

ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ
ΜΟΝΟΓΡΑΦΙΕΣ «ΧΗΜΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ». 1.

Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων
Βιομηχανική Υγιεινή και Ασφάλεια

Η ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑ
ΤΩΝ ΧΗΜΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

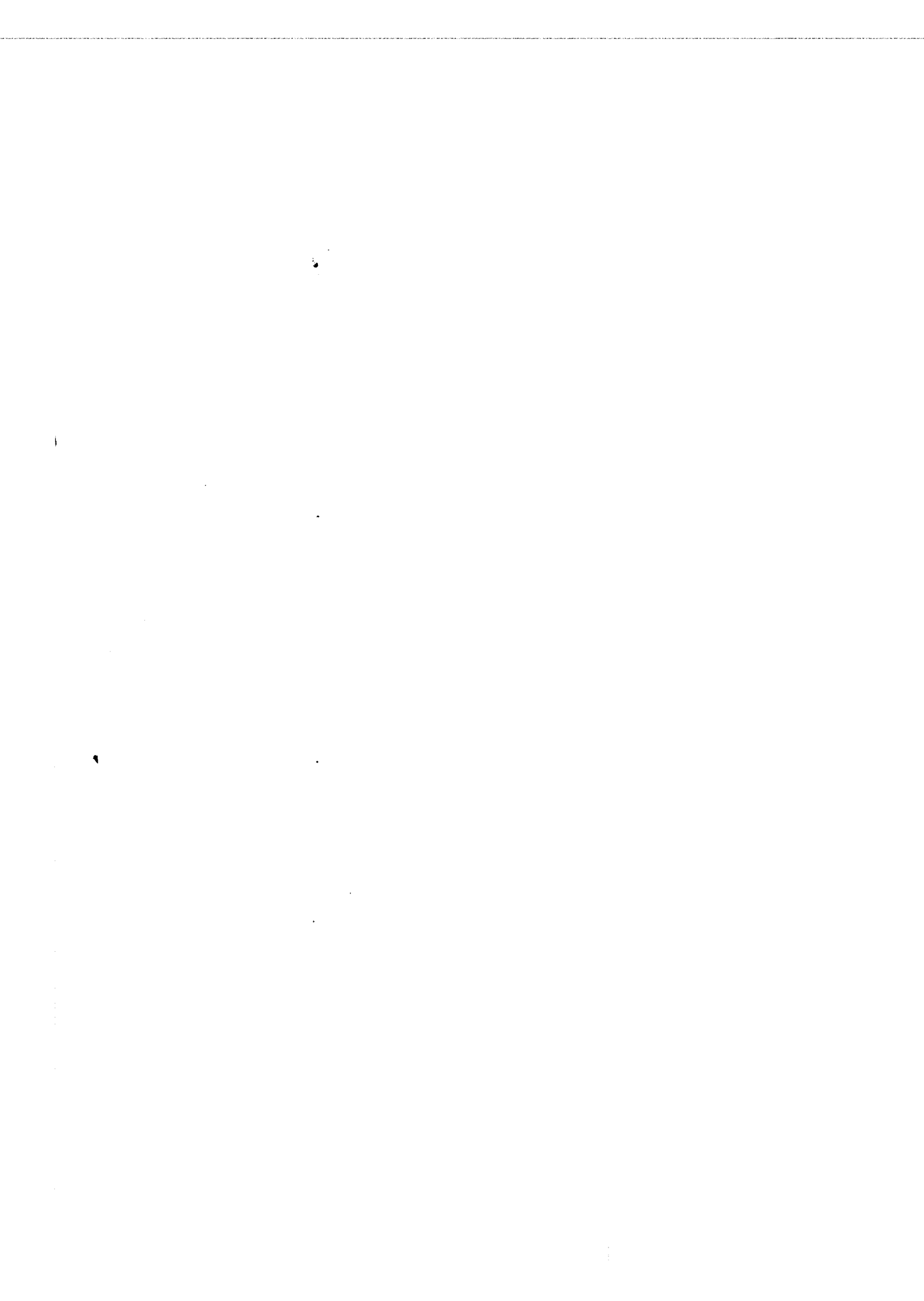
ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ

*ΣΥΝΟΠΤΙΚΕΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ
ΤΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ*

ΤΟΜΟΣ Ι

Μετάφραση: Σ. Κυρτόπουλος, Β. Πλέτσα, Β. Σουλιώτης
Γενική Επιμέλεια Σειράς: Σ. Κυρτόπουλος

ΑΘΗΝΑ 1993





ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ

ΣΥΝΟΠΤΙΚΕΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ
ΤΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

ΤΟΜΟΣ Ι

Commission of the European Communities
Industrial Health and Safety

THE TOXICOLOGY OF CHEMICALS

1

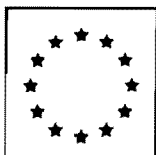
CARCINOGENICITY

VOLUME I

**SUMMARY REVIEWS
OF THE SCIENTIFIC EVIDENCE**

Editorial Board

A. Berlin, M. Draper, E. Krug, R. Roi, M.Th. Van der Venne



Directorate General for Employment, Social Affairs and
Education - Health and Safety Directorate

Directorate General for Science Research and Development
Joint Research Centre - Ispra Site

EUR 12029 EN 1989

ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ
ΜΟΝΟΓΡΑΦΙΕΣ «ΧΗΜΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ». 1.

Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων
Βιομηχανική Υγιεινή και Ασφάλεια

Η ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑ
ΤΩΝ ΧΗΜΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ

*ΣΥΝΟΠΤΙΚΕΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ
ΤΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ*

ΤΟΜΟΣ Ι

Επιμέλεια:

A. Berlin, M. Draper, E. Krug, R. Roi, M. Th. Van der Venne

Γενική Διεύθυνση Απασχόλησης, Βιομηχανικών Σχέσεων και Κοινωνικών Υποθέσεων
Διεύθυνση Υγείας και Ασφάλειας

Γενική Διεύθυνση Επιστημονικής Έρευνας και Ανάπτυξης
Κοινό Ερευνητικό Κέντρο

Μετάφραση: Σ. Κυρτόπουλος, Β. Πλέτσα, Β. Σουλιώτης
Γενική Επιμέλεια Σειράς: Σ. Κυρτόπουλος

ΑΘΗΝΑ 1993

Η σειρά μονογραφιών «Χημικές Ουσίες και Υγεία» εκδίδεται από το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Βασ. Κωνσταντίνου 48, Αθήνα. Γενική επιμέλεια: Σ. Κυρτόπουλος.

«Τοξικολογία των Χημικών Ουσιών. 1. Ικανότητα Καρκινογένεσης - Συνοπτικές ανασκοπήσεις των επιστημονικών δεδομένων», τόμος 1 (επιμέλεια: A. Berlin, M. Draper, E. Krug, R. Roi, M. Th. Van der Venne).

Μετάφραση: Σ. Κυρτόπουλος, Β. Πλέτσα, Β. Σουλιώτης. Copyright, Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων.

Εκδόθηκε από το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών με την οικονομική ενίσχυση της Επιτροπής των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων, Γενική Διεύθυνση Απασχόλησης, Βιομηχανικών Σχέσεων και Κοινωνικών Υποθέσεων, Διεύθυνση Υγιεινής και Ασφάλειας.

Τίτλος αγγλικής έκδοσης: **“The Toxicology of Chemicals. 1. Carcinogenicity - Summary reviews of the scientific evidence”, vol. 1 (editors: A. Berlin, M. Draper, E. Krug, R. Roi, M. Th. Van der Venne; Publication No. EUR 12029 EN; Office for Official Publications of the European Communities); copyright, Commission of the European Communities.**

Φωτοστοιχειοθεσία: Ελένη Ταμβάκη
Εκτύπωση-Βιβλιοδεσία: Εκδόσεις Δ. Μαυρομμάτη
Μιχ. Βόδα 150 - τηλ. 8627.275

ISBN 960-7184-10-6 (set)
ISBN 960-7184-11-4 (τόμ. 1)

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Με ιδιαίτερη ικανοποίηση προλογίζω την έκδοση στην Ελληνική των πρώτων τριών τόμων των μονογραφιών «Η Τοξικολογία των Χημικών Ουσιών. 1. Ικανότητα Καρκινογένεσης - Συνοπτικές Ανασκοπήσεις των Επιστημονικών Δεδομένων», με την οποία το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών ξεκινά την σειρά δημοσιεύσεων «Χημικές Ουσίες και Υγεία». Λόγω της ιδιαζούσης μεταξύ των ασθενειών δέσεως του καρκίνου, τόσο από την άποψη της θνησιμότητας (ένας στους τέσσερις ανθρώπους θα πεθάνει από καρκίνο) όσο και απ' αυτήν της κλινικής πορείας (συνήθως μακροχρόνια και επώδυνος), αλλά και λόγω του ότι στην αιτιολογία σημαντικού ποσοστού του καρκίνου εμπλέκονται χημικοί παράγοντες του περιβάλλοντος, η σειρά εγκαινιάζεται με επικέντρωση στις καρκινογόνους ουσίες.

