



PRZEGLĄD WYBRANYCH METOD SZACOWANIA RYZYKA WYNIKAJĄCEGO Z NARAŻENIA ZAWODOWEGO NA SUBSTANCJE RAKOTWÓRCZE

REVIEW OF SELECTED METHODS FOR ESTIMATING RISK FROM OCCUPATIONAL EXPOSURE TO CARCINOGENIC SUBSTANCES

Małgorzata Kupczewska-Dobecka, Anna Nowak, Joanna Jurewicz

Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi / Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Polska
Zakład Bezpieczeństwa Chemicznego / Chemical Safety Department

STRESZCZENIE

Oszacowanie oczekiwanego poziomu ryzyka raka związanego z narażeniem zawodowym na substancje chemiczne jest niezwykle istotne, ponieważ stanowi podstawę właściwej i bezpiecznej organizacji pracy w przedsiębiorstwie, pozwala przełożyć wiedzę pochodzącą z badań naukowych na regulacje prawne, co umożliwia podjęcie odpowiednich działań profilaktycznych i optymalizuje ochronę zdrowia pracowników. W artykule omówiono różne metody szacowania ryzyka występowania nowotworów wynikających z narażenia na substancje rakotwórcze w miejscach pracy. Dokonano analizy, podsumowania i syntezy piśmiennictwa, na podstawie których wybrano 7 metod szacowania ryzyka raka wykorzystujących zarówno cechy lub zmienne używane do opisu danych, tzw. deskryptory, jak i inne techniki modelowania oparte na danych liczbowych, które są mierzone podczas obserwacji, oraz podejścia wykorzystujące sztuczną inteligencję. Decyzja o wyborze tych konkretnych metod wynikała z ich reprezentatywności dla różnych strategii szacowania ryzyka, co umożliwiło ich kompleksową analizę oraz porównanie ich mocnych i słabych stron. Wykazano, że nie ma uniwersalnej, najlepszej metody szacowania ryzyka, a jej wybór zależy głównie od dostępnych danych z badań eksperymentalnych na zwierzętach. Kluczowe znaczenie ma uwzględnienie specyfiki badania, obejmującej gatunek i liczbę zwierząt, drogę podania, czas trwania eksperymentu, częstość występowania spontanicznych nowotworów oraz właściwy wybór rodzaju nowotworu potencjalnie występującego u ludzi, co zapewnia pewność statystyczną. Istnieje potrzeba ciągłego doskonalenia i harmonizacji metod oceny ryzyka oraz uwzględnienia najnowszych badań naukowych, aby efektywnie zarządzać ryzykiem zdrowotnym związanym z ekspozycją na substancje rakotwórcze w miejscu pracy. *Med Pr Work Health Saf.* 2025;76(1):41–55

Słowa kluczowe: narażenie zawodowe, szacowanie ryzyka, substancje rakotwórcze, metody szacowania ryzyka, modelowanie statystyczne, badania eksperymentalne na zwierzętach

ABSTRACT

Assessing the expected level of cancer risk associated with occupational exposure to chemical substances is extremely important, as it forms the basis for the proper and safe organization of work in a company. It allows the translation of scientific research findings into legal regulations, enabling the implementation of appropriate preventive measures and optimizing the protection of workers' health. This article discusses various methods for estimating the risk associated with the occurrence of cancer due to exposure to carcinogenic substances in workplaces. An analysis, summary, and synthesis of the literature were conducted, based on which 7 methods for estimating cancer risk were selected. These methods utilize descriptors (features or variables used to describe data), numerical modeling techniques measured during observations, and approaches based on artificial intelligence. The decision to select these specific methods was driven by their representativeness of different approaches to risk assessment, allowing for a comprehensive analysis and comparison of their strengths and weaknesses. The analysis revealed that there is no universal best method for risk estimation, and the choice largely depends on the data available from experimental animal studies. Key factors include the species and number of animals used in the experiment giving statistical power, the route of administration, the duration of the experiment, the incidence of spontaneous tumors, and the appropriate selection of tumors that might occur in humans. There is a need for continuous improvement and harmonization of risk assessment methods and the incorporation of the latest scientific research to effectively manage health risks associated with exposure to carcinogenic substances in the workplace. *Med Pr Work Health Saf.* 2025;76(1):41–55

Key words: occupational exposure, risk assessment, carcinogens, risk assessment methods, statistical modelling, experimental studies on animals

Autorka do korespondencji / Corresponding author: Małgorzata Kupczewska-Dobecka, Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi, Zakład Bezpieczeństwa Chemicznego, ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8, 91-348 Łódź, e-mail: małgorzata.dobecka@imp.lodz.pl
Nadesłano: 30 lipca 2024, zatwierdzono: 10 grudnia 2024

Finansowanie / Funding: praca sfinansowana przez Ministerstwo Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej oraz w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego / Narodowego Centrum Badań i Rozwoju (nr projektu III. PN.06. Program wieloletni pn. „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy” VI etap, okres realizacji: lata 2023–2025. „Część B: Program realizacji projektów w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych. Opracowanie zaleceń do oceny ryzyka zdrowotnego dla czynników rakotwórczych – wytyczne szacowania ryzyka zdrowotnego dla substancji rakotwórczych wraz z ilościową/jakościową oceną rakotwórczości”, kierownik projektu: prof. dr hab. J. Jurewicz).

WSTĘP

Oszacowanie oczekiwanego poziomu ryzyka raka zawodowego związanego z narażeniem na czynniki chemiczne jest istotne z kilku powodów: pozwala przełożyć wiedzę z badań naukowych na regulacje prawne, co umożliwi podjęcie odpowiednich działań profilaktycznych, stanowi podstawę odpowiedniej ochrony zdrowia pracowników, optymalizuje ją i minimalizuje ryzyko wystąpienia chorób nowotworowych. Umożliwia także pracodawcom i pracownikom zrozumienie zagrożenia związanego z narażeniem na czynniki rakotwórcze. Ta świadomość może prowadzić do promowania zdrowego środowiska pracy.

Rozpoznanie nowotworów zawodowych jest skomplikowanym procesem, ponieważ wymaga znalezienia bezpośredniej zależności przyczynowo-skutkowej pomiędzy substancją, na którą pracownik był narażony podczas pracy, a nowotworem, na który zachorował. Kancerogeny są obecnie kategoryzowane na geno- i niegenotoksyczne.

Kancerogeny genotoksyczne to substancje chemiczne, które wywołują nowotwory poprzez uszkodzenie materiału genetycznego (*deoxyribonucleic acid* – DNA), np. indukując mutacje, co może prowadzić do transformacji komórkowej i ostatecznie do rozwoju nowotworów. Ze względu na ich wpływ na DNA uważa się, że nie istnieje dla nich bezpieczny próg ekspozycji, tj. nawet niewielkie narażenie może potencjalnie prowadzić do negatywnych skutków zdrowotnych. Kancerogeny genotoksyczne są regulowane na podstawie założenia, że stanowią ryzyko nowotworowe u ludzi nawet przy bardzo niskich dawkach.

W przeciwieństwie do nich kancerogeny niegenotoksyczne, które powodują raka poprzez mechanizmy takie jak: cytotoksyczność, zaburzenia proliferacji komórek lub zmiany epigenetyczne czy hormonalne, są uważane za charakteryzujące się bezpiecznym progiem ekspozycji, stąd ich stosowanie jest dozwolone, jeśli poziom narażenia nie przekracza progu działania [1–3].

W przypadku kancerogenów niewykazujących działania genotoksycznego jest możliwe wyznaczenie wartości progowej i wykonanie na jej podstawie odpowiednich obliczeń określających ryzyko rozwoju raka. Wartość progowa służy do opracowania wytycznych dotyczących bezpieczeństwa i ograniczeń ekspozycji na daną substancję, co ma na celu minimalizację ryzyka dla zdrowia [4].

W 2023 r. do najliczniej stwierdzanych zawodowych chorób nowotworowych w Polsce należały: nowotwory płuc (33 przypadki, 54,1%), międzybłoniaki opłucnej (17 przypadków, 27,9%), nowotwory ukła-

du krwiotwórczego (5 przypadków, 0,08%); zgłoszono także nowotwory skóry (2 przypadki, 0,03%), krtani (3 przypadki, 0,05%) i pęcherza moczowego (1 przypadek, 0,2%) [5]. Ze statystyk Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, ich Mieszanki, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym wynika, że w Polsce w latach 2018–2021 zgłaszano corocznie do rejestru 382–444 substancje chemiczne [6]. W 2021 r. liczba zakładów pracy zgłaszających ≥ 1 czynnik rakotwórczy lub mutagenny wyniosła 11 000, a na liście najczęściej zgłaszanych substancji znalazły się m.in. frakcja respirabilna krzemionki krystalicznej, pyły drewna, benzyzna, spaliny silnika Diesla i formaldehyd [6].

Ponieważ całkowita eliminacja substancji rakotwórczych ze środowiska pracy nie jest możliwa, niezwykle istotne działanie stanowi szacowanie ryzyka. Oznacza ono oczekiwaną lub rzeczywistą częstość występowania (prawdopodobieństwo) wybranego, szkodliwego efektu zdrowotnego w warunkach narażenia na czynnik chemiczny lub inny, stanowiący zagrożenie dla zdrowia człowieka. Szacowanie ryzyka zdrowotnego dla substancji rakotwórczych polega na określeniu prawdopodobieństwa zachorowania lub zgonu z powodu choroby nowotworowej w następstwie narażenia zawodowego na ocenianą substancję rakotwórczą. Ryzyko w omawianym kontekście wyraża się jako prawdopodobieństwo wystąpienia dodatkowych przypadków nowotworów w danej populacji pracowników narażonych na wskazaną substancję. Interpretacja ryzyka w odniesieniu do populacji opisuje wzrost liczby przypadków określonych nowotworów w odpowiedzi na zwiększone stężenie danej substancji.

