakłócających zaliczono pyły krzemionki, pyły tekstyliów, pyły sadzy, pyły mąki, azbest, włókna szklane. Znaczący wzrost ryzyka gruczolakoraka był związany z narażeniem na formaldehyd.

Iloraz szans OR dla narażenia na wysokie stężenia wynosił 3,0 (95% CI: 1,5–5,7) dla mężczyzn i 6,2 (95% CI: 2,0–19,7) dla kobiet. Podobnie w przypadku raka płaskonabłonkowego (OR = 2,5; 95% CI: 0,6–10,1 i OR = 3,5; 95% CI: 1,2–10,5). Narażenie na pyły tekstyliów nie było związane z istotnym wzrostem ryzyka gruczolakoraka u kobiet: OR dla narażenia na wysokie stężenia przy narażeniu skumulowanym wynosił 2,5 (95% CI: 0,7–9,0). Wysokie poziomy stężenie azbestu znacząco zwiększały ryzyko raka płaskonabłonkowego u mężczyzn (OR = 1,6; 95% CI: 1,1–2,3). Badanie 759 przypadków histologicznie zweryfikowanych raków nosa (287 przypadków), zatok przynosowych (179 przypadków), i nosogardła (293 przypadki) (2465 osób z rakiem w kontroli), zdiagnozowanych w Danii w latach 1970–1982, pozwoliło oszacować ryzyko względne RR 2,3 (95% CI: 0,9–5,8) dla raka płaskonabłonkowego i 2,2 (95% CI: 0,7–7,2) dla gruczolakoraka nosa i zatok przynosowych (58).

Trzy badania kohortowe przeprowadzone na grupach przemysłowych nie wykazały jednak wzrostu ryzyka raka zatokowo-nosowego (35,48,49). Grupa robocza IARC uznała dostępne dowody za ograniczone, aby twierdzić, że formaldehyd powoduje raka zatokowo-nosowego u ludzi narażonych w przemyśle.

PODSUMOWANIE

Grupa Robocza IARC uznała, że formaldehyd jest rakotwórczy dla ludzi i zaklasyfikowała go do grupy 1. w oparciu o wystarczające dowody u ludzi i zwierząt. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem przyjęła następujące kategorie dowodu działania rakotwórczego formaldehydu:

- wystarczający dla raka nosogardła,
- ograniczony dla raka zatokowo-nosowego,
- niewystarczający, aby twierdzić, że formaldehyd może powodować białaczkę u osób narażonych w przemyśle.

Klasyfikacja ta jest ostrzejsza, niż dotychczas funkcjonująca, tj. 2A — czynnik prawdopodobnie rakotwórczy dla ludzi.

W Unii Europejskiej formaldehyd został natomiast zaliczony do kategorii 3., tj. do substancji o możliwym działaniu rakotwórczym na człowieka. Uznano, że dostępne informacje nie pozwalają dotychczas na przeprowadzenie zadowalającej oceny działania rakotwórczego. Istnieją co prawda dowody pochodzące z odpowiednich badań na zwierzętach, nie wystarczają one jednak do umieszczenia formaldehydu w kategorii 2. Substancję klasyfikuje się jako rakotwórczą kategorii 2., gdy dostępne są pozytywne wyniki badań przeprowadzonych na dwóch gatunkach zwierząt albo wyraźne pozytywne dowody badań przeprowadzonych na jednym gatunku, łącznie z potwierdzającymi dowodami, w szczególności: dane genotoksyczne, badania metabolizmu lub badania biochemiczne, indukowanie łagodnych nowotworów, pokrewieństwo strukturalne z innymi uznanymi substancjami rakotwórczymi lub dane pochodzące z badań epidemiologicznych, sugerujące związek danej substancji z działaniem rakotwórczym.