Η πληθώρα των δημοσιευμάτων όσον αφορά την σχέση των χημικών ουσιών του περιβάλλοντος με τον καρκίνο έχει προκαλέσει σύγχυση και αβεβαιότητα που ενίοτε φθάνουν τα όρια του πανικού, όχι μόνο στο ευρύ κοινό αλλά και μεταξύ των ειδικών περί την υγεία, για το ποιές από τις χιλιάδες χημικές ενώσεις με τις οποίες έρχεται σε επαφή ο άνθρωπος μπορούν πράγματι να θεωρηθούν καρκινογόνες, όχι μόνον υπό πειραματικές συνθήκες υψηλής δοσολογίας αλλά — σημαντικότερο — σε συγκεντρώσεις στις οποίες πράγματι εκτίθεται ο άνθρωπος. Προσπάθειες επεξεργασίας των διαθέσιμων επιστημονικών στοιχείων με σκοπό την αξιολόγηση και κατάταξη των χημικών ουσιών ως καρκινογόνων έχουν καταβληθεί από διάφορους εθνικούς και διεθνείς φορείς. Σημαντική πρόοδος έχει προέλθει τελευταίως από την εργασία της Ad hoc Επιτροπής Εμπειρογνομόνων της Ευρωπαϊκής Κοινότητας, αποτελέσματα της οποίας παρουσιάστηκαν στους τρεις τόμους που τώρα εμφανίζονται στην Ελληνική γλώσσα. Στην Επιτροπή αυτή συμμετέχει και ο Διευθυντής Ερευνών του Ινστιτούτου Βιολογικών Ερευνών και Βιοτεχνολογίας του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών Δρ. Σ. Κυρτόπουλος, Προϊστάμενος του Προγράμματος Χημικής Καρκινογένεσης του Ινστιτούτου. Με πρωτοβουλία του Δρος. Κυρτόπουλου εγκαινιάσθηκε η σειρά «Χημικές Ουσίες και Υγεία» με την μετάφραση και έκδοση των προαναφερθέντων τόμων, ως προσπάθεια ενισχύσεως της ελλιπούς σχετικής ελληνικής βιβλιογραφίας στα πλαίσια του γενικότερου προβληματισμού γύρω από την προστασία της υγείας του Έλληνα πολίτη. Θα ακολουθήσουν και άλλοι τόμοι, που θα αναφέρονται στην αξιολόγηση της δράσης των χημικών ουσιών σε διάφορα συστήματα όπως το αναπαραγωγικό, το ανοσολογικό και το νευρικό.

Η μετάφραση και έκδοση των μονογραφιών αυτών δεν είναι εύκολο εγχείρημα. Απαιτεί βαθειά γνώση του αντικειμένου καθώς και τη χρησιμοποίηση — σε πολλές περιπτώσεις και την εισαγωγή εξ' υπαρχής — της κατάλληλης ορολογίας στην ελληνική γλώσσα. Το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών είναι ιδιαίτε-
τως ευτυχές που εγκαινιάζει την σημαντική αυτή εκδοτική πρωτοβουλία η οποία θα συμβάλει στην ενημέρωση του επιστημονικού αλλά και του ευρύτερου κοινού καθώς και στις προσπάθειες διαμόρφωσης πολιτικής για καλύτερη υγεία.

καθηγ. Κ.Ε. Σέκερης
Διευθυντής, Ινστιτούτο Βιολογικών Ερευνών και
Βιοτεχνολογίας, Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών

ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

Με την μετάφραση και έκδοση των πρώτων τριών τόμων των μονογραφιών «Η Τοξικολογία των Χημικών Ουσιών. 1. Ικανότητα Καρκινογένεσης - Συνοπτικές Ανασκοπήσεις των Επιστημονικών Δεδομένων» (εκδόσεις Επιτροπής των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων), το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών εγκαινιάζει τη σειρά «Χημικές Ουσίες και Υγεία» η οποία φιλοδοξεί να συμβάλει στην ενίσχυση της ελληνικής βιβλιογραφίας που σχετίζεται με το πρόβλημα των τοξικών ουσιών και των επιπτώσεών τους στην υγεία. Η ασφάλεια από τις τοξικές επιδράσεις των χημικών ουσιών ενδιαφέρει τους παραγωγούς και χρήστες χημικών ουσιών καθώς και το ευρύτερο κοινό και αποτελεί σημαντικό πρόβλημα για τις επιφορτισμένες με την εκπόνηση πολιτικών προστασίας της υγείας αρχές. Η προστασία από τις καρκινογόνες ουσίες κατέχει ιδιαίτερα εξέχουσα θέση στο ενδιαφέρον αυτό λόγω της προφανούς σοβαρότητας της νόσου καθώς και της μακράς λανθάνουσας χρονικής περιόδου εκδήλωσής της (συχνά ο καρκίνος εμφανίζεται 10-20 χρόνια μετά την έκθεση στους παράγοντες που τον προκαλούν), πράγματα που καθιστούν επιτακτική την ανάγκη έγκαιρης λήψης μέτρων για την πρόληψη της έκθεσης. Η ανάγκη αυτή έχει οδηγήσει κατά τα τελευταία χρόνια στην έντονη ανάπτυξη του τομέα της «αξιολόγησης του κινδύνου» που συνεπάγεται η έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες, τομέα που η παρούσα σειρά μονογραφιών στοχεύει να εξυπηρετήσει.

Η διαδικασία αξιολόγησης του κινδύνου από τις καρκινογόνες ουσίες μπορεί σχηματικά να διαιρεθεί σε δύο στάδια: Το πρώτο αποβλέπει στη διαπίστωση της **δυναμικής** ικανότητας μίας ουσίας να προκαλεί καρκίνο στον άνθρωπο εφόσον αυτός εκτεθεί σε **αρκούντως υψηλά** επίπεδα της ουσίας. Στο στάδιο αυτό, που έχει περισσότερο ποιοτικό χαρακτήρα και μπορεί να ονομασθεί «στάδιο ταυτοποίησης των κινδύνων» (hazard identification), σκοπός είναι να αναγνωρισθούν οι ουσίες οι οποίες έχουν κατ'αρχήν την ικανότητα πρόκλησης καρκίνου στον άνθρωπο ανεξάρτητα από τη δοσολογική σχέση που διέπει την ικανότητα αυτή, ανεξάρτητα δηλαδή από το κατά πόσον οι ουσίες αυτές είναι «ισχυρά» ή «αδύνατα» καρκινογόνα. Εφόσον βρεθεί ότι κάποια ουσία ικανοποιεί τα κριτήρια του σταδίου αυτού, τότε αυτή μπορεί να χαρακτηριστεί σαν καρκινογόνος.