Dla czynników rakotwórczych w Polsce Międzyresortowa Komisja ds. Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy jako akceptowane poziomy ryzyka zawodowego przyjęła przedział 1×10^{-4} – 1×10^{-3} [7]. Oznacza to, że przedstawiciele pracowników, pracodawców i administracji państwa zaakceptowali możliwość wzrostu liczby przypadków wystąpienia 1 nowotworu na 10 000 osób narażonych do 1 nowotworu na 1000 osób narażonych na działanie substancji rakotwórczej w określonym stężeniu [7].

Aby dokładnie ocenić związek między ekspozycją zawodową a ryzykiem zachorowania na nowotwory u ludzi, niezbędne są starannie zaprojektowane badania epidemiologiczne, obejmujące duże grupy osób i różne poziomy ekspozycji, umożliwiające analizę zależności dawka–odpowiedź oraz uwzględnienie potencjalnych czynników zakłócających. W rzeczywistości jest dostęp-

nych niewiele danych z dużych, odpowiednio zaprojektowanych, retrospektywnych badań epidemiologicznych, dlatego szacowanie opiera się na wynikach eksperymentów na zwierzętach uwzględniających takie czynniki jak długość życia, metabolizm badanych zwierząt, występowanie nowotworów spontanicznych czy mechanizm powstawania danego raka. Uzyskane dane przekształca się w reprezentatywne wartości odniesienia dla człowieka, a następnie na podstawie znanych danych przewiduje się wartości zmiennej za pomocą ekstrapolacji liniowej. Ekstrapolacja do niskich stężeń pozwala ocenić ryzyko wystąpienia nowotworów u ludzi przy znacznie niższym, bardziej realistycznym poziomie ekspozycji. Do szacowania ryzyka raka są wykorzystywane dane eksperymentalne, deskryptory dawek i modele matematyczne.

W niniejszej pracy przedstawiono wybrane, najczęściej stosowane metody szacowania ryzyka raka wynikającego z narażenia zawodowego na substancje chemiczne, reprezentatywne dla różnych podejść do oceny ryzyka.

METODY PRZEGLĄDU

Dokonano analizy, podsumowania i syntezy piśmiennictwa dotyczącego szacowania ryzyka raka w narażeniu zawodowym na substancje chemiczne. Szczególną uwagę zwrócono na metody wykorzystujące deskryptory dawek i modele matematyczne umożliwiające szacowanie ryzyka raka w kontekście ludzkiego zdrowia. Podczas analizy dostępnych opracowań w większości wykorzystano internetowe bazy danych, takie jak PubMed, ReaserchGate, Scopus (z wykorzystaniem Scopus AI) i Google Scholar. Przegląd obejmował publikacje w językach polskim i angielskim, co zapewniło szerszy zasięg analizy. Na podstawie przeglądu publikacji wyszczególniono 7 metod szacowania ryzyka raka, które uznano za istotne ze względu na różne czynniki, takie jak obszar czy łatwość zastosowania, częstość wykorzystania w Unii Europejskiej (UE) lub Stanach Zjednoczonych (United States of America – USA) oraz innowacyjne podejście. Łącznie przeanalizowano 100 publikacji z lat 1992–2024, z czego w niniejszej pracy wykorzystano 38 pochodzących z różnych źródeł literaturowych, co pozwoliło na ugruntowanie podstaw teoretycznych i analizę w kontekście różnych metod oceny ryzyka zdrowotnego.

WYNIKI PRZEGLĄDU

Wyniki przeglądu prezentują 7 metod szacowania ryzyka raka na podstawie dostępnych publikacji. Znajdują się wśród nich te wykorzystujące zarówno cechy

lub zmienne używane do opisu danych, tzw. deskryptory, jak i inne techniki modelowania oparte na danych liczbowych, które są mierzone podczas obserwacji, oraz podejścia wykorzystujące sztuczną inteligencję (*artificial intelligence* – AI). Decyzja o wyborze tych konkretnych metod wynikała z ich reprezentatywności dla różnych podejść do szacowania ryzyka, co umożliwiło ich kompleksową analizę oraz porównanie ich mocnych i słabych stron.

Szacowanie ryzyka

przy zastosowaniu deskryptora T25

W 2000 r. zaproponowano metodę ilościowej oceny ryzyka kancerogenów bezprogowych na podstawie deskryptora dawki T25 (*tumor 25*), definiowanej jako dawka przewlekła, która u 25% zwierząt wywoła nowotwory w określonej tkance w standardowym okresie życia gatunku. Obliczenia koryguje się, uwzględniając nowotwory występujące spontanicznie w danej populacji. Metoda ta opiera się na wyprowadzeniu dawki T25, a następnie ocenie ryzyka dla danej dawki narażenia przy zastosowaniu proporcjonalności zapewnionej przez ekstrapolację liniową. W tej metodzie szacowania ryzyka raka T25 przekształca się w deskryptor dawki dla człowieka, zwany HT25 (*human tumor 25*), dzieląc go przez odpowiedni współczynnik skalowania międzygatunkowego na podstawie porównania tempa metabolizmu u człowieka i zwierzęcia. Następnie za pomocą ekstrapolacji liniowej uzyskuje się odpowiednią wartość ryzyka raka u człowieka w ciągu całego życia, dzieląc HT25 przez współczynnik skalujący 0,25.

Zaletą tej metody jest możliwość oszacowania ryzyka bez użycia dodatkowych programów komputerowych, a wyniki są zwykle zgodne z wynikami komputerowych metod ekstrapolacji, takich jak zlinearyzowany model wieloetapowy [8–10]. Zastosowanie deskryptora T25 w obliczaniu ryzyka raka ma jednak pewne wady, m.in. zmienność jakości danych z badań na gryzoniach w zależności od wieku, liczby wybranych grup, dawek i szczegółów dotyczących śmiertelności. Ponadto nie uwzględnia się różnic w podatności na zachorowanie na nowotwory między gatunkami gryzoni.

Równie istotnym problemem w przypadku tej metody jest określenie znaczenia zmian nowotworowych u zwierząt dla rakotwórczości u ludzi. Metoda ta zakłada wybór nowotworu u zwierząt, który z największym prawdopodobieństwem może wystąpić także u człowieka, co ma zasadnicze znaczenie dla oceny potencjalnego zagrożenia dla zdrowia ludzkiego. Wciąż nie opracowano jednak ścisłych wytycznych w tym zakresie, przez

co istnieje ryzyko błędnego wyboru nieistotnego nowotworu, np. na podstawie badań, w których wystąpiły guzy gruczołu Zymbala, czyli narządu, który nie ma odpowiednika w ludzkim organizmie. Innym czynnikiem ograniczającym dokładność tej metody jest jej podstawowe założenie, zgodnie z którym zależność dawka–odpowiedź zachowuje się liniowo, co może nieodpowiednio uwzględniać złożoność interakcji pomiędzy organizmem a substancją kancerogenną.

To podstawowe konserwatywne założenie i nieuwzględnienie innych zmiennych wpływających na kancerogenezę, takich jak czas rozwoju pierwszego guza lub związek między dawką indukującą nowotwór a toksycznością substancji, może prowadzić do niedokładnej oceny ryzyka wystąpienia nowotworu u człowieka. Wymienione czynniki należy uwzględnić przy rozważaniu potencjału rakotwórczego w szacowaniu ryzyka raka. Aby poprawić wiarygodność szacowania tego ryzyka z zastosowaniem deskryptora T25, proponuje się uzupełnienie oceny o ogólny komentarz opisujący istotne czynniki, które mogą wpływać na to ryzyko, np. występowanie nowotworów spontanicznych w badanej populacji zwierząt. Taki komentarz stanowi wskazówkę, czy oszacowane ryzyko może różnić się od rzeczywistego dzięki uwzględnieniu innych aspektów, np. zdrowotnych [11].

Należy też podkreślić, że ryzyko obliczone przy użyciu metody T25 dostarczyło precyzyjnej liczby wyników szacowania ryzyka, podobnych do tych uzyskanych za pomocą metody liniowej wieloetapowej stosowanej wcześniej przez Agencję Ochrony Środowiska (Environmental Protection Agency – EPA) w USA. Podobieństwo wyników nie jest jednoznaczne z walidacją metody T25, ale odzwierciedla ich opieranie się na podobnych podejściach matematycznych [9].