Zaklasyfikowanie formaldehydu do kategorii 3., mimo stwierdzenia powstania nowotworów u zwierząt, jest uzasadnione następującymi przesłankami:

- Działanie rakotwórcze występuje jedynie na poziomie bardzo wysokich stężeń — występowanie nowotworów nosa u szczurów jest rezultatem przewlekłych procesów rozrostowych spowodowanych działaniem cytotoksycznym substancji.
- Dostępne dane epidemiologiczne są niejednoznaczne — słabo udokumentowano wielkości stężeń formaldehydu w powietrzu środowiska pracy, a w ocenianych raportach zwraca się uwagę na występowanie czynników zakłócających.
- Brak działania genotoksycznego — formaldehyd posiada potencjalne właściwości rakotwórcze, ale w tym przypadku genotoksyczność odgrywa

marginalną rolę. Nie oczekuje się w przypadku formaldehydu znacznego wpływu na ryzyko wystąpienia raka u człowieka przy przestrzeganiu ustalonej wartości dopuszczalnego poziomu narażenia w powietrzu środowiska pracy.

- Sugeruje się istnienie praktycznej dawki progowej.

Uzyskana doświadczalnie krzywa zależności dawka–odpowiedź dla wszystkich badanych parametrów — takich jak uszkodzenie nabłonka nosa, proliferacja komórek, przypadki występowania nowotworów nosa, tworzenie wiązań krzyżowych DNA–białko — jest bardzo „płaska” dla niskich zakresów stężeń formaldehydu i staje się bardziej „stroma” przy wyższych poziomach narażenia. Uważa się, że w niskich zakresach stężeń formaldehydu, kiedy nie ma praktycznie wzrostu proliferacji komórek, genotoksyczność formaldehydu nie odgrywa w zasadzie roli i działanie rakotwórcze formaldehydu nie jest znaczące, co zostało również potwierdzone szacowaniami ryzyka nowotworowego za pomocą odpowiednich modeli matematycznych (16,20,24,25,28,32,33). Można przyjąć, że stężenia poniżej $0,2 \text{ mg/m}^3$ powodują tak niewielki wzrost ryzyka nowotworu ($3,3 \times 10^{-7}$), że w praktyce można je pominąć. Komitet Naukowy ds. Ustalania Dopuszczalnych Poziomów Narażenia Zawodowego w Unii Europejskiej (23) — na podstawie modelowania dozymetrycznego umożliwiającego oszacowanie rzeczywistej absorpcji formaldehydu w jamie nosowej i ilościowej oceny ryzyka (26,32,33) — ocenił, że u ludzi zawodowo narażonych na formaldehyd w stężeniu $0,37 \text{ mg/m}^3$ ($0,3 \text{ ppm}$) przez 40 lat ryzyko wystąpienia nowotworu wynosi $1,3 \times 10^{-8}$ dla niepalących, natomiast dla palących — $3,8 \times 10^{-7}$.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że ustalenie wartości dopuszczalnego poziomu narażenia zawodowego dla formaldehydu jest konieczne i celowe. W Polsce dotychczasowa wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia formaldehydu na stanowiskach pracy wynosi $0,5 \text{ mg/m}^3$ (jako średnia ważona dla 8-godzinnego dnia pracy), a wartość dopuszczalnego stężenia chwilowego — 1 mg/m^3 (59). Wartość ta została ustalona na podstawie działania drażniącego (60). Na ostatnim posiedzeniu Komitetu Naukowego ds. Dopuszczalnych Poziomów Narażenia Zawodowego (61) w dniach 11–12 czerwca 2007 r. w Unii Europejskiej zaproponowano wartość OEL (Occupational Exposure Level — dopuszczalny poziom narażenia zawodowego jako średnia ważona): $0,2 \text{ ppm}$ i STEL (Short Term Exposure Limit — wartość krótkoterminowa 15-minutowa): $0,4 \text{ ppm}$. Grupa formaldehydowa CEFIC zaproponowała przyjęcie wartości OEL dla formaldehydu na

poziomie 0,37 mg/m³ oraz wartości STEL na poziomie 0,74 mg/m³ w oparciu o najnowsze wyniki badań działania drażniącego na ochotnikach (62).

Za efekt krytyczny przyjęto działanie drażniące na błony śluzowe oczu i nosa. Narażano 21 ochotników 10 razy, w ciągu kolejnych 10 dni, przez 4 godziny na formaldehyd w stężeniu 0,15 ppm (0,18 mg/m³), 0,3 ppm (0,37 mg/m³) i 0,5 ppm (0,62 mg/m³). W eksperymencie wyznaczono tzw. obiektywną wartość NOAEL (No Observed Adverse Effect Level — poziom bez obserwowanego działania), która wyniosła 0,615 mg/m³. Z kolei niektóre grupy eksperckie uważają, że ryzyko wystąpienia dodatkowego nowotworu nosa powinno być punktem wyjścia do ustalenia wartości OEL. Można przypuszczać, że wartość dopuszczalnego stężenia formaldehydu w powietrzu środowiska pracy w Polsce będzie poddana weryfikacji w najbliższym czasie i dostosowana do standardów obowiązujących w Unii Europejskiej.