Η **ποσοτικοποίηση** του κινδύνου που σχετίζεται με την έκθεση σε μία καρκινογόνο ουσία, δηλαδή ο υπολογισμός της πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου μετά από έκθεση σε κάποιες συγκεκριμένες συγκεντρώσεις της ουσίας, αποτελεί αντικείμενο του δεύτερου σταδίου της διαδικασίας αξιολόγησης, γνωστής σαν «εκτίμησης του κινδύνου» (risk assessment). Επικρατούσα άποψη μεταξύ των επιστημόνων είναι ότι, σε αντίθεση με άλλες τοξικές επιδράσεις που παύουν να προκαλούνται όταν

η έκθεση είναι χαμηλότερη από κάποια όρια, η συχνότητα των καρκινογόνων επιδράσεων παραμένει μη-μηδενική ακόμα και σε πολύ χαμηλές εκθέσεις. Πάντως, η χημική καρκινογένεση είναι ένα φαινόμενο που διέπεται από σχέσεις δόσης-αποτελέσματος, δηλαδή η πιθανότητα εκδήλωσης των καρκινογόνων επιδράσεων (ή, σε επιδημιολογική γλώσσα, ο σχετικός κίνδυνος) μειώνεται όσο μειώνεται και η έκθεση. Κατά συνέπεια, παρά την απουσία ουδού για την δράση των καρκινογόνων, είναι δυνατό, σε αρκούντως χαμηλή έκθεση, ο σχετικός κίνδυνος να γίνει αμελητέος σε σύγκριση με εκείνον που οφείλεται σε άλλες αιτίες. Αυτό σημαίνει ότι είναι επιστημονικά επιτρεπτό να προσδιοριστούν όρια «ανεκτής έκθεσης» σε καρκινογόνες ουσίες. Βέβαια η επιλογή των ορίων αυτών για κάθε περίπτωση είναι σε τελική ανάλυση θέμα πολιτικών επιλογών, πλην όμως οι επιλογές αυτές μπορούν να στηρίζονται σε ένα υπόβαθρο επιστημονικών δεδομένων και γνώσεων.

Στην παρούσα σειρά μονογραφιών επιχειρείται μία κριτική ανασκόπηση των επιστημονικών παρατηρήσεων που αποτελούν τη βάση για το πρώτο στάδιο της αξιολόγησης του κινδύνου από τις καρκινογόνες ουσίες, δηλαδή την ταυτοποίηση των καρκινογόνων ουσιών. Η συστηματική αξιολόγηση και κατάταξη των χημικών ουσιών ως προς την ικανότητά τους για καρκινογένεση έχει αποτελέσει αντικείμενο μελέτης από διάφορους οργανισμούς. Σημαντική θέση στον τομέα αυτό, με ευρύτατη αποδοχή της εγκυρότητάς τους, κατέχουν οι αξιολογήσεις που από το 1969 διενεργούνται από την Διεθνή Υπηρεσία Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας και δημοσιεύονται στη σειρά μονογραφιών «IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans». Μέχρι το 1992 είχαν δημοσιευθεί 55 τόμοι που αφορούν την αξιολόγηση μερικών εκατοντάδων χημικών ουσιών, μιγμάτων ή «συνθηκών έκθεσης» (π.χ. επαγγελματικές ασχολίες). Οι αξιολογήσεις της IARC εκπονούνται από ομάδες εργασίας που συγκροτούνται από ειδικούς σε κάθε περίπτωση επιστήμονες και βασίζονται στην εξονυχιστική και κριτική ανασκόπηση των πειραματικών και επιδημιολογικών δεδομένων. Με βάση τα στοιχεία αυτά και ανάλογα με τον βαθμό στον οποίο ικανοποιούνται ορισμένα κριτήρια (βλ. παρακάτω), οι ομάδες της IARC κατατάσσουν τις υπό εξέταση ουσίες ως προς την ικανότητά τους για καρκινογένεση. Ανάλογες με της IARC συστηματικές ανασκοπήσεις και κατάταξη των χημικών ουσιών εκπονούνται σε διάφορες χώρες από κρατικούς οργανισμούς (π.χ. το Health and Safety Executive στο Ηνωμένο Βασίλειο, το Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiene - RIVM στην Ολλανδία, την Environmental Protection Agency στις ΗΠΑ, κ.α.).

Στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα, κύρια νομική βάση για τον έλεγχο των χημικών ουσιών αποτελεί η Οδηγία 67/548 για την Κατάταξη, Επισήμανση και Συσκευασία των Χημικών Ουσιών και οι συμπληρώσεις και τροποποιήσεις της. Στα πλαίσια της υλοποίησης των διατάξεων των νομοθετημάτων αυτών, η Κοινότητα κατατάσσει τις χημικές ουσίες ως προς διάφορες τοξικές ιδιότητες, μεταξύ των οποίων και την ικανότητα καρκινογένεσης (το σύστημα κατάταξης από την ΕΟΚ των χημικών ουσιών ως προς την ικανότητα καρκινογένεσης περιγράφεται παρακάτω). Αν και

η ταξινόμηση αυτή δεσμεύει τα κράτη-μέλη σε ό,τι αφορά τα θέματα που ρυθμίζονται από την Οδηγία 67/548 και τα σχετικά νομοθετήματα, το γεγονός αυτό δεν έχει εμποδίσει τα περισσότερα ευρωπαϊκά κράτη από την εκπόνηση των δικών τους συστηματικών αξιολογήσεων, αφού αυτό θεωρείται επιβεβλημένο για την άσκηση σε εθνικό επίπεδο πολιτικών στους τομείς προστασίας της υγείας και του περιβάλλοντος πέραν εκείνων που ρυθμίζονται από την παραπάνω νομοθεσία. Αν κανείς συγκρίνει τις αξιολογήσεις που έχουν εκπονηθεί από διάφορους διεθνείς ή εθνικούς οργανισμούς θα διαπιστώσει την ύπαρξη διαφορών τόσο ως προς τις προσεγγίσεις συγκεκριμένων προβλημάτων όσο και σε εκτιμήσεις και συμπεράσματα. Το γεγονός αυτό δεν θα πρέπει να ξενίζει, αφού οι πρακτικής σημασίας ουσίες τις οποίες καλείται κανείς να αξιολογήσει δεν είναι συνήθως ουσίες με προφανή και ισχυρή καρκινογόνο δράση (τέτοιες ουσίες συνήθως αποφεύγονται από τους ίδιους τους παραγωγούς) αλλά ουσίες με οριακές ιδιότητες. Κατά συνέπεια τα επιστημονικά δεδομένα που πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης των ουσιών αυτών είναι συχνά τόσο σύνθετα ή η σημασία τους τόσο οριακή, που τα υποκειμενικά κριτήρια δύσκολα μπορούν να αποφευχθούν. Θα πρέπει να ληφθεί επίσης υπόψη ότι η τελική κατάληξη της διαδικασίας κατάταξης ή της εκπόνησης άλλων κανονιστικών/νομοθετικών μέτρων δεν στηρίζεται μόνο στα επιστημονικά δεδομένα αλλά και σε κοινωνικοοικονομικές και άλλες παραμέτρους που διαφέρουν από περίπτωση σε περίπτωση.

Ενα παράδειγμα ίσως φωτίσει την περιπλοκότητα του προβλήματος: Το νικέλιο και οι ενώσεις του είναι μία σημαντική κατηγορία ουσιών που έχουν εξεταστεί και καταταχθεί από διάφορους οργανισμούς, περιλαμβανομένης της IARC και της ΕΟΚ. Αν και υπάρχει πειστική μαρτυρία ότι η έκθεση σε συγκεκριμένες ενώσεις ή μίγματα συγκεκριμένων ενώσεων του νικελίου είναι καρκινογόνος για τον άνθρωπο, σε άλλες περιπτώσεις οι ενοχοποιητικές μαρτυρίες προέρχονται από επιδημιολογικές μελέτες στις οποίες η έκθεση αφορούσε ενώσεις ή μίγματα των οποίων η ακριβής χημική σύσταση δεν ήταν γνωστή με βεβαιότητα. Κατά συνέπεια προέκυψε το ερώτημα κατά πόσον η ικανότητα καρκινογένεσης σχετίζεται με την παρουσία του νικελίου αυτού καθ'αυτού στις ενώσεις (πράγμα που θα καθιστούσε όλες τις ενώσεις του νικελίου κατ'αρχήν ύποπτες) ή οφείλεται στις φυσικοχημικές ιδιότητες συγκεκριμένων ενώσεων του νικελίου. Η ομάδα εργασίας της IARC αντιμετώπισε αυτό το πρόβλημα αξιολογώντας και κατατάσσοντας σε διαφορετικές κατηγορίες διάφορες ενώσεις του νικελίου, αλλά στα συμπεράσματά της πρόσθεσε και μία τελική αξιολόγηση των ενώσεων του νικελίου σαν σύνολο, σύμφωνα με την οποία «οι ενώσεις του νικελίου είναι καρκινογόνες στον άνθρωπο», εκφράζοντας με τον τρόπο αυτό την ανησυχία ότι η καρκινογένεση μπορεί να οφείλεται στην απελευθέρωση ιόντων νικελίου σε κρίσιμα σημεία των κυττάρων-στόχων. Η ΕΟΚ, εξάλλου, επέλεξε την αξιολόγηση και ταξινόμηση διαφόρων ενώσεων του νικελίου κατά περίπτωση, κρίνοντας ότι με τον τρόπο αυτό εξυπηρετούνται καλύτερα οι ανάγκες της εφαρμογής της Οδηγίας 67/548 και των σχετικών με αυτή νομοθετημάτων που, κατά κύριο λόγο, αφορούν την κατάταξη, επισήμανση και συσκευασία συγκεκριμένων εμπορικών προϊόντων.