Szacowanie ryzyka przy zastosowaniu dawki tolerancji TD50

Deskryptor TD50 (*tumor dose 50*) jest istotnym parametrem w ocenie ryzyka rakotwórczego substancji chemicznych. Reprezentuje on dzienną dawkę, wyrażaną w mg/kg m.c./dzień, powodującą wystąpienie nowotworów u połowy badanych zwierząt, które przy dawce równej 0 pozostałyby od nich wolne. Wykorzystanie TD50 jest główną metodą określania potencjalnych skutków rakotwórczych substancji, wspierającą ustalanie bezpiecznych poziomów ekspozycji. Należy jednak zaznaczyć, że opieranie szacowań na TD50 może być obciążone pewnymi niepewnościami i zazwyczaj jest stosowane w połączeniu z innymi parametrami oceny ryzyka ra-

kotwórczego. Wartości TD50 są obliczane na podstawie dostępnych danych dotyczących zależności dawka–odpowiedź dla wybranej substancji i odgrywają główną rolę w określaniu progów bezpieczeństwa, poniżej których ryzyko zachorowania na raka jest minimalne.

W Lhasa Carcinogenicity Database (LCDB) zgromadzono wartości TD50 dla znaczącej liczby kancerogenów, co znacznie ułatwia ocenę ryzyka zachorowania na nowotwory [12]. Baza ta zawiera informacje na temat rakotwórczości z różnych źródeł, w tym z literatury naukowej, raportów regulacyjnych i badań przemysłowych, oraz gromadzi dane szczegółowe i zróżnicowane dotyczące swoistych efektów rakotwórczych, mechanizmów działania oraz wyników testów na różnych modelach zwierzęcych. Informacje te pochodzą z różnych lat, w których nie stosowano tożsamyh metod. Wytyczne dotyczące badań rakotwórczości uwzględniają zmiany w regulacjach i wymaganiach na temat badań chemikaliów, odzwierciedlając rozwój nauki i technologii w dziedzinie toksykologii. Może to budzić wątpliwości, czy uzyskane wartości TD50 są odpowiedniej jakości oraz czy zapewniają wiarygodność i użyteczność wyników, a tym samym czy mogą być przydatne do oceny ryzyka. Starsze badania, wykonane przed 1980 r., mogą być mniej wiarygodne ze względu na stosowane przestarzałe metody i narzędzia badawcze.

W związku z tym szczególnie ważne jest staranne rozważenie zastosowania wartości TD50 z takich badań w ocenie ryzyka raka. Deskryptor TD50 odgrywa zasadniczą rolę w ocenie ryzyka rakotwórczego substancji chemicznych, a jego obliczanie i stosowanie ma istotne znaczenie w określaniu bezpiecznych progów narażenia i ocenie potencjalnego ryzyka związanego z ekspozycją na te substancje [13].

Innym ważnym narzędziem w ocenie ryzyka, dostarczającym ujednoliconych danych na temat rakotwórczości chemikaliów z badań na zwierzętach, jest Carcinogenic Potency Database (CPDB), opracowana przez naukowców z Uniwersytetu Kalifornijskiego [14]. Gromadzi ona i systematyzuje dane dotyczące testów rakotwórczości przeprowadzonych na zwierzętach, głównie gryzoniach, w celu oceny potencjału rakotwórczego różnych substancji chemicznych. Dane są w niej ujednolicone i znormalizowane, co ułatwia porównywanie wyników z różnych badań oraz umożliwia ich stosowanie w ocenie ryzyka rakotwórczości. Dzięki wartościom takim jak TD50 naukowcy i organy regulacyjne mogą oceniać potencjał rakotwórczy różnych substancji i podejmować decyzje mające na celu ochronę zdrowia publicznego.

Współczynnik potencjału rakotwórczego

Współczynnik potencjału rakotwórczego (*cancer slope factor* – CSF) to parametr, który jest stosowany podczas ilościowej oceny ryzyka działania rakotwórczego substancji chemicznych. Wyraża się jako liczba dodatkowych przypadków raka, które mogą wystąpić w populacji przy każdym poziomie ekspozycji na daną substancję przez całe życie i zazwyczaj jest wyrażany w jednostce $(\text{mg/kg m.c./dzień})^{-1}$. Jeśli CSF wynosi $1 \times 10^{-4} (\text{mg/kg m.c./dzień})^{-1}$, oznacza to, że na każdą jednostkę dawki dziennej ryzyko zachorowania na raka wzrasta o 0,01%. Współczynnik CSF jest mierzony jako nachylenie prostej wygenerowanej podczas liniowej ekstrapolacji do niskiej dawki na krzywej dawka–odpowieź danego czynnika. Pomnożenie wartości CSF przez ekspozycję człowieka daje szacunkowe nadmiarowe ryzyko raka na całe życie dla narażonej populacji [15].

W 2021 r. Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization) opublikowała zestaw narzędzi do oceny ryzyka dla zdrowia ludzkiego związanych z zagrożeniami chemicznymi. Głównym celem opracowania tego zestawu było dostarczenie użytkownikom wytycznych umożliwiających identyfikację, gromadzenie i wykorzystanie niezbędnych informacji do oceny zagrożeń chemicznych, ekspozycji oraz odpowiednich poziomów ryzyka zdrowotnego w różnych kontekstach jego oceny na poziomie lokalnym i krajowym. Światowa Organizacja Zdrowia zaproponowała wykorzystanie metody współczynnika nachylenia (*slope factor* – SF) do oszacowania ryzyka wystąpienia nowotworów, która opiera się na modelu dawka–odpowieź.

Współczynniki nachylenia mogą służyć jako narzędzie wsparcia decyzji dotyczących zarządzania ryzykiem. Współczynnik CSF zakłada, że ryzyko wzrasta liniowo wraz z dawką, nawet na niskich poziomach. Ryzyko zwiększa się proporcjonalnie, np. podwojenie ekspozycji może prowadzić do podwojenia liczby przewidywanych przypadków w populacji. Dla przykładu, docelowe stężenie substancji chemicznej w wodzie pitnej, które byłoby związane z dodatkowym ryzykiem raka 1 na 100 000 dla substancji chemicznej o ryzyku jednostkowym wynoszącym $5 \times 10^{-5} (\mu\text{g/l})^{-1}$, wynosiłoby 0,2 $\mu\text{g/l}$, podczas gdy docelowe stężenie dla nadmiernego ryzyka 1 na 1 000 000 (1×10^{-6}) wynosiłoby 0,02 $\mu\text{g/l}$ [16]. Wartości CSF są określone i łatwo dostępne dla ok. 150 substancji rakotwórczych [16–19]. Oceny substancji w ramach systemu Integrated Risk Information System (IRIS) tworzonego przez EPA w USA dostarczają wartości CSF dla kancerogenów w wyniku doustnej i inhalacyjnej ekspozycji [16,20].

Konwencjonalne współczynniki nachylenia prostej dawka–odpowieź (dawka – ryzyko raka), oparte na liniowej ekstrapolacji do niskich dawek, niewystarczająco uwzględniają niepewności związane z wyborem modelu dawka–odpowieź, ekstrapolacją międzygatunkową oraz zróżnicowaniem w populacji ludzkiej [21]. Dodatkowo model CSF może znacznie zawyżać ryzyko zachorowania na raka w populacji, zwłaszcza gdy dawka kancerogenna jest bliska 0, co może prowadzić do podejmowania nadmiernych środków ostrożności przez organy regulacyjne lub przemysł [22].

Szacowanie ryzyka przy zastosowaniu modeli BMD

Modelowanie z wykorzystaniem BMD (*benchmark dose*), określane w języku polskim jako model wartości (dawki) wyznaczającej, jest obecnie często stosowanym kluczowym narzędziem w ocenie ryzyka związanego z kancerogenami [2]. Proces ten polega na dopasowaniu elastycznego modelu matematycznego do wybranych danych eksperymentalnych w celu zidentyfikowania dawki wywołującej określoną odpowiedź biologiczną. Dawka wyznaczająca jest rozumiana jako najmniejsza dawka substancji powodująca wyraźne, lecz niskie ryzyko dla zdrowia, które zwykle leży w zakresie 1–10% zmiany określonego działania toksycznego, takiego jak wywołanie nowotworu [23–25]. Definiowany poziom odpowiedzi, określane jako odpowiedź odniesienia (*benchmark response* – BMR), prowadzi do identyfikacji odpowiadającej mu najniższej wartości granicznej [*benchmark dose lower confidence limit* – BMD(L)].

Większość zastosowań tego rodzaju oceny ryzyka opiera się na wartości dolnej granicy 95% przedziału ufności dla BMD, jednak wynikiem modelowania jest też przedział ufności (zwykle 90%) dla szacowanej BMD, przy czym dolna i górna granica przedziału ufności zostaną oznaczone jako BMD(L) i BMD(U) (*benchmark dose upper confidence limit*). Biorąc pod uwagę potrzebę opracowania transparentnej i naukowo uzasadnionej metody oceny ryzyka, już w 2005 r. Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (European Food Safety Authority) przeprowadził ocenę istniejących informacji dotyczących przydatności strategii BMD jako rozwiązania alternatywnego wobec tradycyjnie stosowanego podejścia opartego na wskaźnikach NOAEL (*no observe adverse effects level* – najwyższa dawka lub stężenie substancji, dla którego nie obserwuje się działania niepożądanego) lub LOAEL (*lowest observe adverse effects level* – najniższa dawka lub stężenie substancji, która wywołuje widoczne efekty niepożądane) oraz udzielił wskazówek dotyczących wykorzystania podejścia BMD do analizy danych

dawki–odpowiedź z eksperymentalnych badań na zwierzętach w odniesieniu do swojego obszaru działania [26].

