

**Polyklorete bifenyler (PCBer) og kreft
i et allmennpraksisperspektiv**
Sarah Margaretha Fogth Lindqvist

INNHALDSFORTEGNELSE

Innholdsfortegnelse	1
Innholdsfortegnelse	2
SAMMENDRAG (ABSTRACT)	4
<i>Polychlorinated biphenyls (PCBs) from a General Practice perspective</i>	4
INNLEDNING	4
<i>Problemstilling</i>	4
KASUS DEL 1	4
<i>Historie</i>	5
<i>Kjemiske egenskaper</i>	5
<i>Strukturell betydning av en bifenyl ringstruktur</i>	6
<i>Fysiske egenskaper</i>	6
<i>TEQ og TEF en modell med problemer</i>	7
<i>Hvorfor skaper PCBer debatt og kontrovers?</i>	7
<i>Menneskelige eksponeringsveier</i>	8
METODER	9
<i>Pubmed</i>	9
<i>Internett</i>	9
<i>Internasjonale og nasjonale organisasjoner</i>	9
Internasjonalt:	9
Fra U.S.A.: N.T.P., ATSDR og EPA.....	10
Norge: SFT , Mattilsynet og VKM.....	11
<i>Annen informasjon</i>	11
RESULTATER	11
<i>Pubmed</i>	11
1. Carcinogenic effects of polychlorinated biphenyls (104) av Faroon et al.	11
2. Potential human cancer risks from exposure to PCBs: a tale of two evaluations (93) av Golden et al. ..	12
Comments on "Potential human cancer risks from exposure to PCBs: a tale of two evaluations" (106) av Faroon et al.	12
3. Carcinogenicity of "non-dioxinlike" polychlorinated biphenyls (107) av Knerr og Shrenk.....	12
AMERIKANSKE ETATERS KONKLUSJONER	13
National Toxicology Program- NTP(108).....	13
Agency for Toxic Substances and Disease Registry- ATSDR(109).....	13
Environmental Protection Agency- EPA(36)	13
INTERNASJONALE ETATERS KONKLUSJONER	13
International Agency for Research on Cancer- IARC(110).....	13
Environmental Health Criteria monographs- EHC (14)	13
Concise International Chemical Assessment Documents- CICADs (15)	14
EFSA vurdering av NDL PCBer 2005(113).....	14
NORSKE ETATERS KONKLUSJONER	14
Vitenskapskomiteen for Matsikkerhet- VKM(114).....	14
Statens forurensningstilsyn- SFT(68;115).....	14
Mattilsynet og fisk(3)	15
<i>Typer studier</i>	15

DISKUSJON.....	15
<i>Metode: svakheter og styrker</i>	<i>15</i>
<i>Noen svakheter og styrker med ulik studiedesign.....</i>	<i>15</i>
<i>Diskusjon rundt VKM og Mattilsynet.....</i>	<i>17</i>
<i>Samlet diskusjon av resultater.....</i>	<i>17</i>
<i>Diskusjon rundt risikovurdering: hvem bestemmer og hvordan?</i>	<i>18</i>
<i>Konklusjoner</i>	<i>20</i>
<i>Fremtidsrettet forskning.....</i>	<i>20</i>
<i>Motivasjonen bak forskning</i>	<i>21</i>
<i>kasus Del 2</i>	<i>21</i>
LITTERATURHENVISNINGER	22

SAMMENDRAG (ABSTRACT)

POLYCHLORINATED BIPHENYLS (PCBS) AND CANCER FROM A GENERAL PRACTICE PERSPECTIVE

PCBs are a group of 209 congeners of highly lipophilic persistent organic pollutants. They are a concern because they bioaccumulate in food chains and are excreted in breast milk. The purpose of this article is to explore whether PCBs are carcinogens and if so what risk they pose. To facilitate a clear understanding of a complicated and controversial subject for non-scientists the perspective is that of a general practitioner. A PubMed search for review articles was performed in addition to information found on internet pages of renowned international and national organizations. A total of 12 assessments are discussed. Animal studies are generally assessed as giving strong evidence of hepatocarcinogenesis, and also tumor-promoter abilities. The human evidence is not conclusive but some epidemiological mortality studies and case-control studies found significant increases in hepatobiliary cancer, malignant melanoma and Non-Hodgkins lymphoma. Altogether the evidence indicates that PCBs are human carcinogens. Very few studies explore individual congeners, but some cell and animal research supports both dioxin-like and non-dioxinlike PCBs being carcinogens and tumorpromoters. The risks of PCBs are neither well documented nor understood. The Ah-receptor based model of TEQ/TEF is not scientifically sound enough to be exclusively used in risk assessments. Research in molecular/cell biology is needed to approach a better understanding of mechanisms of cancer. Thus a new model of risk assessment can be developed. Until that time a conservative approach is indicated. Therefore children and women of or under childbearing age should avoid sources rich in PCBs, such as farmed salmon.

INNLEDNING

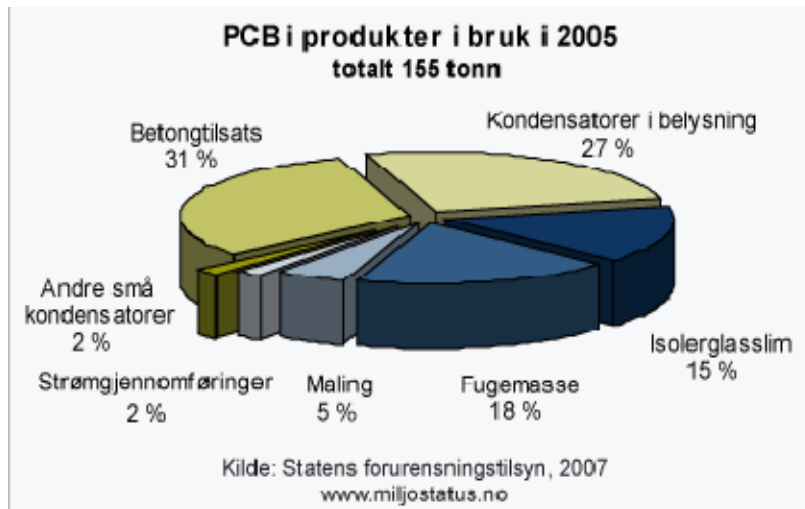
PROBLEMSTILLING

Målet er å gi en bedre forståelse for om PCBer er farlige, og en bakgrunn for å forstå debatten rundt dem. Det er et ladet tema som har vært oppe til debatt i forhold til matsikkerhet internasjonalt i mange år. Debatten ble aktuell Norge i senere tid i forhold til toksiner i laks(1-8). For å kunne avgrense dette til ett håndterlig tema, det ble spørsmålsstillingen: "Er PCBer karsinogene?" For å finne et perspektiv ønsket jeg å se det gjennom øynene til en allmennpraktiker med en "urolog pasient", litt som et PBL kasus. Dagens allmennpraksis skal bruke en evidensbasert, det vil si kunnskapsbasert, metode. Dette perspektivet kan hjelpe å holde en kompleks sak forståelig for ikke-forskere. Samtidig blir man mer pedagogisk, og forhåpentligvis mer tydelig og konsis. Ikke minst er det et poeng å være fengende nok til å få noen vanlige dødelige til å gidde å lese hele det ferdige produktet.

KASUS DEL 1

Du er allmennpraktiker i på "beste vest" i Oslo. Dagens første pasient, Lajla Anker-Chrystie (35), kommer til første svangerskapskontroll. Du merker hun er nervøs, hun sitter urolig på stolen. Du tenker hun kanskje er vant til at ting går fortere, hun er jo tross alt aksjemegler i et stort selskap. Du prøver å utstråle selvtillit. Mot slutten av konsultasjonen pleier du å gå gjennom livsstil og høre om pasienten har noen spørsmål. Før du får kommet gjennom dine vanlige råd om kosthold, trening etc. avbryter hun deg. Hun kommer med en rekke spørsmål angående laks og PCBer, idet hun nettopp har lest en kronikk i

Aftenposten av en professor i patologi ved Rikshospitalet. Hun er meget urolig idet hun har spist laks mange ganger i uken siden hun var liten, selv om hun bråsluttet etter å ha lest kronikken. Hun lurar på om dette kan være skadelig for fosteret, og for henne selv. Hun ønsker å måle PCB nivået sitt og få en risikovurdering. Hun er veltalende og virker ha en høy grad av selvbeherskelse, men på slutten begynner hun å gråte ukontrollert. Du ser at tiden er ute men forsøker å trøste henne og gir henne oppfølgingstime neste uke. Du vet ikke egentlig så fryktelig mye om PCBer, men beslutter deg for å finne ut av det for kvinnens del og ditt eget gode rykte. Hvordan skal du finne ut av det? Og hva sier du neste uke?



HISTORIE

Polyklorerte bifenyler eksisterer ikke i naturen, de må fremstilles kunstig. Man begynte å produsere ulike blandinger tidlig på 1900 tallet. Diverse selskaper gav blandingene egne navn: Aroclor, Pyranol, Pyroclor (USA), Phenochlor, Pyralene (Frankrike), Clopehn, Elaol (Tyskland), Kanechlor, Santotherm (Japan), Fenchlor, Apirolino (Italia), og Sovol (Soviet)(9). De ble sett på som et gjennombrudd fordi de er svært motstandsdyktige mot syrer/baser, temperatur og nedbryting. Derfor ble de mye brukt som olje i diverse produkter: dielektrika, isolatorer i transformatorer og kondensatorer, etter hvert også i hydraulisk væske, kompressorer, pigmenter, lim, maling, kjølesystemer etc. De ble også brukt for å gjøre tekstiler brannsikre og tilsatt pvc rundt elkabler. Gammelt elektrisk utstyr er årsak til pågående PCB forurensning av miljøet. Dagens kilder til PCB er i Norge(4) kondensatorer, lysarmatur, bygningsmaterialer som betongtilsatts (mørtel), isolerglasslim, fugemasse og maling. PCBer ble først forbudt i USA 1977, Norge 1980, UK 1981 og Danmark 1986(4;10-13). De er nå ulovlige i store deler av verden. De regnes som "persistant organic pollutants" (POP) og står på listen over "the dirty dozen"(14).