Στοιχεία στα οποία βασίζεται η αξιολόγηση των καρκινογόνων ουσιών. Τα βιολογικά στοιχεία στα οποία βασίζεται η αξιολόγηση της ικανότητας των χημικών ουσιών για πρόκληση καρκίνου στον άνθρωπο μπορούν να χωριστούν στις εξής κατηγορίες:

α) Ικανότητα καρκινογένεσης σε πειραματόζωα. Η ικανότητα πρόκλησης καρκίνου σε πειραματόζωα μετά από χορήγηση με κατάλληλο πρωτόκολλο αποτελεί τη σημαντικότερη, μη-επιδημιολογική ένδειξη ότι κάποια ουσία ενδέχεται να είναι καρκινογόνος και στον άνθρωπο. Η δοκιμασία της καρκινογένεσης σε πειραματόζωα είναι μιά εξαιρετικά επίπονη και δαπανηρή διαδικασία η οποία μόνον κατά τα τελευταία 10 χρόνια έχει αρχίσει να εφαρμόζεται συστηματικά και σε επιστημονικά ικανοποιητική βάση, κυρίως μέσω των μελετών που εκτελούνται στα πλαίσια του Εθνικού Προγράμματος Τοξικολογίας των ΗΠΑ. Τέτοιες μελέτες συνήθως περιλαμβάνουν χορήγηση της υπό εξέταση ουσίας σε ομάδες επίμυων ή μυών (συνήθως 50 ζώα από κάθε φύλο ανά ομάδα) για όλη τη διάρκεια της ζωής τους σε 2 ή 3 δόσεις που συχνά πλησιάζουν τις μέγιστες ανεκτές, άν και ιδανικά θα πρέπει να είναι τέτοιες που να μην προκαλούν άλλες τοξικές επιδράσεις. Ανάλογες ομάδες ζώων χρησιμοποιούνται σαν μη-εκπιδέμενοι μάρτυρες. Κατά την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων πρέπει κανείς να λάβει υπόψη, εκτός από τον αριθμό και το είδος των καρκίνων που προκλήθηκαν στα εκτεθέντα ζώα σε σχέση με τους μάρτυρες και, μεταξύ άλλων, τον αριθμό των ζώων που χρησιμοποιήθηκαν, τη διάρκεια της έκθεσης (σχετικά περιορισμένη διάρκεια έκθεσης μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένα αρνητικά αποτελέσματα), την οδό χορήγησης (ιδανικά θα πρέπει να είναι όμοια με εκείνη μέσω της οποίας εκτίθεται ο άνθρωπος), και το ακριβές στέλεχος των πειραματοζώων που χρησιμοποιήθηκαν (θα πρέπει να μη παρουσιάζουν μεγάλη συχνότητα εμφάνισης αυθόρμητων καρκίνων). Εξετάζεται επίσης το ενδεχόμενο παρουσίας άλλων τοξικών επιδράσεων οι οποίες οφείλονται στις υψηλές δόσεις που χορηγήθηκαν και που εμμέσως οδηγούν σε καρκινογένεση (π.χ. διατάραξη της ορμονικής ισορροπίας και πρόκληση καρκίνου σε ορμονοευαίσθητους ιστούς όπως ο θυρεοειδής ή ο προστάτης). Σε τέτοιες περιπτώσεις ενδέχεται η ανθρώπινη έκθεση σε πολύ χαμηλότερες δόσεις που δεν προκαλούν τέτοιες διαταραχές να μην εμπεριέχει κίνδυνο καρκινογένεσης. Πρέπει πάντως να παρατηρηθεί ότι όλα αυτά τα κριτήρια (καθώς και άλλα που δεν αναφέρονται εδώ) σπάνια ικανοποιούνται πλήρως, ιδίως για μελέτες που έγιναν πριν από το 1980.

β) Βιοχημικές (κυρίως μεταβολικές) παράμετροι. Η βεβαιότητα με την οποία μπορεί να γίνει η μεταφορά των συμπερασμάτων σε ό,τι αφορά τις καρκινογόνες επιδράσεις από τα ζώα στον άνθρωπο αυξάνεται α) αν μιά ουσία αποδειχθεί καρκινογόνος σε δύο ή περισσότερα είδη πειραματοζώων και β) αν υπάρχουν πληροφορίες για τον μηχανισμό της καρκινογένεσης και μάλιστα στοιχεία για τον μεταβολισμό της ουσίας και την χημική ταυτότητα των δραστικών μεταβολιτών της. Τυχόν ύπαρξη σημαντικών διαφορών μεταξύ ευαίσθητων πειραματοζώων και του ανθρώπου ως προς την ικανότητα εκτέλεσης των μεταβολικών διεργασιών που οδηγούν στην ενεργοποίηση ή την αδρανοποίηση μιάς ουσίας συνυπολογίζεται κατά την αξιολόγηση του ενδεχομένου η ουσία να είναι καρκινογόνος και στον άνθρωπο. Ίσως τα

πιο γνωστά παραδείγματα όπου τέτοιου είδους διαφορές έχουν επικληθεί για να αμφισβητηθεί η ικανότητα καρκινογένεσης στον άνθρωπο αφορούν χλωριωμένους υδρογονάνθρακες όπως π.χ. το διχλωρομεθάνιο, όπου έχει προταθεί από ορισμένους ότι οι ποσοτικές διαφορές ως προς την μεταβολική ικανότητα μεταξύ του ανθρώπου και των ευαίσθητων πειραματοζώων είναι τέτοιες που πρακτικά ακυρώνουν την ικανότητα καρκινογένεσης των ουσιών αυτών στον άνθρωπο.

γ) Μεταλλαξογόνος και γενικότερα γονοτοξική δράση σε *in vitro* ή *in vivo* συστήματα. Θα πρέπει κατ' αρχήν να αναφερθεί ότι η ανίχνευση ουσιών με μεταλλαξογόνο και, γενικότερα, γονοτοξική δραστηριότητα έχει αυτοτελή αξία για την πρόληψη των κληρονομικών βλαβών. Όμως η γονοτοξική ικανότητα έχει επίσης αποκτήσει σημασία σαν δείκτης ενδεχόμενης ικανότητας καρκινογένεσης, αφού πιστεύεται ότι η πρόκληση μεταλλάξεων σε κρίσιμα γονίδια σωματικών κυττάρων αποτελεί βασικό συστατικό στοιχείο της διαδικασίας της καρκινογένεσης, τουλάχιστο για τα περισσότερα χημικά καρκινογόνα. Βέβαια η άποψη που είχε υποστηριχθεί κατά τη δεκαετία του '70 ότι η ανίχνευση μεταλλαξογόνου ικανότητας σχεδόν θα αποτελούσε επαρκές κριτήριο για τον εντοπισμό των καρκινογόνων ουσιών δεν θεωρείται σήμερα ορθή, αφού ένα μεγάλο μέρος των μεταλλαξογόνων ουσιών δεν είναι καρκινογόνες σε πειραματοζώα. Αντίστροφα, ένας αυξανόμενος αριθμός ουσιών που είναι οπωσδήποτε καρκινογόνες σε πειραματοζώα δίνει αρνητικά αποτελέσματα στα καθιερωμένα συστήματα δοκιμασίας της μεταλλαξογόνου ή γονοτοξικής ικανότητας, με συνέπεια να τείνει να διαμορφωθεί σήμερα μιά κατηγορία «μη-γονοτοξικών» καρκινογόνων για τα οποία υποστηρίζεται από πολλούς ότι ο μηχανισμός δράσης τους διαφέρει από εκείνο των γονοτοξικών καρκινογόνων. Το ενδεχόμενο ύπαρξης μη-γονοτοξικών μηχανισμών καρκινογένεσης θα είχε συνέπειες σε ό,τι αφορά την αξιολόγηση των κινδύνων από αντίστοιχες ουσίες, δεδομένου ότι θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι για τις περιπτώσεις αυτές υπάρχει ουδός. Το πρόβλημα αυτό δεν είναι μόνο θεωρητικό, αφού ορισμένες ουσίες πρακτικής σημασίας (π.χ. ορισμένοι φθαλεστέρες) φαίνονται να ανήκουν στην κατηγορία αυτή.