W 2008 r. w Europejskiej Agencji Chemikaliów (European Chemical Agency – ECHA) został powołany Komitet ds. Oceny Ryzyka (Risk Assessment Committee – RAC), którego zadania obejmowały m.in. przeprowadzanie oceny ryzyka wynikającego z narażenia na kancerogeny w środowisku pracy. Podczas sporządzania naukowych opinii dotyczących granicznych wartości ekspozycji zawodowej RAC korzysta z różnych opisanych w publikacji modeli matematycznych do szacowania ryzyka rakotwórczego dla zróżnicowanych poziomów ekspozycji na substancje rakotwórcze, np. TD50, T25 czy BMD.

Bezprogowe czynniki rakotwórcze, dla których UE wprowadziła wiążące wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego (*binding occupational exposure limit values* – BOELV) w latach 2017–2019, ilustrują niektóre strategie stosowane obecnie w UE. Dostępna wiedza pozwala na wyprowadzenie opartych na zdrowiu dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego (*occupational exposure limit* – OEL) dla bezprogowych czynników rakotwórczych i zastosowanie podejścia opartego na ryzyku z liniową ekstrapolacją do niskich dawek. Modelowanie BMD stało się powszechnie uznane za najlepszą praktykę w określaniu punktu wyjścia (*point of departure* – PoD) większości ocen ryzyka. Chociaż ma wiele zalet, takich jak uwzględnienie wszystkich danych eksperymentalnych, spójność w porównywaniu wyników z różnych badań i lepsze uwzględnienie niepewności statystycznych, to z BMD wiążą się także kwestie sporne, zwłaszcza dotyczące sposobu odzwierciedlania danych i niepewności modelowania oraz podejmowania decyzji, które dane lub aspekty modelowania powinny mieć większy lub mniejszy wpływ na końcowy wynik oceny ryzyka.

W tym podejściu istotne jest pełne biologiczne i matematyczne zrozumienie analizy oraz konieczność uwzględnienia dostępnych informacji. Aspekty biologiczne obejmują zrozumienie mechanizmów działania substancji chemicznych na organizm, co może pomóc w przewidywaniu ich potencjalnych skutków zdrowotnych, natomiast aspekt matematyczny polega na wyborze modelu, który najlepiej odzwierciedla rzeczywistość biologiczną, a jednocześnie uwzględnia niepewności związane z danymi.

Modelowanie BMD stanowi koncepcyjnie prostą metodę, w której elastyczny model matematyczny lub grupę modeli dostosowuje się do danych eksperymentalnych, a następnie identyfikuje się dawkę odpowiadającą zdefi-

niowanemu poziomowi odpowiedzi. W praktyce BMD istnieje kilka dodatkowych wyzwań. Konieczne jest zazwyczaj modelowanie więcej niż jednego punktu końcowego, aby zidentyfikować efekt krytyczny, co różni się od podejścia opartego na NOAEL lub LOAEL, gdzie punkty te są zwykle jasno określone. Ocena wielu modeli dla różnych punktów końcowych może sprawić, że proces modelowania staje się bardziej czasochłonny, jednak ulepszenia oprogramowania, takie jak BMDS (Benchmark Dose Software – EPA, Waszyngton, USA) i PROAST [PRObabilistic Assessment of Dose-response Models – Holenderski Instytut Zdrowia Publicznego i Środowiska (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu), Bilthoven, Holandia], umożliwiają skrócenie czasu potrzebnego na analizę [27]. Różnice interpretacyjne mogą również wystąpić przy modelowaniu BMD, jednak opracowywanie wielu wytycznych i prace nad harmonizacją modelowania mają na celu zmniejszenie tych różnic. Istnieją również obszary aktywnej dyskusji dotyczące holistycznego wyboru modeli matematycznych, ograniczeń parametrów modelu oraz podejścia do wyboru ostatecznego modelu i związanej z nim BMD(L) [28].

W praktyce RAC, sporządzając opinie uzasadniające wiążące wartości narażenia zawodowego, często łączy analizę BMD z ekstrapolacją LNT (*linear non-threshold*), np. dla akrylamidu. Z kolei dla arsenu i chromu(VI) zależność dawka–odpowiedź wyprowadzono metodą ekstrapolacji liniowej. Dla butadienu połączono stochastyczny mechanizm genotoksyczności z LNT, a w przypadku hydrazyny zastosowano podejście BMD i T25 [2].

Szacowanie ryzyka przy zastosowaniu liniowego wieloetapowego modelu ekstrapolacji wyników badań prowadzonych na zwierzętach

Model liniowy bezprogowy ekstrapolacji wyników badań prowadzonych na zwierzętach, znany jako LNT model, jest również szeroko stosowany w ocenie ryzyka związanego z ekspozycją na substancje chemiczne. Dla kancerogenów bezprogowych model LNT jest modelem domyślnym. Poziomy narażenia odpowiadające wybranym poziomom nadmiernego ryzyka (np. 1×10^{-3} – 1×10^{-6}) są szacowane, wychodząc od PoD [2]. Model LNT to koncepcja stosowana w ocenie ryzyka, która zakłada, że ryzyko raka zależy liniowo od dawki/stężenia substancji chemicznej, nawet w zakresie bardzo niskich dawek. W ramach tego modelu analizuje się zależność pomiędzy dawką (lub stężeniem) substancji a odpowiedzią biologiczną związaną z ryzykiem wystąpienia nowotworów.

Głównym źródłem informacji wykorzystywanym do dopasowania modelu do danych eksperymentalnych są wyniki badań dwuletnich, całozyciowych na gryzoniach, takich jak szczury lub myszy. Aby uzyskać wiarygodne prognozy dotyczące ryzyka, przeprowadza się standaryzację różnych schematów dawkowania, danych toksykokinetycznych i skalowania międzygatunkowego. Następnie na podstawie tych danych eksperymentalnych dokonuje się ekstrapolacji wyników badań na populację ludzką, a w przypadku narażenia zawodowego na okres 40 lat pracy. Uwzględnia się także inne różnorodne czynniki, takie jak czas trwania narażenia, masę ciała jednostki narażonej, poziom ekspozycji oraz zużycie powietrza w trakcie zmiany roboczej [2].

Wyniki takiego procesu analizy ryzyka są jednak obciążone znaczną niepewnością. Jest to często efekt rozbieżności pomiędzy różnymi źródłami danych i różnic w parametrach modelu, takich jak współczynnik nachylenia dawka–odpowiedź. Dodatkowo niepewność może wynikać z braku pełnej wiedzy na temat wartości niektórych parametrów lub złożoności reakcji biologicznych. W rezultacie, wdrażając ten model do praktyki, istotne jest uwzględnienie tej niepewności i podejmowanie decyzji dotyczących zarządzania ryzykiem w sposób ostrożny, uwzględniając możliwe zakresy wartości wynikające z analizy oraz stosując odpowiednie środki ostrożności w celu ochrony zdrowia publicznego. Dalsze badania naukowe i ulepszanie metodologii analizy ryzyka mogą przyczynić się do zmniejszenia tej niepewności i poprawy wiarygodności prognoz dotyczących zagrożeń związanych z ekspozycją na substancje chemiczne [29].

Margines narażenia

Rozważenie marginesu narażenia (*margin of exposure* – MoE) jest alternatywnym podejściem stosowanym do oceny ryzyka związanego z substancjami genotoksycznymi i rakotwórczymi. Margines ten definiuje się jako stosunek PoD, czyli wskaźnika dawki powodującej nowotwory u zwierząt, do zmierzonej lub oszacowanej ekspozycji ludzi. Siła działania rakotwórczego jest zwykle określana na podstawie dawki odniesienia, takiej jak BMD(L)10 lub T25 uzyskanej z badań rakotwórczości na zwierzętach. Szacowanie ekspozycji często opiera się na scenariuszach przypuszczalnie najgorszego przypadku (*reasonable worst case* – RWC) z uwzględnieniem prawdopodobnych dróg narażenia (doustna, inhalacyjna, przez skórę) podczas przewidywanych zastosowań kancerogenów genotoksycznych. Interpretacja MoE wymaga uwzględnienia niepewności i zmienności, wynika-

jących z różnic wewnątrzgatunkowych i międzygatunkowych [20].

Im niższa wartość MoE, tym wiąże się ona z większym ryzykiem. Wartość MoE wynosząca 10 000 lub więcej, oparta na wartości BMD(L)10 oszacowanej w badaniach na zwierzętach, wskazuje na niski poziom zagrożenia w przypadku substancji genotoksycznych i rakotwórczych. Ta wartość zakłada zastosowanie 2 współczynników bezpieczeństwa o wartości 10, uwzględniających różnice międzygatunkowe oraz zmienność osobniczą u ludzi. Dodatkowo uwzględnia się współczynnik wynoszący 100, który obejmuje niepewności związane z kontrolą cyklu komórkowego, naprawą DNA oraz przebiegiem krzywej dawka–odpowiedź w zakresie poniżej BMD lub poziomu dawki, poniżej którego nie obserwuje się zwiększonej częstości występowania nowotworów.

Wartość MoE wymaga dostosowania w zależności od wybranego punktu odniesienia, ponieważ różne punkty odniesienia mogą odpowiadać różnym częstościom występowania nowotworów. Margines narażenia może być także modyfikowany na podstawie bardziej szczegółowych informacji dotyczących mechanizmu działania danej substancji, np. w przypadku genotoksyczności vs. niegenotoksyczności oraz integracji dostępnych danych w oparciu o analizę dowodów. Różne wartości MoE mogą być również ustalane dla subpopulacji o różnym poziomie narażenia. Podejście oparte na MoE nie dostarcza precyzyjnej wartości ryzyka nowotworowego, ale stanowi praktyczne narzędzie wspomagające ocenę kształtu krzywej dawka–odpowiedź w zakresie niskich dawek [30].