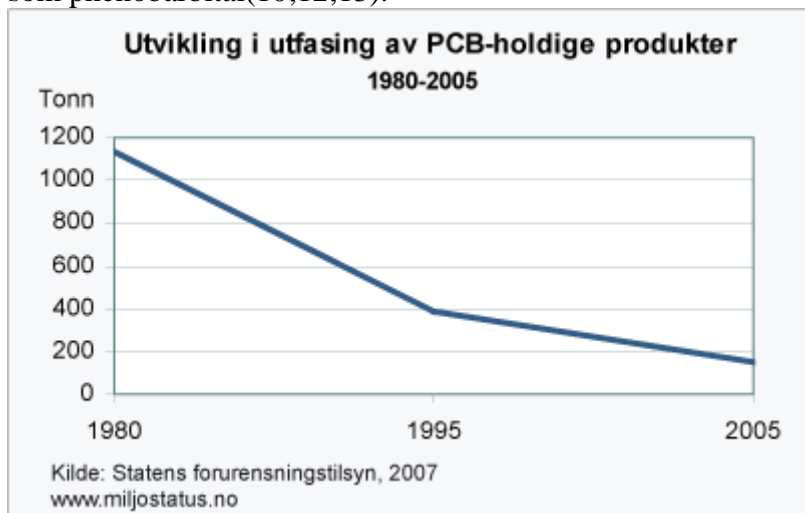
KJEMISKE EGENSKAPER

PCBer er syntetisk klorinerte hydrokarboner, dvs. man har erstattet en eller flere hydrogenatomer med klor. Strukturen er to sammenbundne benzenringer, dvs. 6 karbonatomer i hver ring. Ringene bindes sammen og roterer fritt rundt en karbonbinding. IUPACnavnet baseres på følgende: karbonatomene i binding mellom ringene betegnes 1 og 1', resten får da nr 2-6 og 2'-6'. Det er da plass til totalt 10 hydrogenatomer på molekylet. Ved å klorinere ulike kombinasjoner av atomene 2-6 på hver ring kan man i teorien få 209 ulike PCBer, dvs. kongenerer. Imidlertid er det vanligvis bare ca 130 av dem som forekommer i kommersielle løsninger. Hver løsning inneholder vanligvis 60-90 kongenerer.

Ballschmiter & Zell fant på et annet system for å forenkle benevningen av den enkelte kongener, hvor hver kongener har navn 1-209 etter en tabell over økende antall klorinerte posisjoner(10;12;13).

STRUKTURELL BETYDNING AV EN BIFENYL RINGSTRUKTUR

Alle kongenerer med samme antall klorinerte karbonatomer er homologer. Hver homolog har ulike isomerer, dvs. forskjellig mønstre for plassering av samme antall kloratomer. Man benevner klorinering av 2, 2', 6, og 6' posisjonene para. Klorinering av 3, 3', 5, og 5' posisjonene er meta, mens 4 og 4' er para. Pga. sterkt elektronegativ ladning frastøtes klormolekylene elektrostatiske. I utgangspunktet roterer benzenringene fritt, men pga. kloratomene hindres denne bevegelsen. Hvor på ringen kloratomene plasseres påvirker hvor mye motstand det er mot rotasjonsbevegelsen. Hvis man klorinerer alle ortoposisjonene blir ringenes plan stående 90 grader på hverandre og rotasjon er umulig. De utelukkende ortoklorinerte molekylene kan være polare, dvs. ladede, og dermed mer vannløselige. Meta- og paraklorinerte molekyler er ikke polare og mer fettløselige. Derimot blir ringene stående i samme plan hvis ingen av orthoposisjonene er klorinert, det samme skjer ved noen mono-ortho konfigurasjoner. Dette kalles på engelsk koplanar eller mono-*ortho* koplanar struktur, hvilket ligner på strukturen til dioksin. Det finnes slike plane, flate, dioksinlignende molekyler som tilsynelatende deler en del egenskaper med dioksin. Dette har ført til inndelingen i dioksinlignende (DL) og ikke dioksinlignende (NDL) PCBer. De ikke dioksinlignende molekylene kalles også phenobarbitallignende PCBer idet de antas å ha samme virkemåte som phenobarbital(10;12;13).



FYSISKE EGENSKAPER

Kommersielle blandinger er gulaktige oljer uten smak eller lukt. Selv ved lave temperaturer krystalliserer de ikke, og de har veldig høyt flammepunkt som øker med økende antall kloratomer. De er tyngre enn luft i gassform, og reagerer ikke med luft. De er ekstremt stabile, dvs. inerte, under vanlige forhold, men ved ufullstendig forbrenning dannes andre toksiske forbindelser, blant annet hydrogenklorid og PCDF, polykloreterdiferaner. PCBene med høyest antall kloratomer er også mest resistente mot biologisk nedbrytning. Pga. sin overlegne stabilitet var de også meget populære industrielt. PCBenes stabilitet fører til at destruksjon krever en temperatur på over 1200 grader celsius, og er følgelig dyrt og vanskelig å gjennomføre. Idet det fortsatt finnes mye gammelt PCB-holdig utstyr i omløp blir en del av dette sendt til vanlig søppelforbrenning, som ikke holder høy nok temperatur. Da slippes disse andre toksiske produktene av ufullstendig forbrenning ut. (9;15-18)

TEQ OG TEF EN MODELL MED PROBLEMER

For å kunne sammenligne toksisiteten til dioksin og PCBer internasjonalt behøvde man et system for å vurdere stoffenes virkning(19). Derfor ble man enige om en metode som lager et estimat for den relative styrken av ulike PCBer. Dioksinlignende PCBer og dioksin antas å utøve sine skadeeffekter via binding til cytoplasmatisk Ah-reseptor og videre translokering til nukleus. Der binder reseptoren DNA med "dioxin-responsive elements" som fører til induksjon av visse cytokrom p450 enzymer(CYP1A1 og CYP1A2) og endring av genekspressjon(20). Basert på hvor sterkt dioksinmolekylet binder Ah-reseptor(arylhydrokarbonreseptor) har man laget en modell med "toxic equivalents" for å vurdere risiko(19;20). Ut i fra disse har man igjen gitt andre stoffer en potens, toxic equivalency factors. Dioksin(TCDD) har faktor 1, som er maksimalverdien. Dioksin er et kjent og farlig toksin. Det er akutt giftig, immunotoksisk, teratogen, reproduksjonshemmende, hormonforstyrrende og carginogent(19;21). Ikke-dioksinlignende PCBer har ikke vist utslag ved denne metoden, ergo sier den lite om NDL PCBers toxicitet(14;19;22). Denne metoden var ment å være en midlertidig måte å estimere PCBers styrke inntil man kunne finne en mer egnet modell(19).

Den underliggende hypotesen er at Ah reseptorbinding har et forhold til toksiske manifestasjoner. Mange av skademekansimer har man ingen kunnskap om(19;20). Neuman påpeker flere tvilsomme forhold ved TEQ hypotesen(19). For det første er den relative biotilgjengelighet og farmakokinetikk uavklart og ignorert. For det andre er cytokrom p450 induksjon ikke nødvendigvis relevant for tumor-promotoreffekten av dioksin og dioksinlignende stoffer, selv om den ser ut til å ha sammenheng med TCDD effekter. For det tredje er immunotoksiske mekanismer ikke Ah-reseptormediert. For det fjerde er det ukjent hvorles endringen av genekspressjon kan gi toksiske effekter, dvs. mekanismen bak. Sist er det faktum at homoninteraksjoner, artsforskjeller og individuelle forskjeller er ikke forklart. Konklusjonen er at uten en bedre forståelse er det vitenskapelige grunnlaget for bruk avTEQ og TEF svakt.

HVORFOR SKAPER PCBER DEBATT OG KONTROVERS?

Hovedsakelig skyldes det mangel på kunnskap. Vi vet egentlig veldig lite om de spesifikke kongenerene da det ikke har vært mulig å måle dem nøyaktig før nå. Nesten ingen dyrestudier har analysert de anvendte industrielle blandinger med henhold på hvilke individuelle kongenerer som inngår (22) PCB. Hver "batch" eller produksjonsgruppe av PCB varierer veldig i innhold. I beste fall har forfatterne oppgitt prosenten klor i blandingen. I tillegg er det et problem at mange industrielle blandinger har vært forurenset av dibenzofuraner og andre stoffer, noe man i nyere tid har rensert ut ved bruk i dyrestudier.

Man er også urolig pga. høy biotilgjengelighet og lang halveringstid av stoffene. Halveringstiden har vært målt inntil 12 år for noen kongenerer(20). Kort sagt: i menneskers fettlagre øker konsentrasjonen "hele livet". De er 100% fettløselig. Man vet at opptak via hud er mindre enn mat: mat antas å gi 100% opptak(7;12;13;23;24). Konsentrasjonen i kroppens er større enn konsentrasjonen i miljøet rundt, dvs. det er bioakkumulering. Det er også oppkonsentrering i næringskjeder, bioakkumulasjon, for eksempel hvis et rovdyr, for eksempel en sel spiser fet fisk. Da får selen høyere konsentrasjon enn fisken. Tilsvarende vil oppdrettslaks som fores med urensert fiskeolje fra fet fisk antas å få oppkonsentrert PCB. Og så spiser mennesker den fisken. Hvert ledd i kjeden øker konsentrasjonen av PCB. PCBer har

meget lang halveringstid som er kongeneravhengig, ofte økende med økende klorinering(13). Den kan variere fra måneder til år avhengig av om det er i jord, pattedyr, luft. Det er også stor variasjon art til art. PCBer omfordeles ikke bare via næringskjeder, men også via spredning i luft- og havstrømmer. Av disse er langtransport i luft viktigst, og når luften når de kalde polarområdene kondenseres PCBer der(13). All denne transporten og omfordelingen av kjemisk ulike PCBer forandrer sammensetningen av kongenerblandingen av biologisk tilgjengelig PCB. Det er derfor store forskjeller mellom industrielle blandinger og økobiologisk tilgjengelige blandinger(13;22;23). Blant annet er det økt andel NDL PCB i næringskjeder(13;23). Det er en meget sakte ekskresjon av stoffene fra menneskekroppen. Hovedveiene regnes som brystmelk og galle.