PIŚMIENNICTWO:

1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 1 grudnia 2004 r. w sprawie substancji, preparatów, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy. DzU z 2004 r. nr 280, poz. 2771 ze zm. DzU z 2005 r. nr 160, poz. 1356
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 września 1996 r. w sprawie czynników rakotwórczych w środowisku pracy oraz nadzoru nad stanem zdrowia pracowników zawodowo narażonych na te czynniki. DzU z 1996 r. nr 121, poz. 571
3. IARC (International Agency for Research on Cancer): Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Formaldehyde. Tom 29. IARC, Lyon 1982
4. IARC (International Agency for Research on Cancer): Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Wood Dust and Formaldehyde. Tom 62. IARC, Lyon 1995
5. IARC (International Agency for Research on Cancer): Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxy-2-propanol. Tom 88. IARC, Lyon 2006
6. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 września 2003 r. w sprawie kryteriów i sposobu klasyfikacji substancji i preparatów chemicznych. DzU z 2003 r. nr 171, poz. 1666 z późn. zm.
7. Guide to occupational exposure values. Compiled by ACGIH. Cincinnati, Ohio 45240-4148, 2007
8. Annex I to Directive 67/548/EEC with subsequent amendments (last: 29 ATP to Directive 67/548/EEC, 2004/73/EC of April 2004, OJ L 152)
9. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. DzU z 2005 r. nr 201, poz. 1674
10. Albert R.E., Sellakumar A.R., Laskin S., Kuschner M., Nelson N., Snyder C.A.: Gaseous formaldehyde and hydrogen chloride induction of nasal cancer in rat. *J. Natl. Cancer Inst.* 1982;68:597–603
11. Feron V.J., Bruyntjes J.P., Woutersen R.A., Immel H.R., Appelman L.M.: Nasal tumours in rats after short-term exposure to a cytotoxic concentration of formaldehyde. *Cancer Lett.* 1988;39:101–111
12. Feron V.J., Til H.P., Woutersen R.A.: Formaldehyde must be considered a multipotential experimental carcinogen. *Toxicol. Ind. Health.* 1990;6:637–639
13. Kamata E., Nakadate M., Uchida O., Ogawa Y., Suzuki S., Kaneko T. i wsp.: Results of a 28-month chronic inhalation toxicity study of formaldehyde in male Fisher-344 rats. *J. Toxicol. Sci.* 1997;22:239–254
14. Kerns W.D., Pavkov K.L., Donofrio D.J., Gralla E.J., Swenberg J.A.: Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. *Cancer Res.* 1983;43:4382–4392
15. Monticello T.M., Swenberg J.A., Gross E.A., Leininger J.R., Kimbell J.S., Seilkop S. i wsp.: Correlation of regional and nonlinear formaldehyde-induced nasal cancer with proliferating populations of cells. *Cancer Res.* 1996;56:1012–1022
16. Morgan K.T., Patterson D.L., Gross E.A.: Responses of the Nasal Mucociliary Apparatus of F-344 Rats to Formaldehyde Gas. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1986;82:1–13
17. Sellakumar A.R., Snyder C.A., Solomon J.J., Albert R.E.: Carcinogenicity of formaldehyde and hydrogen chloride in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1985;81:401–406
18. Woutersen R.A., van Gardener-Hoetmer A., Bruijntjes J.P., Feron V.J.: Nasal tumours in rats after severe injury to the nasal mucosa and prolonged exposure to 10 ppm formaldehyde. *J. Appl. Toxicol.* 1989;9:39–46
19. Dalbey W.E.: Formaldehyde and tumours in hamster respiratory tract. *Toxicology.* 1982;24:9–14
20. Sitarek K., Szymczak W.: Formaldehyd. Wytyczne szacowania ryzyka zdrowotnego dla czynników rakotwórczych 1997;4:123–165
21. IRIS: Integrated Risk Information System — baza faktyczna opracowana przez EPA, zawiera informacje dotyczące oceny ryzyka substancji chemicznych. 2006. Adres: <http://toxnet.nlm.nih.gov>
22. Office of Air Quality Planning and Standards. Adres: <http://www.epa.gov/ttn/atw/toxsource/summary.html>
23. SCOEL/SUM/125 (for public consultation) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Formaldehyde. September 2006
24. Kimbell J.S., Subramaniam R.P., Gross E.A., Schlosser P.M., Morgan K.T.: Dosimetry modeling of inhaled formaldehyde: comparisons of local flux predictions