Έχουν αναπτυχθεί πολλά συστήματα ελέγχου της γονοτοξικής ικανότητας, βασιζόμενα σε δοκιμασίες *in vitro* (σε προκαρυωτικούς οργανισμούς ή καλλιέργειες ευκαρυωτικών κυττάρων) ή *in vivo* (σε ολόκληρα ζώα). Τα κυριώτερα από τα συστήματα αυτά, στα οποία γίνεται συχνή αναφορά στην παρούσα σειρά, είναι τα εξής:

i) Συστήματα επαγωγής πρόσω ή αντίστροφων μεταλλάξεων σε βακτήρια (π.χ. *Salmonella typhimurium* στη δοκιμασία Ames, *Escherichia coli*) ή ανίχνευσης αυξημένης δνησιμότητας στελεχών με μειωμένη ικανότητα επιδιόρθωσης των βλαβών του DNA (π.χ. δοκιμασία *rec* στον *Bacillus subtilis*). Οι δοκιμασίες αυτές συνήθως περιλαμβάνουν εξέταση των ουσιών χωρίς ή με προσθήκη συστήματος μεταβολικής ενεργοποίησης (συνήθως εκχυλίσματος του μικροσωμικού κλάσματος από ήπαρ επίμοος, γνωστού σαν σύστημα S9).

ii) *In vitro* συστήματα επαγωγής μεταλλάξεων, ανευπλοειδίας, ανταλλαγών αδελ-

φών χρωματίδων, χρωμοσωμικών αλλοιώσεων, βλαβών του DNA ή επιδιορθωτικής («μη-προγραμματισμένης») σύνδεσης DNA σε καλλιέργειες ευκαρυωτικών κυττάρων. Επίσης συστήματα επαγωγής μορφολογικής εξαλλαγής («*in vitro* καρκινογένεσης») ευκαρυωτικών κυττάρων.

iii) *In vivo* συστήματα επαγωγής μεταλλάξεων σε σωματικά κύτταρα (κυρίως λεμφοκύτταρα), ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων, χρωμοσωμικών αλλοιώσεων, βλαβών του DNA, μη-προγραμματισμένης σύνδεσης DNA ή κληρονομικών αλλαγών (π.χ. δοκιμασία κηλίδας σε μύες - mouse spot test - ή θνησιγόνων μεταλλάξεων) σε ολόκληρους οργανισμούς (*Drosophila melanogaster*, ειδικά στελέχη μυών ή επίμυων). Στην κατηγορία αυτή μπορεί να περιληφθεί και η δοκιμασία μεσολάβησης ξενιστή (host-mediated assay) στην οποία μελετάται η πρόκληση μεταλλάξεων σε βακτήρια τα οποία πρώτα χορηγούνται σε ειδικά στελέχη μυών οι οποίοι κατόπιν εκτίθενται στην υπό δοκιμασία ουσία ώστε αυτή να υποστεί μεταβολισμό στο ζώο και τέλος τα βακτήρια ανακτώνται για έλεγχο των μεταλλάξεων που προκλήθηκαν.

Ανάλογες παρατηρήσεις γονοτοξικών επιδράσεων γίνονται και σε κύτταρα (συνήθως λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος) που συλλέγονται από ανθρώπους που έχουν υποστεί έκθεση σε κάποια ουσία.

δ) Επιδημιολογικές μαρτυρίες πρόκλησης καρκίνου στον άνθρωπο. Όλα τα είδη των παρατηρήσεων που αναφέρονται στις προηγούμενες παραγράφους μπορούν να προσφέρουν έμμεσες μαρτυρίες ότι κάποια ουσία ενδέχεται να είναι καρκινογόνος στον άνθρωπο. Τελική όμως απόδειξη για κάτι τέτοιο δεν μπορεί να προέρχεται από ο,τιδήποτε άλλο παρά από την απευθείας παρατήρηση, μέσω επιδημιολογικών μελετών, αυξημένης επίπτωσης καρκίνου σε ανθρώπινους πληθυσμούς οι οποίοι υπέστησαν εκλεκτική έκθεση στην ουσία. Κατά συνέπεια, για την κατάταξη μιάς ουσίας με βεβαιότητα στην κατηγορία των ανθρώπινων καρκινογόνων απαιτείται μαρτυρία από κατάλληλες επιδημιολογικές μελέτες. Είναι γενικά αποδεκτό ότι, με δεδομένες τις δυσκολίες εκτέλεσης μεγάλης κλίμακας επιδημιολογικών μελετών και την σχετικά χαμηλή ευαισθησία της επιδημιολογίας ως προς την ανίχνευση αυξημένου κινδύνου, ένα αρνητικό αποτέλεσμα επιδημιολογικής μελέτης δεν μπορεί από μόνο του να θεωρηθεί σαν απόδειξη **απουσίας** καρκινογόνου δράσης. Αντίστροφα, με δεδομένο το ενδεχόμενο παρουσίας συγχυτικών παραγόντων, η ενοχοποίηση κάποιας ουσίας μέσω της παρατήρησης συσχετισμού μεταξύ έκθεσης και αυξημένου κινδύνου αποκτά μεγαλύτερη πειστικότητα αν τα επιδημιολογικά στοιχεία συνοδεύονται από σχετικές πειραματικές παρατηρήσεις.

Το μεγαλύτερο ίσως πρόβλημα στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των επιδημιολογικών μελετών, το οποίο έχει συχνά οδηγήσει σε αντικρουόμενα συμπεράσματα, σχετίζεται με το ενδεχόμενο παρουσίας συγχυτικών παραγόντων (συνήθως μικτής έκθεσης). Δεν υπάρχει εύκολη διέξοδος από αυτό το πρόβλημα, παρά μόνον η σε βάθος γνώση των συνθηκών έκθεσης του συγκεκριμένου πληθυσμού (π.χ. οι ακριβείς χημικές και άλλες διεργασίες που επιτελούνται κατά τη λειτουργία

κάποιου εργοστασίου) και η προσεκτική αξιολόγηση της συνεισφοράς των πιθανών συγχυτικών παραγόντων στον παρατηρούμενο σχετικό κίνδυνο. Δυστυχώς πολλές δημοσιευμένες αναφορές επιδημιολογικών μελετών (ιδιαίτερα των παλαιότερων) δεν συμπεριλαμβάνουν επαρκή στοιχεία για να μπορέσει ο σημερινός μελετητής να προβεί στην κατάλληλη αξιολόγησή τους ως προς αυτό το σημείο.

Συστήματα και κριτήρια κατάταξης. Διάφοροι οργανισμοί που έχουν ασχοληθεί με την αξιολόγηση των καρκινογόνων ουσιών έχουν διαμορφώσει δικά τους συστήματα κατάταξης σε διάφορες κατηγορίες που αντανακλούν διαφορετικούς βαθμούς βεβαιότητας για την παρουσία ή απουσία καρκινογόνου δράσης στον άνθρωπο. Έχουν επίσης διατυπωθεί κριτήρια που πρέπει να ικανοποιεί μιά ουσία για να καταταχθεί σε κάποια κατηγορία. Εδώ θα αναφερθούν συνοπτικά τα συστήματα κατάταξης της IARC και της EOK.