MENNESKELIGE EKSPONERINGSVEIER

Mennesker eksponeres i all hovedsak via matkjeden, og den største kilden til PCBer er sjømat fra havet. Det er et problem at man ofte angir innholdet av PCB i sjømat forskjellig fra matvarer fra landkilder. Dette kan være villedende. Fosteret eksponeres for morens nivå av PCB. Ettersom fosteret er spesielt følsomt og moren muligens avgir en del PCBer til det er dette en bekymring(25-27). Man har vist at eksponering på fosterstadiet er spesielt farlig. Det er også uro for eksponeringen via morsmelk. Konsentrasjonen i morsmelk er høyest de første par månedene etter fødsel av mors første barn(25;28). Da avgir hun en stor andel av sin akkumulerte kroppsbyrde. Man har i Norge målt nivåer av PCBer som er 42 ganger TWI(tolerabelt livslangt inntak) etter EU reglene (14 pg/kg b.w./week)(27). I tillegg anbefales å gi barna tran, som er rensset men det er uvisst i hvilken grad, for hvilke stoffer og hvor mye som er igjen. Fra dette startpunktet samler man på seg PCBer resten av livet, nesten utelukkende via mat, og med lange halveringstider. Komposisjonen av de ulike PCBene i mat er slik at det er en stor andel NDL-PCBer og det er en stor andel i brystmelk, man har regnet ut at brysternærte barn får inntill 100 ganger så mye NDL-PCB daglig som en gjennomsnittelig voksen i EU(29). Overgangen fra mat til morsmelk endrer også komposisjonen av kongenerer(29). Om hvordan disse interreagerer med hverandre og andre kreftfremkallende forhold vet vi lite. Mennesker er på toppen av næringskjeden(siste ledd) og inntar PCBer av en helt annen sammensetning en det som en gang ble produsert av industrien. Man regner med at barn og fostre er enda mer sårbare(7;10;13;23;25;28;30;31). Ved søk ble ingen epidemiologiske studier på barn og kreft funnet. Det var noen på barn og kognitive evner i forhold til PCB konsentrasjon. I Canada vurderte man at amming med brystmelk med PCB oppveier ulempene med å gi flaske(28). Det vil si at man bør ikke unnlate å amme med mindre man har vært utsatt for ekstreme nivåer av PCB. Det finnes noen studier med kognitive tester, barna med høyt nivå PCB hadde nedsatt resultater noen år etter fødsel, men siden forsvant forskjellene(20;25;26;31). Spørsmålet blir: hva hvis de hadde fått frisk brystmelk? Man lurer også på om det øker den senere kreftrisikoen? I tillegg vil det si at 1. barn får overført en stor andel av mors kroppsbyrde(body burden) PCB, har det noe å si videre? Norske barn trantilskudd; en relativt sett høyere dose tran til kroppsvekt en voksne får(7). Dette kommer i tillegg til hva de får i melken. Fiskespisere kommer også dårligere ut av det med høyere enn anbefalt inntak(7;20). Fosterstadiet regnes enda mer sårbart(28;32) og er tilsvarende enda vanskeligere å studere på mennesker. Imidlertid har man sett diverse helseeffekter i dyreforsøk: nevrologiske og kreftrelaterte(10;23).

METODER

PUBMED

For å få et evidensbasert grunnlag ble det hovedsakelig artikkelsøk på PubMed. Formelt lød søket: "Polychlorinated Biphenyls"[Mesh] AND "Carcinogens"[Mesh]" som er det same som "PCBs[MeSH] AND Carcinogens[MeSH]. Tilsammen gav dette 45 **reviewartikler**, totalt antall artikler var 313. Limits var kun engelsk språk og publisert etter 1985, hvilket gav 28 **reviewartikler** og 238 totalt antall artikler. Totalt var 13 av **reviewartiklene** med forannevnte limits tilgjengelige elektronisk via Universitetsbiblioteket.

MeSH definisjonene av søkeordene er som følger:

"Carcinogens: Substances that increase the risk of NEOPLASMS in humans or animals. Both genotoxic chemicals, which affect DNA directly, and nongenotoxic chemicals, which induce neoplasms by other mechanism, are included."

"Polychlorinated Biphenyls: Industrial products consisting of a mixture of chlorinated biphenyl kongeners and isomers. These compounds are highly lipophilic and tend to accumulate in fat stores of animals. Many of these compounds are considered toxic and potential environmental pollutants."

Hvorfor bruke reviews? Dette var for å få bredere, mer generell kunnskap om temaet, og sterkere konsensus enn ved å se på enkeltstudier. Dessuten mangler jeg faglig grunnlag for å selvstendig vurdere et stort antall enkeltstudier på et så kontroversielt tema. Allikevel ønsket jeg å se på noen enkeltstudier og fant disse ved **browsing** på PubMed.

INTERNETT

For å søke som et moderne menneske kunne jeg ikke unngå å surfe litt på internett. Informasjonen er lett tilgjengelig men av varierende kvalitet og ikke alltid objektiv. Men man finner gode pedagogiske forklaringer, bilder og lenker til seriøse sider som for eksempel hjemmesidene til viktige organisasjoner. Ulike søkemotorer ble brukt, for eksempel et søk på Google, "PCBs", gav en link til environmentalchemistry.com som forklarte kjemien på en enkel måte. Slik informasjon ble sjekket opp mot seriøse aktører som for eksempel IARC. Søk på "PCBs" på Wikipedia gav 2 artikler, en norsk og en engelsk. De var et godt utgangspunkt for å finne lenker til mer troverdige sider, og gav samtidig en oversiktlig fremstilling over temaet. I tillegg var sidene gode å bruke til å finne oversettelser fra uvanlige/tekniske engelske termer til norsk. Også Wikipedia må sjekkes med en seriøs side da kontroversielle temaer er utsatt for uriktige endringer. Norske Kvasir ble brukt til å se etter norske meninger om temaet, og gir et bilde av en het debatt. På Aftenpostens søkesider fant jeg en kronikk av professor Huitfeldt.

INTERNASJONALE OG NASJONALE ORGANISASJONER

Internasjonal:

De viktige organisasjonene har alle internettsider. Av internasjonale organisasjoner nevner jeg spesielt ICPC INCHEM. Websiden har som formål å gi tilgang på internasjonalt peer reviewed informasjon om vanlige kjemikalier, spesielt de som regnes som forurensning. Den samordner informasjon fra diverse statlige organisasjoner som har til hensikt å regulere/vurdere bruken av kjemikalier. Siden er et svar på en av de såkalte Intergovernmental Forum on Chemical Safety (IFCS) prioriterte områder: å samordne oppdatert

kvalitetsinformasjon fra diverse internasjonale organisasjoner for å lette tilgjengelighet for offentligheten. Den inkluderer informasjon fra blandt annet CICADs, EHCs, og IARC evalueringer, og mange flere(33). Disse tre har alle laget rapporter om PCBer.

Concise International Chemical Assessment Documents CICADs publiseres av the International Programme on Chemical Safety (IPCS) – et samarbeidsprosjekt mellom World Health Organization (WHO), International Labour Organisation (ILO), og United Nations Environment Programme (UNEP). Disse dokumentene skal være sammendrag av kjemikalier for risikovurdering og er basert på eksisterende regionale, nasjonale, eller EHC dokumenter. De er utsatt for en spesielt nøye peer-review prosess forklart i detalj i begynnelsen av dokumentet(33).

Environmental Health Criteria (EHC) monographs er basert på omfattende søk i internasjonal litteratur for å beskrive eksponering, fysiske og kjemiske egenskaper, kilder i miljøet, metabolisme, langtids og kortids virkninger på dyr (kreftfremkallende/teratogene/mutagene egenskaper), og bedømme risiko for mennesker og virkninger på miljøet.(33)

International Agency for Research on Cancer (IARC) - Summaries and Evaluations. Disse har som hensikt å publisere critical reviews om mulige kreftfremkallende stoffer, samarbeide internasjonalt og påpeke når mer forskning er nødvendig.(33)

European Food Safety Agency (EFSA)

EFSA har et eget ekspertpanel som heter Panel on contaminants in the food chain (CONTAM) som vurderer miljøgifter i matkjeden. De har et fokus på å jobbe uavhengig, åpent og gjennomsiktig for å kunne gi troverdige råd om risiko. Eksterne forskere trekkes også inn. Alle rapporter godkjennes av panelet i plenum.(34)

Fra U.S.A.: N.T.P., ATSDR og EPA.

National Toxicology Program NTP består av tre deler: National Institute of Environmental Health Sciences of the National Institutes of Health (NIEHS/NIH), National Institute for Occupational Safety and Health of the Centers for Disease Control and Prevention (NIOSH/CDC), National Center for Toxicological Research of the Food and Drug Administration (NCTR/FDA). De vurderer toksiske kjemikaliers egenskaper og risiko for mennesker(35).

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) er en del av U.S.A.s Department of Health and Human Services og har som mål "to serve the public by using the best science, taking responsive public health actions, and providing trusted health information to prevent harmful exposures and disease related to toxic substances." (36) Dvs. de vurderer toksiske substanser og forslår handlinger. Etaten er direkte nedsatt fra Kongressen.

En av Environmental Protection Agency's mange oppgaver er å forske med den hensikt å "assess environmental conditions and to identify, understand, and solve current and future environmental problems; integrate the work of scientific partners such as nations, private sector organizations, academia and other agencies; and provide leadership in addressing emerging environmental issues and in advancing the science and technology of risk assessment and risk management."(37) Dvs. forskning på og lederskap i miljøsaker.

Norge: SFT , Mattilsynet og VKM

I Norge har vi internettsiden "Miljøstatus i Norge" som "er utviklet av miljødirektoratene på oppdrag av Miljøverndepartementet. Statens forurensningstilsyn (SFT) er ansvarlig redaktør." Her er det en informasjonsside om PCB. Det er også en egen handlingsplan mot PCB. SFT er en del av Miljøverndepartementet og skal "arbeide for at forureining, skadelege produkt og avfall ikke skal føre til helseskade, gå ut over trivselen eller skade naturen si evne til produksjon og sjølvfornyning."(4;38;39) Helseskadelige kjemikalier er en av de viktigste prioriteringsområdene. I tillegg omtales PCBer i en rapport om sjømat fra Vitenskapskomiteen for mattrygghet på oppdrag fra Mattilsynet(7). Rapporten skal gjøre en totalvurdering av fisk og sjømat og vurdere fordeler og ulemper av fisk i kostholdet. Mattilsynet selv har sider om forurensning i fisk, "Mattilsynet og fisk"(3).

ANNEN INFORMASJON

Veileders anbefalte artikler gav bakgrunnskunnskap om molekylær biologi og noen artikler fra labben(14;20;21;40-45), samt en forklaring av det pågående forskningsprosjektet om laks og PCBer, " Toxicological Mechanisms of Non-Dioksinlike Persistent Organic Pollutants: Tools for Risk Evaluation"(14;21;40-47). Lærebøker ble lite brukt men gav noe innsikt i cellebiologien bak.