Podejście MoE jest koncepcyjnie podobne do podejścia marginesu bezpieczeństwa (*margin of safety* – MoS), który stosuje się w ocenie ryzyka w przypadku substancji, dla których uznaje się istnienie proggu działania, i jest definiowany jako różnica między dawką progową, mogącą wywołać szkodliwe działanie, a poziomem ekspozycji, uważanym za bezpieczny, np. NOAEL. Proces rozpoczyna się od decyzji, czy rozważana substancja wywołuje nowotwory w odpowiednich badaniach na gryzoniach, czy waga dowodów wskazuje, że wybrana substancja jest substancją genotoksyczną i czy nie ma wystarczających podstaw do ustalenia proggu dawki lub ekspozycji, poniżej których patogenny proces nowotworzenia nie doprowadzi do indukcji nowotworów. Dla każdego badania rakotwórczości danej substancji na zwierzętach obliczana jest maksymalna szacowana wartość prawdopodobieństwa (*maximum likelihood estimation* – MLE) BMD z wykorzystaniem modelu zależności dawka–odpowiedź [23–25]. Wniosek z oceny ryzyka będzie

oparty na MoE obliczonym dla każdej grupy ekspozycji z wszystkich odpowiednich adekwatnych badań i zastosowania podejścia opartego na zasadzie RWC [23]. W zależności od podejść przyjętych przy ustalaniu PoD i szacowania narażenia możliwe jest uzyskanie różnych wartości dla MoE.

Zgodnie z wytycznymi ECHA [8], w dokumentacji rejestracyjnej dla substancji rakotwórczych, konieczne jest określenie pochodnego minimalnego poziomu skutku (*derived minimal effect level* – DMEL). Jego wartość można uzyskać, stosując podejście oparte na MoE. Wartości T25 lub BMD są dzielone przez odpowiednie współczynniki oceny (10 000 dla BMD10 i 25 000 dla T25), aby wyznaczyć DMEL. Chociaż MoE nie odzwierciedla bezpośrednio ryzyka, stanowi narzędzie do priorytetyzacji substancji pod względem dalszych badań lub działań regulacyjnych, a także ułatwia komunikację z opinią publiczną. Wartość DMEL reprezentuje poziom ryzyka 1×10^{-5} (ryzyko zachorowania na raka wynoszące 1 na 100 000 narażonych osób). Chociaż w UE nie wprowadzono przepisów prawnych określających „akceptowalny” poziom ryzyka dla substancji rakotwórczych w społeczeństwie, poziom ryzyka nowotworowego wynoszące 1×10^{-5} i 1×10^{-6} można, odpowiednio, uznać za wskaźnikowe poziomy ryzyka akceptowalnego przy ustalaniu DMEL dla pracowników oraz ogółu społeczeństwa.

Szacowanie z wykorzystaniem AI

Podejścia oparte na uczeniu maszynowym i AI zrewolucjonizowały wiele dyscyplin, w tym toksykologię. Jedną z metod modelowania jest metoda ilościowej zależności struktura–aktywność (*quantitative structure–activity relationship* – QSAR), która opiera się na modelowaniu obliczeniowym i symulacji. Paradygmat QSAR wykorzystuje założenie, że właściwości związku zależą od jego budowy chemicznej. W swojej ostatecznej formie model QSAR jest wyrażony jako matematyczna zależność między strukturą molekularną a badaną właściwością. Model budowany jest na dostępnej wiedzy, tj. na zbiorze związków o znanych strukturach i znanych właściwościach, np. toksycznych czy biologicznych [31]. Podejście QSAR jest szeroko stosowane zarówno w obszarach odkrywania i opracowywania leków, jak i w toksykologii.

Modele te nadają się do stosowania podejścia przekrojowego w toksykologii, tj. do przewidywania bioaktywności nowych substancji chemicznych na podstawie strukturalnie pokrewnych lub podobnych analogów bez przeprowadzania dodatkowych eksperymentów *in vitro* lub *in vivo*. Opracowanie modelu QSAR zazwyczaj

obejmuje 4 główne etapy: zebranie zbioru danych, tj. substancji chemicznych o eksperymentalnie uzyskanych właściwościach fizycznych i/lub biologicznych, kodowanie substancji chemicznych za pomocą deskryptorów molekularnych, tj. cech każdej cząsteczki. Dalej następuje uczenie modelu w celu przewidywania właściwości chemicznych na podstawie ich deskryptorów molekularnych przy użyciu algorytmów matematycznych, od prostej wielokrotnej regresji liniowej po najnowocześniejsze algorytmy uczenia maszynowego. Ostatni etap stanowi ocena wydajności modelu za pomocą walidacji zbiorów danych.

Modele QSAR wykorzystują algorytmy uczenia maszynowego, takie jak maszyny wektorów nośnych, las losowy i sieci neuronowe, wraz z różnorodnymi deskryptorami związków, aby przewidywać aktywność substancji i oceniać potencjalne ryzyko związane z narażeniem na chemikalia [32]. Model QSAR stanowi potężne narzędzie nie tylko w projektowaniu leków, ale także przy szacowaniu zagrożenia wynikającego z narażenia na chemikalia, umożliwiając przewidywanie aktywności biologicznej i właściwości związków chemicznych [33].

Innym modelem jest DeepCarc (*deep learning-based carcinogenicity prediction*), który służy do przewidywania rakotwórczości cząsteczek na poziomie opartym na głębokim uczeniu (*deep learning*). Wykorzystane w nim dane pochodzą z Narodowego Centrum Badań Toksykologicznych (National Center for Toxicological Research) obejmującego 863 związki, z których 561 to substancje rakotwórcze. Model DeepCarc zazwyczaj wykorzystuje różnorodne źródła danych do treningu, w tym: informacje strukturalne o związkach chemicznych, dane z testów biologicznych (klasyfikację rakotwórczości opiera na wynikach dwuletnich badań zarówno na szczurach, jak i myszach), historyczne dane o znanych związkach rakotwórczych. Model wykorzystuje również cechy wyodrębnione ze struktur chemicznych i inne istotne dane do przewidywania rakotwórczości. Biorąc pod uwagę współczynnik korelacji Matthews (Matthews correlation coefficient – MCC), uważany za zrównoważoną miarę korelacji pomiędzy obserwacjami a przewidywaniami w szacowaniu ryzyka, DeepCarc jest traktowany jako model o lepszym dopasowaniu od QSAR [34].

OMÓWIENIE

W niniejszej pracy dokonano analizy narzędzi służących do szacowania ryzyka raka przy narażeniu na substancje chemiczne. Wyniki przeglądu wykazały, że ocena ry-

zyka związana z narażeniem na substancje rakotwórcze w miejscu pracy jest procesem złożonym, który wymaga zastosowania różnorodnych metod i narzędzi. Wybór jednej metody szacowania ryzyka może być trudny ze względu na różne czynniki, takie jak:

- złożoność danych: metody szacowania ryzyka wymagają analizy różnorodnych informacji, takich jak dane eksperymentalne, wyniki badań klinicznych, dane toksykologiczne i epidemiologiczne. Ich zrozumienie oraz interpretacja może być wyzwaniem, zwłaszcza gdy są one niejednoznaczne lub niekompletne;
- niepewność danych: dane wykorzystywane do szacowania ryzyka często są obciążone pewnym stopniem niepewności. Może to obejmować niepewność w wynikach badań, różnice międzygatunkowe i brak pełnego zrozumienia mechanizmów działania substancji chemicznych;
- różnorodność metod: istnieje wiele różnych metod szacowania ryzyka, z których każda ma swoje zalety i ograniczenia. Wybór odpowiedniej metody może zależeć od dostępności danych, rodzaju substancji chemicznej i kontekstu oceny ryzyka;
- interpretacja wyników: otrzymane wyniki mogą być trudne do interpretacji, zwłaszcza gdy pojawiają się sprzeczności między różnymi metodami szacowania ryzyka lub gdy wyniki są obciążone dużą niepewnością.

Decyzje oparte na wynikach szacowania ryzyka mogą mieć istotny wpływ na zdrowie pracownika i regulacje dotyczące substancji chemicznych. Dlatego istnieje konieczność ostrożnego i przemyślanego podejścia do wyboru metody szacowania ryzyka. Może ono opierać się na wielu deskryptorach, takich jak T25, MoE, dawka tolerancji TD50, oraz modelach dawka-odpowiedź, z których każdy ma swoje mocne i słabe strony, które zebrano w tabeli 1. Przeprowadzona analiza wykazała, że modele szacowania ryzyka dla substancji rakotwórczych działających bezprogowo opierają się na podobnych podejściach matematycznych.