Κατάταξη IARC. Η IARC προβαίνει σε δύο ειδών αξιολογήσεις: Α) Αξιολογεί την πειστικότητα των ενδείξεων για ικανότητα καρκινογένεσης στον άνθρωπο και σε πειραματόζωα καθώς και για άλλες, σχετικές με την καρκινογένεση ιδιότητες. Β) Με κριτήριο τις μαρτυρίες αυτές σαν σύνολο, προβαίνει στην συνολική κατάταξη της κάθε ουσίας ως προς την ενδεχόμενη ικανότητά της για καρκινογένεση στον άνθρωπο. Λόγω του κύρους των αξιολογήσεων της IARC και επειδή στην παρούσα σειρά γίνεται συχνή αναφορά σε αυτές, παρακάτω παρατίθενται αναλυτικά τα κριτήρια αξιολόγησης και οι κατηγορίες κατάταξης της IARC (αποσπάσματα από την εισαγωγή στον τόμο 55 των μονογραφιών της IARC, έκδοση 1992):

A. Επάρκεια των ενδείξεων (degrees of evidence) για ικανότητα καρκινογένεσης στον άνθρωπο και πειραματόζωα, και σχετικά στοιχεία. Αναφέρονται στην πειστικότητα των ενδείξεων ότι μιά ουσία είναι καρκινογόνος και όχι στην ισχύ ή τους μηχανισμούς της καρκινογόνου δράσης της.

i) Ικανότητα καρκινογένεσης στον άνθρωπο.

Οι ενδείξεις για την ικανότητα καρκινογένεσης στον άνθρωπο ταξινομούνται στις εξής κατηγορίες:

α) Επαρκής μαρτυρία για ικανότητα καρκινογένεσης (sufficient evidence of carcinogenicity): «Η Ομάδα Εργασίας θεωρεί ότι έχει αποδειχθεί η ύπαρξη αιτιολογικής σχέσης μεταξύ της έκθεσης σε κάποια ουσία, μίγμα ή συνθήκη έκθεσης (π.χ. επαγγελματική δραστηριότητα) και τον καρκίνο στον άνθρωπο. Έχει παρατηρηθεί, δηλαδή, θετικός συσχετισμός μεταξύ έκθεσης και καρκίνου σε μελέτες στις οποίες τα ενδεχόμενα της τυχαίας διακύμανσης, του συστηματικού λάθους και των συγχυτικών παραγόντων έχουν αποκλεισθεί με λογική βεβαιότητα.»

β) Περιορισμένη μαρτυρία για ικανότητα καρκινογένεσης (limited evidence of carcinogenicity): «Έχει παρατηρηθεί θετικός συσχετισμός μεταξύ της έκθεσης στην ουσία, το μίγμα ή την συνθήκη έκθεσης και του καρκίνου, για τον οποίο

η Ομάδα Εργασίας θεωρεί πιστευτό το ενδεχόμενο αιτιολογικής ερμηνείας, πλην όμως τα ενδεχόμενα της τυχαίας διακύμανσης, του συστηματικού λάθους και των συγχυτικών παραγόντων δεν μπορούν να αποκλεισθούν με λογική βεβαιότητα.»

γ) **Ανεπαρκής μαρτυρία για ικανότητα καρκινογένεσης (inadequate evidence of carcinogenicity):** «Οι διαθέσιμες μελέτες δεν είναι επαρκώς ποιότητας, μεταξύ τους συμφωνίας ή στατιστικής δύναμης ώστε να είναι κίνδυνο να εξαχθεί συμπέρασμα σχετικά με την παρουσία ή απουσία αιτιολογικής σχέσης; ή δεν υπάρχουν παρατηρήσεις σχετικά με τον καρκίνο στον άνθρωπο.»

δ) **Μικροί υποδηλώνει απουσία ικανότητας καρκινογένεσης (evidence suggesting lack of carcinogenicity):** «Υπάρχει σειρά επαρκών μελετών οι οποίες καλύπτουν όλο το εύρος των επιπέδων έκθεσης στα οποία είναι γνωστό ότι εκτίθεται ο άνθρωπος, των οποίων τα συμπεράσματα συμφωνούν μεταξύ τους ως προς την απουσία θετικού συσχετισμού μεταξύ έκθεσης στην ουσία, το μίγμα ή την συνθήκη έκθεσης και απουσιάζει καρκίνου που έχει μελετηθεί μετά από οποιοδήποτε επίπεδο έκθεσης. Αναπόφευκτα, το συμπίεσμα μαρτυρία που υποδηλώνει απουσία ικανότητας καρκινογένεσης αφορά περιοριστικά τις δόσεις καρκίνου, τις συνθήκες και επίπεδα έκθεσης και τον χρόνο παρατήρησης που καλύπτονται από τις διαθέσιμες μελέτες. Επιπλέον, δεν μπορεί ποτέ να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο ύπαρξης πολύ μικρού κινδύνου για τα συγκεκριμένα επίπεδα έκθεσης.»

iii) Ικανότητα καρκινογένεσης σε παραματόζωα.

Οι ενδείξεις για ικανότητα καρκινογένεσης σε παραματόζωα ταξινομούνται στις εξής κατηγορίες:

α) **Επαρκής μαρτυρία για ικανότητα καρκινογένεσης (sufficient evidence of carcinogenicity):** «Η Ομάδα Εργασίας θεωρεί ότι έχει αποδείξει η ύπαρξη αιτιολογικής σχέσης μεταξύ της έκθεσης σε κάποια ουσία ή μίγμα και αυξημένης επίπτωσης κακοήθων νεοπλασμάτων ή κατώλιθλου συνδυασμού καλοήθων και κακοήθων νεοπλασμάτων α) σε δύο ή περισσότερα είδη ζώων ή β) σε δύο ή περισσότερες μελέτες που έγιναν σε ένα είδος σε διαφορετικούς χρόνους ή σε διαφορετικά εργαστήρια ή με διαφορετικά πρωτόκολλα.

Κατ'εξοχήση, ακόμα και μετά μονοδική μελέτη σε ένα μόνο είδος μπορεί να θεωρηθεί ότι προσφέρει επαρκή μαρτυρία ικανότητας καρκινογένεσης όταν βασίζονται παρατηρούνται κακοήθη νεοπλασμάτα μη συνήθη ως προς την συχνότητα, τη θέση, τον τύπο καρκίνου ή την ηλικία των ζώων κατά την εμφάνισή τους.»

β) **Περιορισμένη μαρτυρία για ικανότητα καρκινογένεσης (limited evidence of carcinogenicity):** «Οι παρατηρήσεις υποδηλώνουν την ύπαρξη ικανότητας καρκινογένεσης αλλά δεν επαρκούν για τελική αξιολόγηση ιδίως, τα, α) οι ενδείξεις καρκινογένεσης προέρχονται από ένα μόνο πείραμα, ή β) υπάρχουν ανασφάλεια

ερωτήματα σχετικά με την επάρκεια, τον σχεδιασμό ή την εκτέλεση του πειράματος ή την ερμηνεία των αποτελεσμάτων, ή (γ) η ουσία ή το μίγμα προκαλεί αύξηση στη συχνότητα μόνο καλοήθων νεοπλασμάτων ή αλλοιώσεων αβέβαιου νεοπλασματικού χαρακτήρα ή ορισμένων νεοπλασμάτων που ενδέχεται να παρατηρούνται σπάνια και με μεγάλη συχνότητα σε ορισμένα στελέχη πειραματοζώων.»

(γ) Ανεπαρκής μαρτυρία για ικανότητα καρκινογένεσης (inadequate evidence of carcinogenicity): «Οι μελέτες δεν μπορούν να ερμηνευθούν σαν συνηγορούσες υπέρ ή κατά της παρουσίας ικανότητας καρκινογένεσης λόγω σοβαρών ποιοτικών ή ποσοτικών αδυναμιών, ή δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με καρκινογένεση σε πειραματοζώα.»

(δ) Μαρτυρία που υποδηλώνει απουσία ικανότητας καρκινογένεσης (evidence suggesting lack of carcinogenicity): «Υπάρχουν μελέτες τουλάχιστον σε δύο είδη πειραματοζώων οι οποίες δείχνουν ότι, μέσα στα όρια των δοκιμασιών που χρησιμοποιήθηκαν, η ουσία ή το μίγμα δεν είναι καρκινογόνο. Αναπόφευκτα, το συμπέρασμα μαρτυρία που υποδηλώνει απουσία ικανότητας καρκινογένεσης' αφορά περιοριστικά τα είδη των πειραματοζώων, τις δόσεις καρκίνου και τα επίπεδα έκθεσης που μελετήθηκαν.»

Β) Συνολική κατάταξη. Με βάση το σύνολο των υπάρχοντων στοιχείων, οι ουσίες/μίγματα/συνθήκες έκθεσης κατατάσσονται σε μία από τέσσερις ομάδες ως προς την ικανότητά τους για καρκινογένεση στον άνθρωπο:

(α) Ομάδα 1 - Η ουσία (το μίγμα) είναι καρκινογόνος για τον άνθρωπο. (Για συνθήκες έκθεσης: Η συνθήκη έκθεσης περιλαμβάνει έκθεση σε παράγοντες που είναι καρκινογόνοι για τον άνθρωπο).