RESULTATER

Det var tretten studier inkludert fra søket i PubMed(19;20;22;28;32;48-56). Ikke alle av dem har oversikt over mange studier. Noen av dem omhandler diverse andre aspekter som: TEF, kun brystkreft spesifikt, risikovurdering spesifikt, molekylærbiologiske mekanismer, og miljøeksponering. Tre av dem inneholdt grundige vurderinger av en lang rekke studier, Knerr, Golden og Faroon. Knerr er den eneste som vurderer ikke-dioksinlignende PCBer. Nedenfor følger en sammenfatning av konklusjoner fra de mest relevante reviewartiklene ang. kunnskap om kreft. I tillegg oppsummeres informasjonen fra store organisasjoner. En av artiklene, av Faroon, er også en publisert rapport fra ATSDR.

PUBMED

1. Carcinogenic effects of polychlorinated biphenyls (49) av Faroon et al.

Artikkelen er utarbeidet av ATSDR. Menneskestudier viser noe sammenheng mellom PCB eksponering og kreft i lever, galleveier, GI traktus, og hud. En rapport fra Yusho uhellet ser ut til å støtte leverkreftassosiasjonen. Det er ikke holdepunkter for relasjon til kreft i andre organer. Det er noen studier som har vist assosiasjoner til Non-Hodgkins lymfom, men det er ikke bevist.

PCBer i dyrestudier viser at de er klare tumor-promotorer og at alle industrielle PCB blandinger kan gi kreft hos dyr. Det nevnes at koplanar/DL PCB synes å være de mest effektive, men at strukturelt forskjellige PCBer også gir kreft. Konklusjonen: Det finnes noe bevis som tyder på at PCBer er karsinogener i menneskestudier. Noen av studiene viser betydningsfulle assosiasjoner til kreft. Det bedømmes som "conclusive evidence" at industrielle PCB blandinger er dyrekarsinogener som gir lever og tyroideakreft.

2. Potential human cancer risks from exposure to PCBs: a tale of two evaluations (51) av Golden et al.

Slår hardt tilbake mot Faroon(49), mener det at to ulike vurderinger gjort med 1 års mellomrom gir ATSDR et troverdighetsproblem p.g.a. en lite gjennomsluktig prosess. Har som hensikt å følge weight-of-evidence kravene for vurdering av tilgjengelig forskning fastsatt av EPA. Legger stor vekt på epidemiologisk langtids oppfølgingsstudie av GE kohort gjort av Kimbrough. Setter fokus på menneskestudier, og mener det ville vist seg i menneskestudier hvis det var kreftfremkallende. Legger vekt på at studier av arbeidseksponeerte med lang oppfølgningstid ikke viser økt mortalitet. Mener at Bradford-Hill kriteriene ikke oppfylles. Bradford-Hill kriteriene skal sørge for en objektiv vurdering av kausalitet.. De er som følger: Strength of association, consistency of association, temporally correct association, dose-response relationship, specificity of association, biological plausibility

Konklusjonen: Vurderer at det ikke er bevis for at PCBer er karsinogener i mennesker. Mener det mest plausible er at ved menneskelige eksponeringsnivåer er PCBer ikke en kreftfare. Legger hovedvekten på arbeidseksponeringsstudiene, som retrospektive kohortstudier av mortalitet.

Comments on "Potential human cancer risks from exposure to PCBs: a tale of two evaluations" (50) av Faroon et al.

Forsvar av 1. Kaster tvil over Goldens(51) konklusjon, blant annet at Golden har et snevert perspektiv, overvurderer en selektiv gruppe menneskestudier og ser bort i fra dyrestudier. Forsvarer og forklarer de mange kvalitetssikringsrundene og offentlige diskusjonsrunder rundt dokumentet fra ATSDR. Det antydes at Golden bevisst har feiltolket ATSDRS utviklingsprosess til 2 ulike vurderinger istedenfor revisjon av en tidligere utgave. Det presiseres at det aldri var ment å være en weight-of-evidence vurdering i det hele tatt men heller en kritisk gjennomgang av relevante studier for å presentere til NTP, IARC, og EPA, som allerede har vurdert at PCBer er mulige eller sannsynlige human carcinogens. Konklusjonen: Goldens troverdighet trekkes i tvil: det antydes han er kjøpt av GE/ACC.

3. Carcinogenicity of "non-dioxinlike" polychlorinated biphenyls (22) av Knerr og Shrenk

Studien fikk støtte fra EFSA, European Food Safety Authority. Ikke dioksinlignende PCBer gjennomgås på en meget grundig måte. Sammenfatning av mye tilgjengelig informasjon fra dyrestudier. Svakheter og styrker påpekes vedrørende kunnskap om NDL PCB. Det påpekes at det er et behov for studier som sammenligner bioakkumulerte og industrielle PCB blandinger. I de fleste genotoksiske studier var både PCB blandinger og individuelle kongenerer inaktive, hvilket tyder på at de er tumor promotorer/indirekte karsinogener. Dyrestudier med kommersielle blandinger egner seg neppe som basis for risikovurdering for mennesker. Epidemiologiske studier har vist sammenheng med kreft i lever, galleveier, GI traktus, melanom, hjerne, og Non-Hodgkins lymfom. Konklusjonen: Dyrestudier viser at PCBer er tumorpromotorer(spesielt leverkreft) og vanligvis er DL kongenerer sterkere karsinogener enn NDL kongenerer. Konklusjonen: En svak karsinogen effekt av visse NDL kongenerer kan ikke utelukkes. Epidemiologiske studier viser

assosiasjoner til visse typer kreft men alle var eksponert for diverse blandinger av PCBer og ingen fullstendige data er tilgjengelige om den relative andelen NDL PCB.

AMERIKANSKE ETATERS KONKLUSJONER

National Toxicology Program- NTP(24)

Deler inn karsinogener i A. known to be Human Carcinogens og B. Reasonably Anticipated to be Human Carcinogens, og PCBer havner i kategori B. Dette baseres på tilstrekkelig bevis for karsinogen aktivitet i eksperimentelle dyrestudier. Det nevnes assosiasjoner med leverkreft. Det er også en tumorpromotor. Det blir vurdert at det er inadekvat bevis for karsinogen effekt hos mennesker men noe tyder på assosiasjon med kreft som melanom, lymfom, leukemi, og i GI traktus.

Agency for Toxic Substances and Disease Registry- ATSDR(57)

ATSDR har i en uavhengig vurdering med offentlig kunngjøring, peer review og paneldebatt konkludert med at det er sterke bevis for at PCBer er toksiske. Det er "suggestive evidence" for at de er kreftfremkallende i menneskestudier blant annet i lever, galleveier, GI traktus og hud(melanom). Det er "unequivocal evidence", dvs. endelige bevis for lever kreftfremkallende effekt i dyrestudier. Den store mengden sterke bevis i dyrestudiene styrker mistanken om karsinogen effekt hos mennesker.

Environmental Protection Agency- EPA(23)

EPA understreker effekten av bioakkumulering og at det er de farligste, mest kreftfremkallende kongenerene som oppkonsentreres i næringskjeder. Derfor er det naturlig å anta at eksponering via mat er mer skadelig enn eksponering av industriarbeidere. EPA har etter en utredning konkludert med at PCBer er "probable human carcinogens" og påpeker at det er mange etater som har kommet til samme konklusjon.

INTERNASJONALE ETATERS KONKLUSJONER

International Agency for Research on Cancer- IARC(58)

Bedømmer PCBer som gruppe 2A: probably carcinogenic to humans. Skalaen går fra 1 til 4 som følger: 1 is carcinogenic to humans, 2A probably carcinogenic to humans, 2B possibly carcinogenic to humans, 3 not classifiable as to its carcinogenicity to humans, 4 probably not carcinogenic to humans. I Monografene konkluderes det at det finnes bevis eksperimentelt for en karsinogen effekt på gnagere. Det er behov for mer forskning. Epidemiologisk data tyder på at det er kreftfremkallende for mennesker. Inntil videre bør de ansees å være kreftfremkallende.(13;58)

Environmental Health Criteria monographs- EHC (12)

Basert på dyrestudier antar man en karsinogen effekt. Ut i fra Yusho uhellet og epidemiologiske studier antar man at det er kreftfremkallende hos mennesker, spesielt leverkreft. Men pga. svakheter med de epidemiologiske studiene(få dødsfall, ikke doserespons forhold, og eksponering til annen forurensning) trekkes ingen endelige konklusjoner.

Concise International Chemical Assessment Documents- CICADs (13)

Går igjennom 50 epidemiologiske studier av eksponering for PCB og kreft, og baserer seg på ATSDRs vurdering(49). Konkluderer med en økt mortalitet fra kreft, spesielt i GI, lever, hematologiske, og melanom men påpeker svakhetene i epidemiologiske studier.

EFSA vurdering av NDL PCBer 2005(29)

Det er en vurdering av forekomsten og farligheten av ikke-dioksinlignende PCBer, NDL-PCB i for og mat. Man henviser til at de dioksinlignende PCBene vurderes i et dokument om dioksin. Det sees ingen sammenheng mellom konsentrasjonen av NDL-PCBer og konsentrasjonen av dioksin eller DL-PCBer i mat med mindre man på forhånd kjenner en spesifikk kontaminasjonskilde. Det beskrives store forskjeller i kongenersammensetning ikke bare mellom tekniske blandinger og biologisk tilgjengelig PCBer, men også mellom animalsk og vegetabilsk føde. Generelt ser man at barn eksponeres for 2.5 ganger så mye NDL-PCB som voksne, når man måler body burden. 90% av eksponeringen skjer via mat. Brysternærte barn er i en høyinntaksgruppe som eksponeres for 100 ganger så høye nivåer som voksne. Man har ikke funnet noe peer-reviewed forskning om individuelle PCBer er kreftfremkallende. Det antas at PCBer ikke er mutagene men kan gi strukturelle DNAforandringer via ROS- reactive oxygen species. Det antas at DL-PCB står for hoveddelen av de karsinogene effekter som er vist for tekniske blandinger. Konklusjonen er at man ikke kan foreslå grenseverdier for PCBer idet kunnskapsgrunnlaget er for tynt. Det er derimot indisier som tyder på subtile nevrobiologiske skadevirkninger av betydning ved nivåer kun litt over gjennomsnittseksponeringen. Deler av befolkningen i Europa eksponeres for betydelig høyere nivåer og for å beskytte dem bør man forsøke å redusere nivåene av PCBer i miljøet.