Mimo że każda metoda szacowania ryzyka raka ma swoje wady i zalety, to wszystkie mają wspólne słabości i wyzwania. Jednym z głównych problemów jest trudność w wyborze rodzaju nowotworu u zwierząt, który z dużym prawdopodobieństwem może wystąpić również u ludzi. Jakość danych z badań na gryzoniach także jest zmienna, co wpływa na pewność oceny ryzyka. Dodatkowo nieuwzględnienie zmienności wrażliwości między gatunkami i indywidualnych różnic u ludzi może prowadzić do niedoszacowania lub przeszacowania ryzyka. Ponadto często metody szacowania ryzyka nie uwzględ-

niają różnic w mechanizmach działania substancji rakotwórczych. Luki w danych są eliminowane poprzez uproszczenia, założenia i rozumowanie przez analogie. Bardziej szczegółowe modelowanie matematyczne wydaje się nierealistyczne, dopóki mechanizmy – zwłaszcza te aktywowane przez rakotwórcze chemikalia – nie zostaną w pełni poznane. To istotne, ponieważ różne substancje mogą wywoływać nowotwory poprzez różne mechanizmy biologiczne.

Nieprawidłowe dopasowanie mechanizmu działania substancji do odpowiedniego modelu oceny ryzyka może prowadzić do błędnych wniosków dotyczących potencjalnego zagrożenia dla zdrowia. Istotne jest również uwzględnienie danych epidemiologicznych i niepewności związanych z modelowaniem.

W przypadku niektórych genotoksycznych czynników rakotwórczych, dla których dostępne są wystarczające informacje mechanistyczne, można wyciągnąć wnioski, że przy wysokich dawkach, czasami nawet przy PoD, bezpośrednie działanie genotoksyczne substancji bezprogowej jest prawdopodobnie wzmacniane przez efekty progowe, takie jak stan zapalny i śmierć komórek, które powodują dodatkowe, pośrednie uszkodzenie DNA lub niekorzystnie wpływają na jego naprawę. Wielkość dawki może wpływać zarówno na procesy inicjacji, jak i promocji kancerogenezy. Im niższa dawka, tym mniejsze ryzyko, że czynnik rakotwórczy spowoduje przekształcenie komórek nowotworowych w nowotwór złośliwy. W rzeczywistości zdolność wystarczająco dużej pojedynczej dawki czynnika rakotwórczego do indukowania raka w modelu zwierzęcym jest powszechnie opisywana w literaturze, najwyraźniej jednak nie jest to szeroko doceniane.

Według niektórych badaczy, niezależnie od rodzaju mechanizmu działania kancerogenu oraz przyjętego w modelu zwierzęcym schematu dawkowania, narażenie na substancję rakotwórczą w niskich dawkach zawsze prowadzi do występowania progów działania rakotwórczego. Odpowiedź progowa jest najbardziej dominującym i preferowanym elementem wykorzystywanym w modelach toksykologicznych do szacowania bezpiecznych poziomów narażenia na czynniki rakotwórcze. Stwierdzono, że w niektórych przypadkach rozwój nowotworu jest na tyle powolny, że nie pojawia się w ciągu życia zwierzęcia.

Nowatorską wiedzę mechanistyczną uzyskaną w badaniach nad rakiem należy wykorzystać do ulepszenia lub modulowania polityki LNT, gdy jest ona praktykowana w celu oceny ryzyka pojedynczego czynnika rakotwórczego lub grup czynników rakotwórczych [2,35].

Tabela 1. Zestawienie wybranych wad i zalet omawianych metod szacowania poziomu ryzyka raka związanego z narażeniem na rakotwórcze substancje chemiczne na podstawie piśmiennictwa światowego z lat 1997–2024
Table 1. List of selected advantages and disadvantages of the discussed methods for estimating the level of cancer risk associated with exposure to carcinogenic chemical substances based on world literature from 1997–2024

Model	Zalety Advantages	Wady Disadvantages	Piśmiennictwo References
TD25	<ul style="list-style-type: none"> ■ możliwość oszacowania ryzyka bez użycia dodatkowych programów komputerowych / ability to estimate risk without additional software ■ wyniki szacowania są zwykle zgodne z innymi metodami ekstrapolacji / results are consistent with other extrapolation methods 	<ul style="list-style-type: none"> ■ model dawki jednopunktowej / one-point dose model ■ model nie uwzględnia różnej podatności na nowotwory między gatunkami / the model does not account for different cancer susceptibilities between species ■ metoda zakłada liniowość w ekstrapolacji do małych stężeń / the method assumes linearity in extrapolation to low concentrations 	8–10, 23
TD50	<ul style="list-style-type: none"> ■ istnienie Lhasa Carcinogenicity Database (LCD), która dostarcza wartości TD50 dla znaczącej liczby kancerogenów / the existence of the LCD, which provides TD50 values for a significant number of carcinogens ■ zestawienie TD50 w Carcinogenic Potency Database (CPDB), opracowanej przez naukowców z Uniwersytetu Kalifornijskiego / the compilation of TD50 values in the CPDB, developed by scientists at the University of California 	<ul style="list-style-type: none"> ■ obliczanie TD50 może być obarczone niepewnościami / calculating TD50 may have uncertainties ■ zazwyczaj stosowany z innymi parametrami oceny ryzyka rakotwórczego / usually used with other carcinogenic risk assessment parameters ■ bazy danych TD50 gromadzą dane szczegółowe i zróżnicowane, dotyczące swoistych efektów rakotwórczych, mechanizmów działania oraz wyników testów na różnych modelach zwierzęcych – starsze badania mogą być mniej wiarygodne ze względu na stosowane przestarzałe metody i narzędzia badawcze / TD50 databases collect detailed and diverse data on specific carcinogenic effects, mechanisms of action, and test results on various animal models – older studies may be less reliable due to outdated methods and research tools used 	13, 14
Współczynnik potencjału rakotwórczego / Cancer slope factor (CSF)	<ul style="list-style-type: none"> ■ wartości CSF są określone i łatwo dostępne dla większości substancji rakotwórczych / CSF values are provided and readily available for most substances ■ wartości CSF mogą być stosowane do ekstrapolacji dawek dla dodatkowego ryzyka raka i obliczania dawek całkowitych / CSF values can be used for extrapolating doses for additional cancer risk and calculating total doses 	<ul style="list-style-type: none"> ■ w przypadku braku odpowiednich danych dotyczących zależności dawki substancji chemicznej i ryzyka nowotworu metoda CSF może dostarczać szacunków obciążonych dużą niepewnością / when lacking sufficient data on the dose-response relationship, CSF method may provide estimates with high uncertainty ■ model CSF może znacznie zawyżać ryzyko zachorowania na raka w populacji / the CSF model may significantly overestimate the cancer risk in the population ■ CSF zakłada, że ryzyko wzrasta liniowo wraz z dawką, nawet na niskich poziomach / the CSF assumes that risk increases linearly with dose, even at low levels 	15–22
Dawka wyznaczająca / Benchmark dose (BMD)	<ul style="list-style-type: none"> ■ kluczowe narzędzie w ocenie ryzyka związanego z kancerogenami / a key tool in assessing carcinogenic risk ■ możliwe jednocześnie sprawdzenie dopasowania do danych eksperymentalnych wielu modeli BMD, np. ciągłych, dychotomicznych, zagnieżdżonych modeli dychotomicznych, za pomocą oprogramowania komputerowego / simultaneous evaluation of the fit of multiple BMD models to experimental data, such as continuous, dichotomous, and nested dichotomous models, using computer software ■ program komputerowy sugeruje najlepszy model dla zestawu danych / program suggests the best model for the data 	<ul style="list-style-type: none"> ■ wymaga dopasowania modelu do danych eksperymentalnych w celu zidentyfikowania dawki wywołującej odpowiedź biologiczną / requires fitting a mathematical model to experimental data to identify the dose eliciting a specific biological response 	23–28

<p>Model liniowy bezprogowy / / Linear non-threshold (LNT) model</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ model LNT jest modelem domyślnym dla kancerogenów bezprogowych / for non-threshold carcinogens, the LNT model is the default model ■ wyniki procesu analizy ryzyka mogą być obciążone niepewnością wynikającą z różnic w parametrach modelu / the results of the risk analysis process may be subject to uncertainty due to differences in model parameters 	<p>2, 25</p>
<p>Margines narażenia / / Margin of exposure (MoE)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ oblicza stosunek między dawką powodującą nowotwór u zwierząt a poziomem ekspozycji u ludzi / calculates the ratio between the cancer-causing dose in animals and human exposure levels ■ podejście oparte na MoE nie dostarcza precyzyjnej wartości ryzyka nowotworowego, ale stanowi praktyczne narzędzie wspomagające ocenę kształtu krzywej dawka–odpowiedź w zakresie niskich dawek / the MoE-based approach does not provide a precise value for cancer risk, but serves as a practical tool to assist in evaluating the shape of the dose–response curve in the low-dose range ■ ryzyko lub MoE oblicza się na podstawie wszystkich dostępnych wyników badań na zwierzętach, które pozwalają ocenić zależność częstości występowania nowotworów od stężenia/dawki w celu uzyskania oceny „wagi dowodów” potrzebnej do zarządzania ryzykiem / risk or MoE is calculated from all available animal studies that assess the relationship between cancer incidence and concentration or dose to obtain a „weight of evidence” evaluation needed for risk management 	<p>20, 23, 30</p>
<p>Sztuczna inteligencja / / Artificial intelligence (AI)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ metoda ilościowej zależności struktura–aktywność (<i>quantitative structure–activity relationship</i> – QSAR) wykorzystuje AI do przewidywania bioaktywności na podstawie struktury molekularnej / QSAR method uses AI to predict bioactivity based on molecular structure ■ modele QSAR przewidują bioaktywność nowych substancji bez dodatkowych eksperymentów / QSAR models predict bioactivity of new substances without additional experiments 	<p>31–34</p>