«Η κατηγορία αυτή χρησιμοποιείται όταν υπάρχει **επαρκής μαρτυρία** για ικανότητα καρκινογένεσης στον άνθρωπο. Κατ'εξαιρέση, κάποια ουσία (μίγμα) μπορεί να καταταχθεί στην κατηγορία αυτή όταν οι παρατηρήσεις στον άνθρωπο είναι λιγώτερο από επαρκείς αλλά υπάρχει επαρκής μαρτυρία για ικανότητα καρκινογένεσης σε πειραματοζώα και ισχυρές ενδείξεις μέσω παρατηρήσεων σε εκτεθέντες ανθρώπους ότι η ουσία δρα (σ.τ.μ. στον άνθρωπο) με μηχανισμό που σχετίζεται με την ικανότητα καρκινογένεσης (σ.τ.μ. σε πειραματοζώα).»

(β) Ομάδα 2

«Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει ουσίες, μίγματα και συνθήκες έκθεσης για τα οποία, στο ένα άκρο, οι ενδείξεις για ικανότητα καρκινογένεσης στον άνθρωπο είναι σχεδόν επαρκείς, και, στο άλλο άκρο, δεν υπάρχουν παρατηρήσεις στον άνθρωπο αλλά για τα οποία υπάρχει μαρτυρία για ικανότητα καρκινογένεσης σε πειραματοζώα. Οι ουσίες, τα μίγματα και οι συνθήκες έκθεσης κατατάσσονται στην ομάδα 2Α (πιθανά καρκινογόνο για τον άνθρωπο - probably carcinogenic to humans)

ή στην ομάδα 2B (ενδεχόμενα καρκινογόνο για τον άνθρωπο - possibly carcinogenic to humans), με βάση τις επιδημιολογικές και πειραματικές μαρτυρίες για ικανότητα καρκινογένεσης και άλλες σχετικές παρατηρήσεις.»

Ομάδα 2A - Η ουσία (το μίγμα) είναι πιθανά καρκινογόνος για τον άνθρωπο. (Για συνθήκες έκθεσης: Η συνθήκη έκθεσης περιλαμβάνει έκθεση σε παράγοντες που είναι πιθανά καρκινογόνοι για τον άνθρωπο).

«Η κατηγορία αυτή χρησιμοποιείται όταν υπάρχει **περιορισμένη μαρτυρία** για ικανότητα καρκινογένεσης στον άνθρωπο και επαρκής μαρτυρία για ικανότητα καρκινογένεσης σε πειραματόζωα. Σε ορισμένες περιπτώσεις, κάποια ουσία (μίγμα) μπορεί να καταταχθεί στην κατηγορία αυτή όταν υπάρχει **ανεπαρκής μαρτυρία** για ικανότητα καρκινογένεσης στον άνθρωπο και **επαρκής μαρτυρία** για ικανότητα καρκινογένεσης σε πειραματόζωα συν ισχυρές ενδείξεις ότι η καρκινογένεση προκαλείται από μηχανισμό ο οποίος επίσης λειτουργεί και στον άνθρωπο. Κατ' εξαίρεση, κάποια ουσία, μίγμα ή συνθήκη έκθεσης μπορεί να ταξινομηθεί στην κατηγορία αυτή με βάση μόνο **περιορισμένη μαρτυρία** για ικανότητα καρκινογένεσης στον άνθρωπο.»

Ομάδα 2B - Η ουσία (το μίγμα) είναι ενδεχόμενα καρκινογόνος για τον άνθρωπο. (Για συνθήκες έκθεσης: Η συνθήκη έκθεσης περιλαμβάνει έκθεση σε παράγοντες που είναι ενδεχόμενα καρκινογόνοι για τον άνθρωπο).

«Η κατηγορία αυτή χρησιμοποιείται όταν υπάρχει **περιορισμένη μαρτυρία** για ικανότητα καρκινογένεσης στον άνθρωπο και λιγότερο από **επαρκής μαρτυρία** για ικανότητα καρκινογένεσης σε πειραματόζωα. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί όταν υπάρχει **ανεπαρκής μαρτυρία** για ικανότητα καρκινογένεσης σε πειραματόζωα. Σε ορισμένες περιπτώσεις, κάποια ουσία, μίγμα ή συνθήκη έκθεσης για τα οποία υπάρχει **ανεπαρκής μαρτυρία** για ικανότητα καρκινογένεσης στον άνθρωπο αλλά **περιορισμένη μαρτυρία** για ικανότητα καρκινογένεσης σε πειραματόζωα μαζί με υποστηρικτικές ενδείξεις από άλλα, σχετικά στοιχεία μπορεί να ταξινομηθεί στην κατηγορία αυτή.»

Ομάδα 3 - Η ουσία (το μίγμα) δεν μπορεί να ταξινομηθεί ως προς την ικανότητά της για καρκινογένεση στον άνθρωπο.

«Η κατηγορία αυτή χρησιμοποιείται κυρίως για ουσίες, μίγματα και συνθήκες έκθεσης για τα οποία η μαρτυρία για ικανότητα καρκινογένεσης είναι ανεπαρκής σε ό,τι αφορά τον άνθρωπο και ανεπαρκής ή περιορισμένη σε ό,τι αφορά τα πειραματόζωα.

Κατ'εξαίρεση, ουσίες (μίγματα) για τις οποίες η μαρτυρία για ικανότητα καρκινογένεσης είναι ανεπαρκής σε ό,τι αφορά τον άνθρωπο αλλά επαρκής σε ό,τι αφορά τα πειραματόζωα μπορούν να καταταχθούν στην κατηγορία αυτή εφόσον υπάρχουν

ισχυρές ενδείξεις ότι ο μηχανισμός της καρκινογένεσης σε πειραματόζωα δεν λειτουργεί στον άνθρωπο.

Στην κατηγορία αυτή κατατάσσονται επίσης ουσίες, μίγματα και συνθήκες έκθεσης που δεν ταιριάζουν σε άλλη ομάδα».

Ομάδα 4 - Η ουσία (το μίγμα) πιθανά δεν είναι καρκινογόνο για τον άνθρωπο.

«Η κατηγορία αυτή χρησιμοποιείται για τις ουσίες ή τα μίγματα για τα οποία υπάρχει **μαρτυρία που υποδηλώνει απουσία ικανότητας καρκινογένεσης** στον άνθρωπο και τα πειραματόζωα. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ουσίες ή μίγματα για τα οποία υπάρχει **ανεπαρκής μαρτυρία** για ικανότητα καρκινογένεσης στον άνθρωπο αλλά **μαρτυρία που υποδηλώνει απουσία ικανότητας καρκινογένεσης** σε πειραματόζωα η οποία υποστηρίζεται ισχυρά και με συνέπεια από ένα πλατύ φάσμα άλλων, σχετικών ενδείξεων, μπορούν να καταταχθούν στην κατηγορία αυτή.»

Κατάταξη ΕΟΚ (Οδηγία 67/548 και τροποποιήσεις/συμπληρώσεις της). Η Οδηγία 67/548 για την Κατάταξη, Επισήμανση και Συσκευασία προβλέπει την κατάταξη των χημικών ουσιών σε ό,τι αφορά την ικανότητά τους για καρκινογένεση στον άνθρωπο σε μία από τρεις κατηγορίες. Ορίζει επίσης ότι η κατάταξη σε κάποια από αυτές τις κατηγορίες συνεπάγεται την αναγραφή ορισμένων «φράσεων κινδύνου» στις συσκευασίες των ουσιών αυτών. Η Οδηγία αυτή υπέστη μια σειρά από τροποποιήσεις και συμπληρώσεις με τη μορφή μεταγενέστερων Οδηγιών, σημαντικότερες από τις οποίες είναι η 6η τροποποίηση (Οδηγία 79/831) και η 5η προσαρμογή στην τεχνική πρόοδο (Οδηγία 83/467). Οι κατηγορίες κατάταξης ως προς την ικανότητα καρκινογένεσης που προβλέπονται από τη σειρά αυτή των Οδηγιών είναι οι εξής:

Κατηγορία 1: «Ουσίες που είναι γνωστά καρκινογόνα για τον άνθρωπο. Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την διαπίστωση αιτιολογικής σχέσης μεταξύ της έκθεσης του ανθρώπου στην ουσία και της ανάπτυξης καρκίνου».