- in the rat, monkey, and human nasal passages. *Toxicol. Sci.* 2001a;64:100–110
25. Kimbell J.S., Overton J.H., Subramaniam R.P., Schlosser P.M., Morgan K.T., Conolly R.B. i wsp.: Dosimetry modeling of inhaled formaldehyde: binning nasal flux predictions for quantitative risk assessment. *Toxicol. Sci.* 2001b;64:111–121
26. CIIT (Chemical Industry Institute of Toxicology): Formaldehyde: Hazard Characterization and Dose-Response Assessment for Carcinogenicity by the Route of Inhalation (revised edition). CIIT, Research Triangle Park, NC, USA, 1999. Adres: <http://www.ciit.org/>
27. CIIT (Chemical Industry Institute of Technology) Approach Background, LRi Perspectives. CIIT, Research Triangle Park, NC, USA, 2004. Adres: <http://www.ciit.org/>
28. Conolly R.B., Kimbell J.S., Janszen D., Schlosser P.M., Kalisak D., Preston J. i wsp.: Human respiratory tract cancer risks of inhaled formaldehyde: dose-response predictions derived from biologically-motivated computational modeling of a combined rodent and human dataset. *Off. J. Soc. Toxicol.* 2004;82(1):279–296
29. Casanova-Schmitz M., Heck H.d'A: Effects of formaldehyde exposure on the extractability of DNA from proteins in the rat nasal mucosa. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1983;70:121–132
30. Casanova-Schmitz M., Starr T.B., Heck H.d'A: Differentiation between metabolic incorporation and covalent binding in the labeling of macromolecules in the rat nasal mucosa and bone marrow by inhaled [14C]- and [3H]-formaldehyde. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1984;76:26–44
31. Toxicological Profile for Formaldehyde, U.S. Department of Health and Human Service. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, Georgia 1999
32. Bolt H.M.: Experimental toxicology of formaldehyde. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1987;113:305–309
33. Squire R.A., Cameron L.L.: An analysis of potential carcinogenic risk from formaldehyde. *Toxicol. Pharmacol.* 1984;4:107–129
34. Conolly R.B., Kimbell J.S., Janszen D., Miller F.J.: Dose response for formaldehyde-induced cytotoxicity in the human respiratory tract. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2002;35:32–43
35. Hauptmann M., Lubin J.H., Stewart P.A., Hayes R.B., Blair A.: Mortality from solid cancers among workers in formaldehyde industries. *Am. J. Epidemiol.* 2004;159:1117–1130
36. Hayes, R.B.; Blair A., Stewart P.A. i wsp.: Mortality of U.S. embalmers and funeral directors. *Am. J. Ind. Med.* 1990;18:641–652
37. Hansen J., Olsen J.H.: Formaldehyde and cancer morbidity among male employees in Denmark. *Cancer Causes Control.* 1995;6:354–360
38. Hauptmann M., Lubin J.H., Stewart P.A., Hayes R.B., Blair A.: Mortality from lymphohematopoietic malignancies among workers in formaldehyde industries. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003;95:1615–1623
39. Marsh G.M., Youk A.O.: Reevaluation of mortality risks from nasopharyngeal cancer in the formaldehyde cohort study of the National Cancer Institute. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2005;42:275–383
40. Vaughan T.L., Stewart P.A., Teschke K., Lynch C.F., Swanson G.M., Lyon J.L., Berwick M.: Occupational exposure to formaldehyde and wood dust and nasopharyngeal carcinoma. *Occup. Environ. Med.* 2000;57:376–384
41. Armstrong R.W., Imrey P.B., Lye M.S., Armstrong M.J., Yu M.C., Sani S.: Nasopharyngeal carcinoma in Malaysian Chinese: Occupational exposures to particles, formaldehyde and heat. *Int. J. Epidemiol.* 2000;29:991–998
42. Hildesheim A., Dosemeci M., Chan C.C., Chen C.J., Cheng Y.J., Hsu M.M. i wsp.: Occupational exposure to wood, formaldehyde, and solvents and risk of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol. Biom. Prev.* 2001;10:1145–1153
43. Olsen J.H., Jensen S.P., Mogens H. i wsp.: Occupational Formaldehyde Exposure and Increased Nasal Cancer Risk in Man. *Int. J. Cancer* 1984;34:639–644
44. Roush G.C., Walrath J., Stayner L.T. i wsp.: Nasopharyngeal Cancer, Sinonasal Cancer, and Occupations Related to Formaldehyde: A Case-Control Study. *J. Natl. Cancer Inst.* 1987;79:1221–1224
45. Vaughan T.L., Strader C., Davis S., Daling R.: Formaldehyde and Cancers of the Pharynx, Sinus and Nasal Cavity. I. Occupational Exposures. *Int. J. Cancer.* 1986a;38(5):677–683
46. Vaughan T.L., Strader C., Davis S., Daling, J.R.: Formaldehyde and Cancers of the Pharynx, Sinus and Nasal Cavity. II. Residential Exposures. *Int. J. Cancer* 1986b;38(5):685–688
47. West S., Hildesheim A., Dosemeci M.: Non-viral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in the Philippines: Results from a case-control study. *Int. J. Cancer* 1993;55:722–727
48. Coggon D., Harris E.C., Poole J., Palmer K.T.: Extended follow-up of a cohort of British chemical workers exposed to formaldehyde. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003;95:1608–1615
49. Pinkerton L.E., Hein M.J., Stayner L.Z.: Mortality among a cohort of garment workers exposed to formaldehyde: an update. *Occup. Environ. Med.* 2004;61:193–200
50. Walrath J., Fraumeni J.F.: Mortality Patterns Among Embalmers. *Int. J. Cancer* 1983;31:407–411
51. Walrath, J.; Fraumeni, J.F.: Cancer and Other Causes of Death Among Embalmers. *Cancer Res.* 1984;44:4638–4641
52. Hall A., Harrington J.M.: Mortality study of British pathologists. *Am. J. Ind. Med.* 1991;20:83–89
53. Levine R.J., Andjelkovich D.A., Shaw L.K., Dal Corso R.D.: Mortality of Ontario Undertakers and a Review of Formaldehyde-Related Mortality Studies. *J. Occup. Med.* 1984;26:740–746
54. Logue J.N., Barrick M.K., Jessup G.L. Jr: Mortality of radiologists and pathologists in the Radiation Registry of Physicians. *J. Occup. Med.* 1986;28(2):91–9