Ekstrapolacja na niskie dawki, oparta na liniowej zależności i przedziałach ufności (zakres wartości, w którym z określonym prawdopodobieństwem, zwykle 95%, znajduje się rzeczywista wartość badanego parametru), obliczonych na podstawie danych z badań na zwierzętach, została zaprojektowana po to, by uwzględniać niepewności danych, niepewności związane z wyborem modelu oraz zmienności jego dopasowania. Celem ekstrapolacji jest wybór bezpiecznego szacowania, czyli raczej przeszacowanie, a nie niedoszacowanie rzeczywistego ryzyka raka. Konserwatywne podejście w prognozowaniu ryzyka raka u ludzi polegające na przyjmowaniu ostrożnych założeń, które minimalizują ryzyko niedoszacowania na podstawie danych z badań na zwierzętach opartych na liniowej ekstrapolacji, jest potwierdzane przez analizę rzeczywistych danych z różnych źródeł niepewności związanych z ekstrapolacją ze zwierząt na ludzi. Oprócz tendencji do zachowawczości w prognozowaniu wykazano wysoki stopień ogólnej niepewności w procesie ekstrapolacji międzygatunkowej. Wnioskuje się, że szacunki ryzyka raka u ludzi oparte na danych z badań na zwierzętach mogą niedoszacowywać rzeczywiste ryzyko dziesięciokrotnie lub przeszacowywać je nawet tysiącrotnie [36].

Współczynniki potencjału rakotwórczego, modele dawka–odpowiedź oraz deskryptory stanowią kluczowe narzędzia w procesie oceny ryzyka, pozwalając na zrozumienie wpływu ekspozycji na ryzyko zachorowania na raka. Dla substancji genotoksycznych BMD(L) jest zalecana jako PoD, czyli najniższa dawka, przy której obserwuje się niekorzystny efekt zdrowotny, co umożliwia określenie bezpiecznej dawki dla ludzi. Jeśli nie można ustalić BMD(L), jako PoD może być także stosowany NOAEL/LOAEL, jednak należy zachować ostrożność, aby nie sugerować istnienia progu działania [37]. Obecnie dostępne są 2 podejścia do określania PoD – podejście tradycyjne wykorzystujące poziom, przy którym nie obserwuje się szkodliwych skutków lub najmniejszy zaobserwowany poziom szkodliwych skutków, oraz podejście oparte na BMD [2,8].

Niektóre oczywiste zalety podejścia BMD w porównaniu z tradycyjnym podejściem opartym na NOAEL/LOAEL polegają na tym, że BMD w mniejszym stopniu zależy od danych eksperymentalnych oraz uwzględnia kształt krzywej dawka–odpowiedź i niepewności statystyczne wynikające z jakości danych. Niewielka liczba punktów danych, np. mała liczba zwierząt eksperymentalnych, czy duża zmienność danych zmniejszają moc statystyczną i prawdopodobieństwo wykrycia istotnego efektu. W podejściu tradycyjnym, gdy badanie cha-

rakteryzuje się niską mocą statystyczną, często skutkuje to ustaleniem wyższych wartości LOAEL, co może zaniżać rzeczywisty poziom ryzyka.

W przeciwieństwie do tego metoda BMD, nawet w przypadku analiz o ograniczonej liczbie danych, może prowadzić do oszacowania niższych wartości BMD(L), co lepiej odzwierciedla rzeczywiste ryzyko. Jednakże zastosowanie podejścia opartego na BMD wiąże się z większą złożonością oraz czasochłonnością analizy. Pomimo licznych korzyści wciąż brakuje jednolitego konsensusu w kwestii niektórych aspektów procedury BMD. Warto jednak zauważyć, że modelowanie BMD uznawane jest obecnie za innowacyjne narzędzie w określaniu PoD w ramach oceny ryzyka, co podkreśla jego znaczenie w nowoczesnej toksykologii.

W raporcie technicznym z 2002 r. [23], w którym zebrano i opisano informacje dotyczące wykorzystania deskryptora T25 i metod alternatywnych w regulacyjnej ocenie ryzyka dla kancerogenów bezprogowych w UE, np. metody deskryptorów TD czy metody MoS opartej na stosowaniu standardowych współczynników bezpieczeństwa do zaobserwowanej w eksperymencie wartości NOAEL/LOAEL, podkreślono przejrzystość oraz powtarzalność tych metod w dowolnym momencie bez konieczności przeprowadzania zaawansowanych obliczeń. Prostota obliczenia jest jednak niewielką zaletą, gdy wybór badania i rodzaju nowotworów do użycia jako punktu końcowego wymaga oceny eksperckiej (*scientific judgment*). Ogólnie powinna być preferowana metoda, która wykorzystuje dane ze wszystkich adekwatnych badań na zwierzętach. Używanie dawki obliczonej ze wszystkich danych eksperymentalnych, tzw. dawki punktowej odniesienia, jest rekomendowane w porównaniu z obliczeniem jednopunktowego deskryptora T25, przy użyciu częstotliwości zachorowania na raka tylko przy 1 dawce. Ryzyko lub MoE powinno być obliczane ze wszystkich dostępnych badań na zwierzętach, które pozwalają ocenić zależność częstości nowotworów od stężenia czy dawki w celu uzyskania oceny „wagi dowodów” potrzebnej do zarządzania ryzykiem.

Należy także zwrócić uwagę na próby zastosowania AI w ocenie ryzyka nowotworowego w ostatnich latach. Sztuczna inteligencja umożliwia dokładniejszą analizę danych ze względu na możliwość przetwarzania dużej ilości informacji w krótkim czasie, co pozwala na dokładniejszą analizę i identyfikację danych odniesienia w zbiorach danych dotyczących ryzyka nowotworowego. Może ona także pomagać w przewidywaniu trendów występowania nowotworów i identyfikacji czynników ryzyka, co umożliwi także lepsze pla-

nowanie oraz zarządzanie środkami zapobiegawczymi. Wykorzystanie AI jest jednak obciążone wieloma wadami, co podkreśla potrzebę ostrożności i odpowiedzialności przy jej stosowaniu w ocenie ryzyka nowotworowego. Sztuczna inteligencja może stać się w przyszłości potężnym narzędziem do wspierania procesu podejmowania decyzji w obszarze zarządzania substancjami rakotwórczymi w środowisku pracy, pod warunkiem że jest stosowana w sposób odpowiedzialny i świadomy.

Obecnie w państwach UE stosuje się różne metody szacowania ryzyka wystąpienia nowotworów w miejscu pracy, aby ustalić wartości dopuszczalnego narażenia zawodowego na substancje rakotwórcze. Brak jednolitego podejścia sprawia, że kraje UE przyjmują różne dane jako punkt wyjściowy do oceny ryzyka dla substancji rakotwórczych i mutagennych, co prowadzi do możliwych różnic w określaniu dopuszczalnych stężeń tych substancji [38].

Ustalanie wiążących dopuszczalnych wartości narażenia zawodowego dla substancji rakotwórczych zapewnia wszystkim pracownikom w UE minimalny poziom ochrony, a państwa członkowskie muszą wyznaczyć odpowiednie wiążące wartości nieprzekraczające tych unijnych. Szacowanie wartości wiążących dla kancerogenów często łączy różne rodzaje modelowania do oceny ryzyka, np. analizę BMD z ekstrapolacją LNT lub podejście BMD z T25 [2].

WNIOSKI

Dzisiejszą wiedzę dotyczącą szacowania ryzyka raka trudno ująć w ujednoczonych modelach matematycznych, jak wcześniej zakładano. Dlatego konieczne są dalsze badania nad mechanizmami powstawania nowotworów i ryzykiem związanym z ekspozycją na kancerogeny, szczególnie w niskich dawkach. Zarówno dążenie do ciągłego doskonalenia i harmonizacji metod oceny ryzyka, jak również uwzględnienie najnowszych badań naukowych są niezbędne dla skutecznego zarządzania ryzykiem zdrowotnym związanym z narażeniem na substancje rakotwórcze w miejscu pracy. Przyjęcie podejścia opartego na solidnej naukowej metodologii i ciągle aktualizowanie wiedzy mają fundamentalne znaczenie dla ochrony zdrowia pracowników oraz zapewnienia bezpiecznych warunków pracy.