NORSKE ETATERS KONKLUSJONER

Vitenskapskomiteen for Matsikkerhet- VKM(7)

VKM beskriver PCBer som bioakkumulerende, biomagnifiserende og muligens farlige på flere områder, blant annet som karsinogener. Farligheten vurderes hovedsakelig ut ifra eksponering: basert på et gjennomsnittelig norsk kosthold i forhold til tolerabelt ukentlig inntak for dioksin og dioksinlignende PCBer under ett. Grensene brukt er fastsatt basert på TEQ/TEF modeller. Faren av alle giftstoffer i sjømat settes opp mot positive effekter og det konkluderes med at man bør anbefale befolkningen å spise mer fisk. Det nevnes spesielle risikogrupper men at hensynet til dem viker mot hensynet for at befolkningen som helhet vil ha helsegevinst av å innta mer omega tre fettsyrer. Det påpekes at det er mulig å minke innholdet av PCB ved å rense fiskefor, dvs. fiskemel og fiskeolje, eller ved å bruke mindre forurensede forkilder. Konklusjon: PCBer og dioksin er farlige, men kun hvis man overskrider TWI, og det gjør man ikke i et gjennomsnittelig norsk kosthold.

Statens forurensningstilsyn- SFT(4;39)

Lister PCBer i diverse fjorder som et problem. Har en handlingsplan mot PCB. De skriver at barn og unges er mer utsatt for skadevirkningene fordi kroppen ikke er ferdigutviklet. De nevner og at barn får i seg mer forurensning per vekt.

Mattilsynet og fisk(3)

Mattilsynet anbefaler at man skal spise mer fisk og refererer til VKM. De fleste grupper vil ha flere fordeler enn ulemper av å spise mer fisk. Mattilsynet advarer ikke mot å spise norsk oppdrettsfisk. De sier at gravide bør være forsiktige og at de er bekymret for PCBinntak over tid og unge jenter. Mattilsynets råd er å spise mer fisk. ”-Vi er glad for at folk er bevisst på problemet med miljøgifter, men samtidig er det beste rådet vi kan gi til hoveddelen av befolkningen nettopp å spise mer fisk og sjømat, sier Systad.”

TYPER STUDIER

Her er en kort oversikt over de ulike typene vitenskapelige studier mht kreft og PCBer som alle vurderingene baserer seg på:

- Menneskestudier
 - epidemiologiske
 - ◆ arbeidseksposering:
 - ◆ bakgrunnseksposering
 - ◆ risikogruppe, eks fiskere, fiskespisere
 - ◆ ulykker, YuCheng, Yusho
 - case-control
 - ◆ PCB konsentrasjoner og kreft
 - prospektive
 - retrospektive
- Dyrestudier
 - eksperimentelle
- Cellestudier
 - in vitro eksponering
 - ◆ kreftlinjer
 - ◆ ferske celler
 - in vivo eksponering
 - TEQ målinger

DISKUSJON

METODE: SVAKHETER OG STYRKER

En svakhet var at pubmed resultatene var for få, kun 3 virkelig gode omfattende vurderinger av foreliggende studier. De resterende 9 artiklene var mindre omfattende men gav en del forståelse av snevrere temaer. En annen svakhet alle de mange studiene som refereres der ikke inkluderes direkte i denne oppgaven. En styrke er at det ble brukt mange ulike kilder, ikke utelukkende PubMed søk. Dette styrker oppgaven betraktelig i forhold til overnevnte svakheter. Inkluderer man div. seriøse etater er det 9 omfattende vurderinger av PCBer i tillegg til de 3 gode artiklene fra PubMed er det 12 store analyser som er laget. Det å søke på internett gir også mye forståelse og gode grafiske fremstillinger.

NOEN SVAKHETER OG STYRKER MED ULIK STUDIEDESIGN

- ❖ Menneskestudier: Alle eksponeres for andre stoffer i tillegg.

- Epidemiologiske: retrospektive mortalitetsstudier: Alle disse har svakheten at de kun måler hvem som er døde, de kontrollerer ikke helsen til folk. Man sjekker for eksempel ikke leveren for prekanserøse lesjoner. Dette betyr at latenstiden bør være veldig lang.
 - Arbeidseksponering: Det varierer sterkt hvor lang tid de har jobbet, hvilken eksponering de har, hvilken vei de eksponeres (luft, hud) og det er sjelden klart hvilke nivåer de eksponeres for. Det måles ikke individuelt hvor mye PCBer den enkelte er eksponert for, i tillegg kommer eksponering for mange andre kjemikalier, for eksempel klorinerte dibenzofuraner. Veldig lang latens fanges ikke opp og healthy-worker effekten gjør seg gjeldende når alle typer kreft er lavere enn forventet. Industrielle blandinger har veldig forskjellige kongenersammensetning fra forurenset mat.
 - Bakgrunnseksponering: Denne er store grupper eksponert for, man må derfor vurdere opp mot en annen geografisk gruppe som kontroll. Kontrollgruppen er også eksponert og det finnes mange confoundere.
 - Risikogruppe: Dette er f. eks. fiskere og fiskespisere. Disse studiene kan finne relevante sammenhenger. Eksempelvis har man studert fiskespisere fra Great Lakes området i USA og fra sjømenn i Sverige. Uheldigvis er det noen gang confoundere som andre kostholds/sosioøkonomiske forhold.
 - Uhell, Yusho (Japan 1968) og Yu-Cheng (Taiwan 1979). Disse ulykkene med PCB forurenset risolje eksponerte store grupper for PCBer, men også for andre stoffer, som furaner.
- Case-control: Man måler PCB nivå i ulike kroppsvev hos friske og setter det opp mot kreftpasienters nivåer. Ganske små aldersforskjeller kan forklare ulike PCB bodyburdens. Styrken er at PCB blandingens sammensetning reflekterer befolkningens eksponering via mat og miljø.
 - Tverrsnitt: analyse for PCB nivå ved diagnose. Ofte er kreftpasienter i en katabol tilstand, noe som postuleres å kunne gi oppkonsentrering av PCB.
 - Prospektive: analyse for PCB nivå før diagnose. Sterkere enn overnevnte i utforming men har ofte for få deltagere til å bli tatt som bevis.
- Dyrestudier
 - Eksperimentelle: involverer eksponering via hud, luft, eller fôr. Ofte brukes industrielle blandinger, noen ganger enkeltkongenerer. Ulike studier er sjelden direkte sammenlignbare. Det er veldig varierende tidsperspektiv og ofte for kort sett i forhold til rotnenes livsløp. Blandingene av PCBer har ikke samme biotilgjengelighet som i næringskjeder. Det er også sett forskjeller mellom forskjellige rottestammer. Rottene lever i utgangspunktet et unaturlig liv og utsettes ikke for andre miljøpåvirkninger som er kreftfremmende. Det stemmer ikke med menneskers eksponering.
 - Tumorpromotorstudier er en undergruppe eksperimenter der rottene forbehandles med et karsinogen hvor man ser etter økt antall kreft ved tilleggseksponering for PCB.
- Cellestudier har den fordel at man kan finne den eksakte mekanismen for kreft. Man vet ikke ennå nok om normale celler til å kunne forklare unormale hendelser. Det er et fag i utvikling hvor mange små steg til slutt kan bli en forklaring.
 - In vitro eksponering inkluderer også tumorpromotorstudier.
 - Udødelige cellelinjer er "udødelige" så de lever lenge. Men de er allerede en slags kreft og derfor er det vanskelig å si hva som er hva, man mangler en helt normal kontroll.

- Ferske celler er normale celler, men ulempen er at de dør ganske fort. De er gode til å se etter interne fysiologiske celledesignaleringsystemer. Et problem er at endepunktene er ikke kreft, man må definere andre indikatorer.
- In vivo eksponering er når man eksponerer dyrene først(også mulig med tumorpromotor) og henter ut celler for så å studere ferske celler.
- TEQ målinger er omtalt tidligere. De er basert på Ah reseptor hypotesen og sier lite eller ingenting om NDL PCB.

DISKUSJON RUNDT VKM OG MATTILSYNET

VKM (7) ser ut til å anerkjenne de mulige skadelige effektene av PCBer, men kun i et snevert perspektiv: for visse risikogrupper. PCBer omtales i konklusjonen sammen med dioksin, og dette kan oppleves som uryddig. Det er dioksinlignende PCBer som omtales. NDL PCBer, som utgjør hoveddelen av eksponering via mat(larsen) nevnes i begynnelsen av rapporten. Det fastslås at det ikke har vært mulig å sette en grense for tolerabelt inntak og ei heller å bevise helseskadelige effekter av NDL PCB. Senere i vurderingen utelates NDL PCBer. Det opereres med TWI, en kunstig grense som forutsettes en Ah reseptormediert mekanisme for kreftutvikling, dvs. utløst av DL PCB og dioksin. Det at man setter en grense kan gi inntrykket av at grensen er sikker. I realiteten er det ingen som vet hva som er sikkert. Denne grensen har også blitt senket av ulike organisasjoner gjennom årenes løp. Heller ikke det er det vitenskapelig bevis for. Risiko fra oppdrettlaks vurderes som større enn annen fisk. Fare vurderes ut i fra norsk kosthold, noe som kan synes som en god ide. Imidlertid er det flere svakheter ved dette. Blant annet er ett måltid fisk per uke definert som "høyt konsum". Totalinntaket er også avhengig av hvilket estimat for gjennomsnittelig konsentrasjon av PCB i laks man benytter seg av. Det er ikke tatt høyde for eventuelt inntak av tran og annen sjømat i tillegg til laksen.

Det nevnes at en stor andel av barn som undergruppe overstiger grensene i et kosthold uten fisk fordi de spiser mer mat i forhold til kroppsvekt. Hvis man da legger på tran og oppdrettlaks i tillegg øker dette belastningen betydelig. Imidlertid påpekes det i rapporten at barn vokser og da blir konsentrasjonen i kroppen utvannet etter hvert. Det impliseres at det er konsentrasjonen i kroppen som avgjør effekten. Derfor er det angivelig ikke så farlig for barn å overskride anbefalt dose. Det nevnes også at kvinner i fertil alder bør ikke spise for mye fisk, men siden de gjennomsnittelig spiser lite fisk kan man godt råde befolkningen generelt til å spise to måltider fisk i uken. Denne vurderingen synes å være basert på to svakheter. 1) at unge kvinner ikke vil lytte til rådene fra myndighetene. 2) at unge kvinner spiser så lite fisk uansett, noe som ikke gjelder alle unge kvinner.