55. Stroup N.E., Blair A., Erikson G.E.: Brain cancer and other causes of death in anatomists. *J. Natl. Cancer Inst.* 1986;77:1217–1224
56. Collins J.J., Lineker G.A.: A review and meta-analysis of formaldehyde exposure and leukemia. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2004;34:17–34
57. Luce D., Leclerc A.; Bégin D. i wsp. Sinonasal cancer and occupational exposures a pooled analysis of 12 case control studies. *Cancer Causes Control.* 2002;13:147–157
58. Olsen J.H., Asnaes S.: Formaldehyde and the risk squamous cell carcinoma of the sinonasal cavities. *Br. J. Ind. Med.* 1986;43:769–774
59. Rozporządzenie Ministra Pracy i Polityki Społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. *DzU z 2002 r. nr 217, poz. 1833 ze zm. DzU z 2005 r. nr 212, poz. 1769; ze zm. DzU z 2007 r. nr 161, poz. 1172*
60. Majka J, Wasiela T.: Formaldehyd. Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego. Zeszyt 13. PiMOŚP. Warszawa 1995
61. SCOEL/SUM/125 After Consultation. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Formaldehyde. August 2007
62. Lang I., Bruckner T., Triebig G. Formaldehyde and chemosensory irritation in humans: a controlled human exposure study [unpublished — accepted for publication in *Regulatory Toxicology and Pharmacology*; studymade available to SCOEL through FORMACARE, Brussels, 2007]