WKŁAD AUTORÓW

Koncepcja badań: Małgorzata Kupczewska-Dobecka, Joanna Jurewicz

Metodyka badań: Małgorzata Kupczewska-Dobecka, Joanna Jurewicz

Zbieranie materiału: Małgorzata Kupczewska-Dobecka, Anna Nowak

Analiza statystyczna: Małgorzata Kupczewska-Dobecka, Anna Nowak

Interpretacja wyników: Małgorzata Kupczewska-Dobecka, Joanna Jurewicz

Piśmiennictwo: Małgorzata Kupczewska-Dobecka, Anna Nowak

PIŚMIENNICTWO

1. Nohmi T. Thresholds of Genotoxic and Non-Genotoxic Carcinogens. *Toxicol Res.* 2018;34(4):281–290. <https://doi.org/10.5487/TR.2018.34.4.281>.
2. Högberg J, Järnberg J. Approaches for the setting of occupational exposure limits (OELs) for carcinogens. *Crit Rev Toxicol.* 2023;53(3):131–167. <https://doi.org/10.1080/10408444.2023.2218887>.
3. Bolt HM, Huici-Montagud A. Strategy of the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) in the derivation of occupational exposure limits for carcinogens and mutagens. *Arch Toxicol.* 2008;82(1):61–64. <https://doi.org/10.1007/s00204-007-0260-z>.
4. Szymczak W. Ilościowe metody oceny ryzyka raka będącego skutkiem narażenia na substancje chemiczne. *Med Pr Work Health Saf.* 2009;60(3):215–221.
5. Świątkowska B, Hanke W. Choroby zawodowe w Polsce w 2023 roku [Internet]. Łódź: Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera; 2024 [cited 2024 Oct 21]. Available from: https://medycynapracyportal.pl/wp-content/uploads/prawo/choroby_zawodowe/choroby-zawodowe-2023.pdf.
6. Klimecka A, Konieczko K, Szczęsna D, Jurewicz J. Zawodowe kancerogeny i mutageny w Polsce – występowanie i narażenie pracowników w latach 2018–2021 na podstawie danych z centralnego rejestru czynników o działaniu rakotwórczym lub mutagennym. *Med Pr Work Health Saf.* 2023;74(5):399–407. <https://doi.org/10.13075/mp.5893.01459>.
7. Skowroń J, Czerczak S. Zasady ustalania dopuszczalnych poziomów narażenia dla czynników rakotwórczych w środowisku pracy w Polsce i w krajach Unii Europejskiej. *Med Pr Work Health Saf.* 2013;64(4):541–563. <https://doi.org/10.13075/mp.5893.2013.0046>.
8. European Chemicals Agency [Internet]. Helsinki: The Agency; 2012 [cited 2024 Mar 31]. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R. 8: characterisation of dose [concentration] – response for human health. Version: 2.1. Available from: https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r8_en.pdf/e153243a-03f0-44c5-8808-88af66223258.

9. Roberts RA, Crump KS, Lutz WK, Wiegand H, Williams G, Harrison P. Scientific analysis of the proposed uses of the T25 dose descriptor in chemical carcinogen regulation. *Arch Toxicol.* 2001;(75):507–512. <https://doi.org/10.1007/s002040100271>.
10. Dybing E, Sanner T, Roelfzema H, Kroese D, Tennant RW. T25: a simplified carcinogenic potency index: description of the system and study of correlations between carcinogenic potency and species/site specificity and mutagenicity. *Pharmacol Toxicol.* 1997;80(6):272–279. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1997.tb01973.x>.
11. Sanner T, Dybing E, Willems MI, Kroese ED. A simple method for quantitative risk assessment of non-threshold carcinogens based on the dose descriptor T25. *Pharmacol Toxicol.* 2001;88(6):331–41.
12. Thresher A, Gosling JP, Williams R. Generation of TD50 values for carcinogenicity study data. *Toxicol Res.* 2019; 8(5):696–703. <https://doi.org/10.1039/c9tx00118b>.
13. Thomas R, Oliveira AAF, Ponting DJ, Thresher A. Use of the TD50 99 % CI for single dose rodent carcinogenicity studies. *Toxicol Lett.* 2023;390:1–4. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2023.10.015>.
14. Fitzpatrick RB. CPDB: Carcinogenic Potency Database. *Med Ref Serv Q.* 2008;27(3):303–311. <https://doi.org/10.1080/02763860802198895>.
15. Farris FF, Ray SD. Cancer Potency Factor. *Encyc Toxicol.* 2014;3:642–644. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00448-6>.
16. World Health Organization [Internet]. Geneva: The Organization; 2021 [cited 2024 May 9]. World Health Organization human health risk assessment toolkit: chemical hazards, second edition. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/350206/9789240035720-eng.pdf?sequence=1>.
17. Office of Environmental Health Hazard Assessment [Internet]. California: OEHHA Office; 2023 [cited 2024 Oct 22]. Appendix A: Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values. Available from: <https://oehha.ca.gov/media/downloads/crn/appendixa.pdf>.
18. Greco SL, MacIntyre E, Young S, Warden H, Drudge C, Kim JH, et al. An approach to estimating the environmental burden of cancer from known and probable carcinogens: application to Ontario, Canada. *BMC Public Health.* 2020;20:1017. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-08771-w>.
19. Health Canada [Internet]. Ottawa: Government of Canada; 2010 [cited 2025 Jan 13]. Federal contaminated site risk assessment in Canada, part II: Health Canada toxicological values (TRVs) and chemical-specific factors, ver. 2, prepared by Contaminated Sites Division, Safe Environment Directorate. Available from: <https://publications.gc.ca/site/eng/9.694269/publication.html>.
20. European Commission [Internet]. Brussels: Scientific Committees: on Health and Environmental Risks (SCHER), on Consumer Products (SCCP), on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR); 2009 [cited 2024 Oct 22]. Risk assessment methodologies and approaches for genotoxic and carcinogenic substances. Available from: https://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scher/docs/scher_o_113.pdf.
21. Jang S, Shao K, Chiu WA. Beyond the cancer slope factor: Broad application of Bayesian and probabilistic approaches for cancer dose-response assessment. *Environ Int.* 2023;175:107959. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2023.107959>.
22. Li Z. A disease-specific screening-level modeling approach for assessing the cancer risks of pesticide mixtures. *Chemosphere.* 2022;286(2):131811. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.131811>.
23. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals [Internet]. Brussels: ECETOC; 2022 [cited 2024 May 9]. The Use of T25 Estimates and Alternative Methods in the Regulatory Risk Assessment of Non-threshold Carcinogens in the European Union. Technical Report No. 83. Available from: <https://www.ecetoc.org/wp-content/uploads/2014/08/ECETOC-TR-083.pdf>.
24. European Food Safety Authority [Internet]. Parma: EFSA Agency; 2023 [cited 2024 May 9]. Margin of Exposure. Available from: <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/margin-exposure>.
25. European Food Safety Authority [Internet]. Parma: EFSA Agency; 2023 [cited 2024 May 9]. BMD. Available from: <https://www.efsa.europa.eu/pl/glossary/bmd>.
26. European Food Safety Authority [Internet]. Parma: EFSA Agency; 2022 [cited 2024 May 9]. Guidance on the use of the benchmark dose approach in risk assessment. Available from: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2022.7584>.
27. United States Environmental Protection Agency [Internet]. Washington: The Agency; 2023 [cited 2024 May 9]. How-to: Modeling Dichotomous Data in BMDs Online. Available from: <https://www.epa.gov/bmds/how-modeling-dichotomous-data-bmds-online>.
28. Haber LT, Dourson ML, Allen BC, Hertzberg RC, Parker A, Vincent MJ, et al. Benchmark dose (BMD) modeling: current practice, issues, and challenges. *Crit Rev Toxicol.* 2018;48(5):387–415. <https://doi.org/10.1080/10408444.2018.1430121>.
29. Selby PB, Calabrese EJ. How self-interest and deception led to the adoption of the linear non-threshold dose re-

- sponse (LNT) model for cancer risk assessment. *Sci Total Environ.* 2023;10(898):165402. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.165402>.
30. Benford D, Bolger PM, Carthew P, Coulet M, DiNovi M, Leblanc JC, et al. Application of the Margin of Exposure (MOE) approach to substances in food that are genotoxic and carcinogenic. *Food Chem Toxicol.* 2010;48:S2–S24. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2009.11.003>.
31. Lin Z, Chou WC. Machine Learning and Artificial Intelligence in Toxicological Sciences. *Toxicol Sci.* 2022;25:189(1):7–19. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac075>.
32. Serafimova R, Fuat Gatnik M, Worth A. Scientific and Technical Reports: Review of QSAR Models and Software Tools for Predicting Genotoxicity and Carcinogenicity [Internet]. Ispra: Joint Research Centre; 2010 [cited 2024 May 9]. Available from: <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC59068>.
33. Vračko M. Chapter 10 – Mathematical (Structural) Descriptors in QSAR: Applications in Drug Design and Environmental Toxicology. *Adv Math Chem Appl Revis.* 2015;1:222–250. <https://doi.org/10.1016/B978-1-68108-198-4.50010-2>.
34. Li T, Tong W, Roberts R, Liu Z, Thakkar S. DeepCarc: Deep Learning-Powered Carcinogenicity Prediction Using Model-Level Representation. *Front Artif Intell.* 2021;4:757780. <https://doi.org/10.3389/frai.2021.757780>.
35. Calabrese EJ, Priest ND, Kozumbo WJ. Thresholds for carcinogens. *Chem Biol Interact.* 2021;25:341. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109464>.
36. Kodell RL, Gaylor DW. Uncertainty Of Estimates Of Cancer Risks Derived By Extrapolation From High To Low Doses And From Animals To Humans. *Int J Toxicol.* 1997;16(4):449–460. <https://doi.org/10.1080/109158197227062>.
37. Committee on Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment [Internet]. Chilton, Didcot, Oxfordshire: Public Health England; 2014 [cited 2024 May 9]. Defining a Point of Departure and Potency Estimates in Carcinogenic Dose Response. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/carcinogenic-dose-response-defining-a-point-of-departure-and-potency-estimates>.
38. Skowroń J. Substancje rakotwórcze w środowisku pracy w świetle ustawodawstwa polskiego i europejskiego. *Inż Ekol.* 2016;50:71–81. <https://doi.org/10.12912/23920629/65488>.