Hovedproblemet med denne rapporten er at man vurderer faren ut i fra gjennomsnittet istedenfor ut i fra risikogrupper. Alle har ikke et gjennomsnittskosthold.

SAMLET DISKUSJON AV RESULTATER

De eneste som ikke mener PCBer er sannsynlige karsinogener er Golden et al.(51). Mattilsynet(3) anerkjenner de dioksinlignende PCBenes toksiske effekter men vurderer risikoen for nordmenn som begrenset. Både Golden et al. og Mattilsynet har troverdighetsproblemer. Det har ikke de andre internasjonale org. som IARC etc. VKM(7) anerkjenner både manglende kunnskap om NDL PCBer og at fisk er hovedeksponeringsveien for alle PCBer. De beskriver hvordan man ved å rense fiskefor for 75% PCB kan redusere inntaket av PCBer i hele befolkningen 25%. Likevel vurderes viktigheten av omega 3 som

større en PCBrisikoen. Dette reflekteres i Mattilsynets anbefalinger. Det kan stilles spørsmål om dette kun dreier seg om penger, da det vil øke forutgiftene til oppdrettslaks hvis man må rense foret(2;6). Alt sett under ett tyder kunnskapen på at PCBer er kreftfremkallende i tillegg til andre toksiske virkninger. Alle risikovurderinger svekkes av et svært mangelfullt vitenskapelig grunnlag, spesielt i forhold til virkningsmekanismer. Inntil den kunnskapen utbedres bør man følge føre-var prinsippet og unngå unødvendig eksponering. Dette gjelder spesielt de mest sårbare gruppene, barn og fostre, og derfor også alle kvinner som ikke er ferdig med å få barn, dvs. før og under fertil alder. **KONKLUSJON:** Det virker som om overvekten av bevis styrker påstanden at PCBer sannsynligvis er karsinogene., muligens påvirker også fosterutvikling, adferd, etc. Det er ukjent hvor farlige de er. Videre forskning på cellulære mekanismer er nødvendig.

DISKUSJON RUNDT RISIKOVURDERING: HVEM BESTEMMER OG HVORDAN?

Det er mange ulike og motstridende interesser i en risikovurdering. Det kan for eksempel være individuelle forskere som har sin agenda å fremme. Internasjonale organisasjoner har sine egne perspektiv på hva som er viktig i en global sammenheng. Nasjonale etater kan ha ulike hensyn å ta i ulike nasjoner. Politikk er en viktig faktor både for bevilgninger til andre interessenter og for å sette eller unngå fokus på problemet. Industrien som produserte og delvis fortsatt bruker PCB holdige materialer har sine interesser i forhold til årsak, erstatning, opprydning, etc. Også industrier som blir berørt i andreledd, for eksempel turist, fiske, rensaneanlegg berøres. Media spiller en viktig rolle i dagens samfunn, både for å sette fokus, unngå fokus, og kanskje også jobbe for og mot andre interessenter. Media kan også være et forum for individuelle mennesker, men individuelle mennesker er ikke lenger like avhengige av media for å få oppmerksomhet. Med internettsider, chattesider, og open-source sider som Wikipedia kan de likevel skaffe oppmerksomhet rundt en sak. Visse miljøorganisasjoner skaffer oppmerksomhet via viral markedsføring som YouTube. Ikke minst kan engasjerte individer forsøke å påvirke alle de andre interessentene, og individer inviteres til å komme med kommentarer i utarbeidelsen av mange internasjonale dokumenter, for eksempel CICADS. Summa summarum er det ikke utelukkende objektive kriterier som påvirker en risikovurdering. Man bør vurdere såkalte vitenskapelige konklusjoner ut i fra hvem som har produsert rapporten, hvilke informasjonskilder de har brukt, og hvilke interessenter som kan ha påvirket rapporten. Av forskjellen på Golden(51) og Faroons(49;50) vurderinger av samme sak kan man se at hvilken del av bevisene man vektlegger er essensielt for konklusjonen. Selv om alle inkluderte studier var vitenskapelig korrekt utført er ikke en kritisk vurdering av dem nødvendigvis objektiv.

Terskelverdier: En vesentlig forskjell mellom vurderinger er om man har en terskelverdi eller ikke. EPA er den eneste aktøren som ikke mener det finnes holdepunkter for å bruke en terskel. Alle andre instanser går ut i fra at det finnes et trygt nivå av forurensning for tolerabelt inntak. Det vil si, hvis man antar at PCBer ikke er mutagene men kun påvirker cellulære signaler, kan man anta en terskel. Men EPA mener at siden PCBer kan være mutagene indirekte via for eksempel ROS, dvs. oksidativ skade på DNA må man bruke en modell med lineær regresjon, dvs. det er alltid en risiko uansett hvor lavt nivå av PCB. Dette er et poeng som ikke er åpenbart og tydelig når man ikke kjenner temaet, men det er en vesentlig forskjell i tankegang. Hvis EPA har rett vil det bli nødvendig å endre risikovurderingen av miljøgifter i mat og spesielt sjømat. I stedet for dagens grense som gir et "trygt inntak" ville man måtte forsøke å minimalisere forekomsten og eksponering mest mulig. En annen viktig del av risikovurdering er vektleggingen av NDL-PCBer. Studier tyder på at DL-PCBer kan vurderes ut i fra toksiske ekvivalenter og summeres til en total

sammen med dioksin. Denne modellen virker ikke gyldig for DL-PCBer. Man kan kvantitere dioksinlignende PCBer og ignorere resten, slik som mange evalueringer gjør. Imidlertid finnes det holdepunkter for at NDL-PCBer kan være carcinogene i sin egen rett, og at de interreagerer med andre PCBer og miljøgifter. Virkningene kan være kumulative eller potenserende, det vet vi svært lite om. I tillegg kommer de nevrobiologiske og hormonelle virkningene. Også EFSA ser ut til å støtte de potensielle farene og behovet for mer kunnskap om NDL-PCBer.

Hvordan vurderer man risiko: Hensyn man må ta i en risikovurdering er spesielt i forhold til eksponering: eksponeringsvei (hud, luft, mat), mengde, tid(daglig, ukentlig, total tid), alder ved eksponering (foster, barn, voksen, eldre, hele livsløpet), kjønn, kongenerblanding(industriell, biotilgjengelig, forandringer i næringskjeder).

Det er en del kriterier som brukes i risikovurdering. Bradford-Hill kriteriene skal sørge for en objektiv vurdering av kausalitet.. De er som følger: Strength of association, consistency of association, temporally correct association, dose-response relationship, specificity of association, biological plausibility(51;53). Imidlertid kan man argumentere at de ikke egner seg spesielt godt til å påvise sammenhenger mellom eksponering og sjeldne sykdommer. De egner seg bedre til å påvise for eksempel røyking som årsak til lungekreft. Det må også nevnes at for multifaktorielle, interagerende, tumor promoterende, ikke-additive karsinogener som PCBer muligens er, kan man ikke vektlegge epidemiologiske studier.

Weight of evidence er en måte å vurdere og å veie opp mot hverandre all tilgjengelig informasjon og se om de kollektivt følger kriteriene for kausalitet, i.e. Bradford-Hill kriteriene. Det finnes ulike måter å gjøre det på. Golden(51) forsøker å bruke denne metoden til å vurdere PCBer. Imidlertid kan det nevnes at det skal en del til før weight of evidence fullt og helt beviser en sammenheng. Det at en sammenheng ikke bevises ved denne metoden betyr ikke at den motbevises. Det er også avhengig av hvilke studier man fokuserer på. Det finnes retningslinjer for hvorles man foretar seg slike vurderinger, for eksempel har EPA utarbeidet noen, de forklares i Golden(51). I resten av vurderingene ses ikke weight of evidence kravet på som absolutt, dvs. man sier ikke at det er bevist at PCBer er farlige/kreftfremkallende, men man antar at det er sannsynlig og at det vil bli vist.

Føre-var prinsippet skal sørge for at man forsøker å unngå uheldig eksponering før heller enn etter, for da er det gjerne for sent. Dette er et viktig prinsipp i så å si alle de store organisasjonenes vurderinger, men hvor viktig varierer. Det kan synes å være mindre viktig i for eksempel VKM og Mattilsynet, selv om de også tenker noe slikt. I de 3 store vurderes det ved at 2 påpeker et behov for videre forskning. Det gjør ikke Golden et al.

Transparency, gjennomsiktighet, og bias er spørsmål som påvirker troverdigheten til risikovurderingen. Det kan være en etat for eksempel Mattilsynets forhold til oppdrettsindustrien. Det har vært en rekke kritiske artikler i media og anklager om bias og uetiske vurderinger(1;2;5;6). Hentet fra Mattilsynets egne sider(3) ser man at det er en tilgrunnliggende konflikt i oppgavene, både kontroll av og fremming av fiskeriindustrien. Mattilsynet skal sørge for trygg mat for mennesker og miljøet. Samtidig skal de fremme ”verdiskaping av sjømatområdet” Nærmere bestemt ”Ved internasjonal handel med fisk og fiskeprodukt, skal Mattilsynet ivareta nasjonale plikter og interesser.” Individuelle forskere blir også anklaget for bias. For eksempel ble Golden indirekte kritisert av ATSDR(50) for å være inhabil pga. sitt forhold til the General Electric Company/ American Chemistry Council (GE/ACC).

Unødvendig uro og økt mortalitet? Noen hevder at risikovurderingen i seg selv kan være mer skadelig enn selve stoffet for eksempel Shields(53). Han påpeker også en del av kriteriene som skal til og mener hvis man følger dem er PCBer ikke farlig. Dette er Per Fugelli tankegangen: det er farligere å stresse på grunn av en risiko enn å være utsatt for den.

KONKLUSJONER

Er det mulig å trekke noen konklusjoner? Er det vitenskapelig enighet om PCBer er karsinogener? Er det enighet om hvor farlige de er?

Det er ikke enstemmig opplest og vedtatt at PCBer er kreftfremkallende i mennesker, dvs. "human carcinogens". Temaet er ladet og varierer sterkt mellom industriens synspunkter og miljøforkjemperes synspunkter. Det er også vitenskapelig uenighet, for eksempel mellom Golden og Knerr. Derimot er det relativ enighet blant store nasjonale og internasjonale organer at PCBer sannsynligvis er og antas å bli klassifisert som "human carcinogens". I forhold til dyr er det en relativ enighet at PCBer er kreftfremkallende. Det er hovedsakelig ulike meninger om betydningen av dyrestudier versus menneskestudier som avgjør konklusjonen. Gjennomgående er det liten interesse for NDLC-PCBer og deres betydning for kreftutvikling og risiko. Det er få reviews som i det hele tatt nevner denne inndelingen, hvis det nevnes er hovedfokuset på dioksinlignende PCBer. Hvis det ikke nevnes omtales gjerne alle PCBer under ett, eller det bare antas at det er den dioksinlignende effekten som er farlig. Et hederlig unntak er Knerr og Schrenk(22). Det gjøres noe forskning på molekylærbiologisk nivå. Denne er imidlertid ikke i stand til å komme med en helhetlig forklaringsmodell ennå, kun små steg om gangen. Ut i fra disse stegene kan man postulere diverse teorier, men de er ikke endelig bevist. Det virker nødvendig å forlate TEQ/TEF modellen for risikovurdering men det er tvilsomt om det lar seg gjøre før andre alternativer er på plass.

FREMTIDSRETTET FORSKNING

Hva skjer videre? Man kan tenke seg å gjøre nye epidemiologiske studier, helst da prospektive studier som mor-barn undersøkelsen i Norge. Da vil man kanskje få muligheten til å følge opp en hel generasjon. Imidlertid vil studiene måtte antas å vare ekstremt lenge og inkludere veldig mange hvis man skal kunne oppdage kreftsammenhenger. En mulighet er å teste biobanker og nedfrosne prøvematerialer fra mange år siden etter hvert som teknologien for måling av PCBnivåer utvikler seg(54). Da vil man kunne koble disse resultatene til for eksempel kreftutvikling i samme kohort. Kognitive effekter kan kanskje være lettere å fange opp, spesielt med nye tester og bruk av nye radiologiske teknikker som fMRI. Imidlertid vil dette også være dyrt og ressurskrevende. Det er neppe praktisk å gjennomføre i stor skala. Et alternativ er å finne nye biomarkører(54) for PCB nivå og eventuelt tidlige celleforandringer. Hvis prøvene er sikre, lette å gjennomføre og ikke altfor dyre, kan man kanskje gjøre gjennombrudd epidemiologisk. Et annet viktig område er å finne alternativer til TEF. Det er foreløpig ingen andre modeller for risikovurdering, øyensynlig grunnet manglende kunnskap om NDLC-PCBers virkning. Man trenger mer kunnskap om NDLC-PCBers molekylærbiologiske virkningsmekanismer før man kan finne en ny modell(19).

Grunnforskning er det området man mangler mest kunnskap på. Økt forskning på cellulære mekanismer vil kunne gi innsikt ikke bare i PCBers toksiske egenskaper men også i steg for steg kreftutvikling. Det er muligens den eneste måten å endelig vise karsinogenese for PCBer. Det er også enklere å gjennomføre, og sannsynligvis billigere enn epidemiologiske studier. Man slipper også å ta hensyn til like mange confoundere. Dessuten vil resultatene ha

en verdi utenfor seg selv fordi de kan kaste lys over cellulære mekanismer i fysiologiske og patologiske celler. Et eksempel er den typen forskning som gjøres på Universitet i Oslo(14). Ikke minst er forskning på genenes rolle for sårbarhet viktig for å forklare interindividuelle forskjeller i kreftutvikling(54).

Fremtidens epidemiologiske forskning ser ut til å ligge nærmere et nylig publisert studie fra juni 2007 om Non-Hodgkins Lymfom og PCB konsentrasjoner i blod(59). PCBers lange halveringstid tillater at man kan måle konsentrasjonen i blod, korrigert for lipidkonsentrasjonen, som indikasjon på kumulativ eksponering for PCBer. Tre tidligere studier har antydnet en sammenheng, men det var visse svakheter. Dette studiet derimot har benyttet 3 ulike biobanker av blodprøver avgitt flere tiår siden og knyttet dem opp mot kreftdiagnoser. En av biobankene er fra den norske Janus undersøkelsen som inneholdt 87600 norske menn og kvinner. Blodprøvene ble knyttet opp mot kreftregisteret og analysert for individuelle PCBer. Hvert NHL case fikk en lignende kontroll geografisk/aldersmessig. Man fant assosiasjoner mellom visse PCBer og NHL i alle biobankene, men sterkest var de i Norge. DDT var inkludert i analysen og gir en lett til moderat konfounding. Dette studiet er for nytt til å dukke opp i tidligere omtalte evalueringer/reviews, men virker meget sterkere enn de fleste tidligere epidemiologiske studiene. Eksponeringen er hovedsakelig via mat, prøvene ble tatt i god tid før diagnosen stilles, og utvalgene reflektere en mest mulig normal befolkning. Det er selvfølgelig fortsatt konfoundere, men de mest åpenbare har ikke vist påvirkning.

MOTIVASJONEN BAK FORSKNING

Man må også se på hvorfor man skal fortsette å forske på PCB. Hva bør egentlig spørsmålet være? Skal man se på risikoeffekter av forurensning versus positive effekter av mat? Eller skal man se på risikoeffekter av forurenset mat versus ikke forurenset mat? Det er et poeng når man leser studier som konkluderer med at amming med forurenset brystmelk er bedre enn å gi barnet flaske. Man bør kanskje heller spørre om det er forskjeller mellom barn som ammes med ren brystmelk og de som får forurenset brystmelk. Mye det samme gjelder VKM rapporten om sjømat. Der har man satt forurensning i laks opp mot det spise omega 3. Det virkelig spørsmålet blir om det er økt helsegevinst tilknyttet det å spise ren laks istedenfor forurenset laks. Det er praktisk å akseptere at det er en viss forurensning i miljøer, morsmelk, fisk, men dette bør ikke brukes til å forsøke å nedvurdere viktigheten av å unngå PCBer uansett. Som rapporten påpeker er det mulig å senke nivåene i laks. Det er også mulig å få omega tre fettsyrer fra andre kilder.

KASUS DEL 2

Det første du gjorde var selvfølgelig å søke på Google. Da det gav litt blandede resultater kom du på at du burde sjekke Wikipedia, og følte deg litt dum for å ikke ha gjort det med en gang. Deretter finner du noen fine linker til internasjonale sider, og så kommer du på å se etter norske retningslinjer. Siden pasienten var så velutdannet velger du å søke på PubMed også. Ikke alle treffene er like relevante, men du skummer gjennom noen artikler. Du finner faktisk et veldig passende studie fra Canada om amming og PCBer(28).

Det du sier til pasienten er "Først og fremst: ikke mist nattesøvn over dette. Verdens forurensningsnivå er uansett ikke noe du kan endre på. Det er mistanke om at PCBer kan bidra til kreftutvikling men vi vet altfor lite om det. Det du har inntatt av PCBer samles i

kroppen fra flere år tilbake og er for sent å endre på. Vi kan ikke måle dine nivåer av PCBer nå, det er dyrt, unødvendig og gir feil svar fordi du er gravid(25). Det er uansett ikke mulig å bruke statistiske beregninger på enkeltindivider. Det er ikke mistanke om at du vil få et misdannet barn. Det finnes noen studier som tyder på en viss forskjell i utvikling mellom barn med høye PCB nivåer. Det er snakk om noen poeng i IQ, og forskjellene har blitt borte etterhvert (26;31). Det er også mulig at eksponering over lang tid kan gi kreft. Det er snakk om gjennom mange år. Nå som du er gravid er det ingenting du kan gjøre med den eksponeringen du har vært utsatt for. Men jeg kan anbefale å ikke spise oppdrettslaks eller annen fet fisk videre, og å unngå dette i dine barns kosthold.. Dermed kan du redusere ytterligere eksponering for deg selv og dine barn. Slik kan du redusere eksponeringen i fosterlivet/ammning for dine fremtidige barnebarn. Det finnes alternative kilder til omega 3, for eksempel linfrøolje. Du trenger ikke vær urolig for å amme, en vurdering gjort av canadiske forskere er at i alt utenom de mest ekstreme nivåer av PCB er det bedre for barnet å amme enn å få flaske. Men du kan vurdere å ikke gi barnet tran, men erstatte det med vitamin D dråper og en alternativ kilde til omega 3.”

Etter dette roer pasienten seg betydelig. Hun får i tillegg en kopi av den canadiske studien. Dere avtaler noe tettere oppfølging enn normal, blant annet tidlig ultralyd på indikasjon mors uro. Noen uker senere er hun betydelig roligere. Hun sier det hjalp å ha noen som kunne filtrere all informasjonen som finnes på internett.

LITTERATURHENVISNINGER

Reference List

- (1) Huitfeldt HS. Er det trygt å spise laks? www aftenposten no 2005 March 11 [cited 2006];Available from: URL: <http://www.aftenposten.no/meninger/kronikker/article991701.ece>
- (2) Hustad J. Ludvigsen bagatelliserer kreftfarlig laks. www klassekampen no 2005 March 1 [cited 2007];Available from: URL: http://www.klassekampen.no/kk/index.php/news/home/artical_categories/nyheter/2005/march/ludvigsen_bagatelliserer_kreftfarlig_laks
- (3) Mattilsynet. Mattilsynet og fisk. www mattilsynet no 2007 [cited 2007];Available from: URL: <http://www.mattilsynet.no/fisk>
- (4) Statens Forurensningstilsyn. PCB. www miljostatus no 2007 February 8 [cited 2007];Available from: URL: http://www.miljostatus.no/templates/PageWithRightListing_2885.aspx
- (5) Stein Ove Korneliussen. Norske forskere gambler med folks helse. www abcnyheter no 2006 June 22 [cited 2007];Available from: URL: <http://www.abcnyheter.no/node/33495>
- (6) Synne Ekrem. Blander helse og næringsinteresser. www dagsavisen no 2006 January 6 [cited 2007];Available from: URL: <http://www.dagsavisen.no/innenriks/article265939.ece>

- (7) Vitenskapskomiteen for mattrygghet (VKM), Alexander J, Frøyland L, Hemre G, Jacobsen BK, Lund E, et al. Et helhetssyn på fisk og annen sjømat i norsk kosthold. 2006 Feb 14.
- (8) Wikipedia. Polyklorerte bifenyler. no wikipedia org 2007 September 13 [cited 2007]; Available from: URL: http://no.wikipedia.org/wiki/Polyklorerte_bifenyler
- (9) CICAD, World Health Organization, Faroon OM, Keith LS, Smith-Simon C, Rosa C. Concise International Chemical Assessment Document 55 Polychlorinated biphenyls : Human health aspects. 2003.
- (10) CICAD, World Health Organization, Faroon OM, Keith LS, Smith-Simon C, Rosa C. Concise International Chemical Assessment Document 55 Polychlorinated biphenyls : Human health aspects. 2003.
- (11) Wikipedia. Polychlorinated biphenyl. wikipedia org 2007 [cited 2007]; Available from: URL: http://en.wikipedia.org/wiki/Polychlorinated_biphenyl
- (12) World Health Organization, Dobson S, van Esch GJ. Polychlorinated Biphenyls and Terphenyls. -- 2nd ed. 1993.
- (13) World Health Organization, Faroon OM, Keith LS, Smith-Simon C, Rosa C. Concise International Chemical Assessment Document 55 Polychlorinated biphenyls : Human health aspects. 2003.
- (14) Laboratory for Toxicopathology University of Oslo. Toxicological Mechanisms of Non-Dioxinlike Persistent Organic Pollutants: Tools for Risk Evaluation. 1-1-2006. 2006.
Ref Type: Unpublished Work
- (15) World Health Organization, Dobson S, van Esch GJ. Polychlorinated Biphenyls and Terphenyls. -- 2nd ed. 1993.
- (16) IARC. Polychlorinated Biphenyls and Polybrominated Biphenyls. 1998. Report No.: 18.
- (17) Barbalace RC. The Chemistry of Polychlorinated Biphenyls. EnvironmentalChemistry com 2003 September 9 [cited 2007 Dec 9]; Available from: URL: <http://EnvironmentalChemistry.com/yogi/chemistry/pcb.html>
- (18) U.S.Department of Health and Human Services PHSNTP. Report on Carcinogens, Eleventh Edition. 2005 Jan 31. Report No.: 11.
- (19) Neumann HG. Toxic equivalence factors, problems and limitations. Food Chem Toxicol 1996 Nov;34(11-12):1045-51.
- (20) Larsen JC. Levels of pollutants and their metabolites: exposures to organic substances. Toxicology 1995 Jul 26;101(1-2):11-27.
- (21) Huitfeldt HS, Lindeman B, Skarpen E, Oksvold MP, Wierod L. [Why is dioxin harmful?]. Tidsskr Nor Laegeforen 1999 Nov 30;119(29):4323-8.

- (22) Knerr S, Schrenk D. Carcinogenicity of "non-dioxinlike" polychlorinated biphenyls. *Crit Rev Toxicol* 2006 Oct;36(9):663-94.
- (23) Environmental Protection Agency (EPA). Health Effects of PCBs. www.epa.gov 2007 [cited 2007]; Available from: URL: <http://www.epa.gov/pcb/pubs/effects.html>
- (24) U.S. Department of Health and Human Services PHSNTP. Report on Carcinogens, Eleventh Edition. 2005 Jan 31. Report No.: 11.
- (25) Bloom MS, Buck Louis GM, Schisterman EF, Liu A, Kostyniak PJ. Maternal Serum Polychlorinated Biphenyl Concentrations across Critical Windows of Human Development. *Environ Health Perspect* 2007 Sep;115(9):1320-4.
- (26) Gray LE, Jr. Comments on "developmental neurotoxicity of PCBs in humans: what do we know and where do we go from here"? *Neurotoxicol Teratol* 1996 May;18(3):243-5.
- (27) Huitfeldt HS. U-POP om norsk oppdrettslaks og mulige helseeffekter. 2007. Ref Type: Slide
- (28) Hoover SM. Exposure to persistent organochlorines in Canadian breast milk: a probabilistic assessment. *Risk Anal* 1999 Aug;19(4):527-45.
- (29) Panel on contaminants in the food chain (CONTAM). Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the Commission related to the presence of non dioxin-like polychlorinated biphenyls (PCB) in feed and food. *The EFSA Journal* 2005 Nov 8;284.
- (30) Mattilsynet. Fisk. www.mattilsynet.no 2007 [cited 2007]; Available from: URL: <http://www.mattilsynet.no/fisk>
- (31) Schantz SL. Developmental neurotoxicity of PCBs in humans: what do we know and where do we go from here? *Neurotoxicol Teratol* 1996 May;18(3):217-27.
- (32) Kimbrough RD. Laboratory and human studies on polychlorinated biphenyls (PCBs) and related compounds. *Environ Health Perspect* 1985 Feb;59:99-106.
- (33) Canadian Centre for Occupational Health and Safety (CCOHS), International Programme on Chemical Safety (IPCS). About IPCS INCHEM. www.inchem.org 2007 [cited 2007]; Available from: URL: <http://www.inchem.org/pages/about.html>
- (34) European Food Safety Authority. Panel on contaminants in the food chain (CONTAM). www.efsa.europa.eu 2007 [cited 2007]; Available from: URL: http://www.efsa.europa.eu/EFSA/ScientificPanels/efsa_locale-1178620753812_CONTAM.htm
- (35) U.S. Department of Health and Human Services PHSNTP. About the NTP. ntp.niehs.nih.gov 2007 [cited 2007]; Available from: URL: <http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=7201637B-BDB7-CEBA-F57E39896A08F1BB>

- (36) Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). About ATSDR. www atsdrcdc gov 2007 [cited 2007]; Available from: URL: <http://www.atsdr.cdc.gov/about.html>
- (37) Environmental Protection Agency (EPA). About EPA. www epa gov 2007 August 31 [cited 2007]; Available from: URL: <http://www.epa.gov/epahome/aboutepa.htm>
- (38) Statens Forurensningstilsyn. Om SFT. www sft no 2007 [cited 2007]; Available from: URL: http://www.sft.no/publikasjonerforside_3308.aspx
- (39) Statens Forurensningstilsyn. Handlingsplan mot PCB. www sft no 2007 [cited 2007]; Available from: URL: http://www.sft.no/sideliste_29838.aspx
- (40) Lindeman B, Skarpen E, Thoresen GH, Christoffersen T, Wierod L, Madshus IH, et al. Alteration of G1 cell-cycle protein expression and induction of p53 but not p21/waf1 by the DNA-modifying carcinogen 2-acetylaminofluorene in growth-stimulated hepatocytes in vitro. *Mol Carcinog* 1999 Jan;24(1):36-46.
- (41) Lindeman B, Skarpen E, Oksvold MP, Huitfeldt HS. The carcinogen 2-acetylaminofluorene inhibits activation and nuclear accumulation of cyclin-dependent kinase 2 in growth-induced rat liver. *Mol Carcinog* 2000 Mar;27(3):190-9.
- (42) Oksvold MP, Skarpen E, Widerberg J, Huitfeldt HS. Fluorescent histochemical techniques for analysis of intracellular signaling. *J Histochem Cytochem* 2002 Mar;50(3):289-303.
- (43) Rosseland CM, Wierod L, Oksvold MP, Werner H, Ostvold AC, Thoresen GH, et al. Cytoplasmic retention of peroxide-activated ERK provides survival in primary cultures of rat hepatocytes. *Hepatology* 2005 Jul;42(1):200-7.
- (44) Skarpen E, Lindeman B, Thoresen GH, Guren TK, Oksvold MP, Christoffersen T, et al. Impaired nuclear accumulation and shortened phosphorylation of ERK after growth factor stimulation in cultured hepatocytes from rats exposed to 2-acetylaminofluorene. *Mol Carcinog* 2000 Jun;28(2):84-96.
- (45) Skarpen E, Oksvold MP, Grosvik H, Widnes C, Huitfeldt HS. Altered regulation of EGF receptor signaling following a partial hepatectomy. *J Cell Physiol* 2005 Mar;202(3):707-16.
- (46) Schrem H, Klempnauer J, Borlak J. Liver-enriched transcription factors in liver function and development. Part I: the hepatocyte nuclear factor network and liver-specific gene expression. *Pharmacol Rev* 2002 Mar;54(1):129-58.
- (47) Zaret KS. Regulatory phases of early liver development: paradigms of organogenesis. *Nat Rev Genet* 2002 Jul;3(7):499-512.
- (48) Davidson NE. Environmental estrogens and breast cancer risk. *Curr Opin Oncol* 1998 Sep;10(5):475-8.
- (49) Faroon OM, Keith S, Jones D, De RC. Carcinogenic effects of polychlorinated biphenyls. *Toxicol Ind Health* 2001 Mar;17(2):41-62.

- (50) Faroon OM, Keith LS, Williams M, Murray HE, Jones DE, De Rosa CT. Comments on "Potential human cancer risks from exposure to PCBs: a tale of two evaluations". *Crit Rev Toxicol* 2004 Nov;34(6):499-501.
- (51) Golden R, Doull J, Waddell W, Mandel J. Potential human cancer risks from exposure to PCBs: a tale of two evaluations. *Crit Rev Toxicol* 2003;33(5):543-80.
- (52) Oliver JD, Roberts RA. Receptor-mediated hepatocarcinogenesis: role of hepatocyte proliferation and apoptosis. *Pharmacol Toxicol* 2002 Jul;91(1):1-7.
- (53) Shields PG. Understanding population and individual risk assessment: the case of polychlorinated biphenyls. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006 May;15(5):830-9.
- (54) Suk WA, Collman G, Damstra T. Human biomonitoring: research goals and needs. *Environ Health Perspect* 1996 May;104 Suppl 3:479-83.
- (55) Vater ST, Velazquez SF, Coglianò VJ. A case study of cancer data set combinations for PCBs. *Regul Toxicol Pharmacol* 1995 Aug;22(1):2-10.
- (56) Ward EM, Burnett CA, Ruder A, vis-King K. Industries and cancer. *Cancer Causes Control* 1997 May;8(3):356-70.
- (57) Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Polychlorinated Biphenyls (PCBs). <http://www.atsdr.cdc.gov> 2000 [cited 2007]; Available from: URL: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp17.html#bookmark12>
- (58) IARC. Polychlorinated Biphenyls and Polybrominated Biphenyls. 1998. Report No.: 18.
- (59) Engel LS, Laden F, Andersen A, Strickland PT, Blair A, Needham LL, et al. Polychlorinated biphenyl levels in peripheral blood and non-Hodgkin's lymphoma: a report from three cohorts. *Cancer Res* 2007 Jun 1;67(11):5545-52.