Κατηγορία 2: «Ουσίες που θα μπορούσαν να θεωρηθούν καρκινογόνα για τον άνθρωπο. Υπάρχει επαρκής μαρτυρία που προκαλεί ισχυρή υποψία ότι η έκθεση του ανθρώπου στην ουσία μπορεί να καταλήξει στην ανάπτυξη καρκίνου, γενικά με βάση τα εξής:

- κατάλληλες μακροχρόνιες μελέτες σε πειραματόζωα
- άλλα σχετικά στοιχεία»

Κατηγορία 3: «Ουσίες που προκαλούν ανησυχία για ενδεχόμενες καρκινογόνες επιδράσεις στον άνθρωπο αλλά για τις οποίες οι διαθέσιμες πληροφορίες δεν επαρκούν για να γίνει ικανοποιητική αξιολόγηση. Υπάρχουν ορισμένες μαρτυρίες από σχετικές μελέτες σε πειραματόζωα, αλλά αυτές δεν επαρκούν για κατάταξη της ουσίας στην κατηγορία 2.»

Οι φράσεις κινδύνου που μπορούν να συνοδεύουν την κατάταξη των ουσιών ως προς την ικανότητα καρκινογένεσης είναι:

R 45 Μπορεί να προκαλέσει καρκίνο

R 40 Πιθανοί κίνδυνοι μόνιμων επιδράσεων

R 48 Κίνδυνοι σοβαρών βλαβών για την υγεία κατόπιν παρατεταμένης έκθεσης

Σύγκριση των κατηγοριών αυτών με εκείνες του συστήματος ταξινόμησης της IARC δείχνει ότι υπάρχει χονδρική αντιστοιχία μεταξύ των κατηγοριών 1, 2¹ και 3² της ΕΟΚ με τις Ομάδες 1, 2A και 2B της IARC, αντίστοιχα, πράγμα που υποδηλώνει και τα αντίστοιχα κριτήρια που εφαρμόζονται κατά την εξέταση της επάρκειας των ενδείξεων.

Η μετάφραση και έκδοση από το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών της παρούσας σειράς μονογραφιών αποβλέπει στο να προσφέρει μια πηγή συμπυκνωμένων πληροφοριών για τις καρκινογόνες ιδιότητες των χημικών ουσιών, ένα τμήμα για τον οποίο δυστυχώς υπάρχει έλλειψη κατάλληλης ελληνικής βιβλιογραφίας. Η κάλυψη στους τόμους αυτούς ουσιών που συναντώνται κυρίως σε επαγγελματικούς χώρους ελπίζεται ότι θα συμβάλει στην πληροφόρηση ατόμων που ενδιαφέρονται για τους κινδύνους που σχετίζονται με την επαγγελματική έκθεση (μηχανικών ασφαλείας, ιατρών εργασίας, ατόμων που ασχολούνται με την αξιολόγηση και τον έλεγχο των χημικών ουσιών) καθώς και όσων ενδιαφέρονται γενικότερα για τη χημική ασφαλεία.

Η έκδοση των τόμων 1-3 της σειράς έγινε δυνατή χάρη στην οικονομική ενίσχυση της Επιτροπής των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων, Γενική Διεύθυνση Απασχόλησης, Βιομηχανικών Σχέσεων και Κοινωνικών Υποθέσεων - Διεύθυνση Υγιεινής και Ασφαλείας, προς την οποία εκφράζονται ευχαριστίες. Ιδιαίτερες ευχαριστίες εκφράζονται επίσης στην κα. M.-T. Van der Venne, της παραπάνω Διεύθυνσης για την υποστήριξή της στην όλη προσπάθεια. Ευχαριστίες εκφράζονται επίσης στους κκκ. Χρήστο Βαλαβάνη και Μαργαρίτα Μπεκύρου για την πολύτιμη βοήθειά τους στη μετάφραση ορισμένων τεχνικών όρων.

Αθήνα, Ιούνιος 1993

Σ. Κυρτόπουλος
Εργαστήριο Χημικής Καρκινογένεσης
Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Ευρωπαϊκή Κοινότητα, σαν σημαντικός παγκόσμιος παραγωγός και χρήστης χημικών ουσιών, έχει μακροχρόνιο ενδιαφέρον για τη χημική ασφάλεια.

Η Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων έχει καταβάλει σημαντικές προσπάθειες για τον έλεγχο των τοξικών χημικών ουσιών στον χώρο εργασίας, μεταξύ του γενικού πληθυσμού και στο περιβάλλον. Για τον σκοπό αυτό έχουν αναπτυχθεί τόσο νομικά όργανα όσο και ερευνητικά προγράμματα. Η κατάλληλη επισήμανση αποτελεί κλειδί για τον έλεγχο μιάς επικίνδυνης ουσίας. Η Οδηγία της Επιτροπής (83/467/ΕΟΚ), ορίζει το πλαίσιο για την επισήμανση των επικινδύνων ουσιών - χρήση συμβόλων, φράσεων κινδύνου και φράσεων ασφαλείας, περιλαμβανομένων εκείνων για τα καρκινογόνα (δυστηκικά ή εκείνα για τα οποία υπάρχουν συγκεκριμένες ενδείξεις). Σε ό,τι αφορά τον παρόντα τόμο, ιδιαίτερα σημασία έχουν οι φράσεις κινδύνου: R 45 - Μπορεί να προκαλέσει καρκίνο, R 40 - Ενδεχόμενοι κίνδυνοι μη αντιστρεπτών επιδράσεων και R 48 - Κίνδυνος σοβαρής βλάβης της υγείας μετά από παρατεταμένη έκθεση.

Ο καρκίνος, λόγω της σύνδεσής του στα μισά των περισσότερων ανθρώπων με μία αναπότρεπτη και συχνά δυσάρεστη εξέλιξη προς τον θάνατο, αποτελεί σε κατά συνέπεια θέμα ιδιαίτερου ενδιαφέροντος, αφού κατά τα τελευταία χρόνια αναγνωρίστηκε ότι συνιστά ιδιαίτερο κίνδυνο που μπορεί να προκύψει μετά από έκθεση σε ορισμένες χημικές ουσίες που βρίσκονται σε συχνή χρήση. Αν και ο καρκίνος είναι μόνον μία από τις σοβαρές βλάβες της υγείας που μπορούν να προκληθούν από την έκθεση σε χημικές ουσίες (άλλες βλάβες περιλαμβάνουν, για παράδειγμα, τις τοξικές επιδράσεις στα αναπαραγωγικό, το ανοσολογικό ή το νευρικό σύστημα), η ικανότητα των χημικών ουσιών για καρκινογένεση εξακολουθεί να είναι ζήτημα προτεραιότητας, ιδιαίτερα κατά την τελευταία δεκαετία.

Η επισήμανση μιάς ουσίας σαν «καρκινογόνο» είναι ένα πράγμα, ενώ η εκτίμηση της σημασίας αυτής της επισήμανσης από την πλευρά του χρήστη, σε ό,τι αφορά την ασφάλεια κατά την χρήση, είναι άλλο. Για τον λόγο αυτό, η Ad-Hoc Ομάδα για τις Επικίνδυνες Ουσίες (εμπειρογνώμονες που επλέγηκαν από την Γενική Διεύθυνση Απασχόλησης, Βιομηχανικών Σχέσε-

ων και Κοινωνικών Υποθέσεων με τη συμμετοχή του Τμήματος Τοξικολογίας της Επιστημονικής Συμβουλευτικής Επιτροπής για την Εξέταση της Τοξικότητας και της Οικοτοξικότητας των Χημικών Ουσιών) ετοιμάζουν συνοπτικές ανασκοπήσεις των κύριων σημείων των επιστημονικών δεδομένων που αποτελούν τη βάση της αξιολόγησης της ικανότητας καρκινογένεσης μιάς χημικής ουσίας. Οι πρώτες 36 από αυτές τις ανασκοπήσεις παρουσιάστηκαν στον τόμο 1 και προγραμματίζεται και άλλοι όμοιοι τόμοι να εμφανιστούν κάθε χρόνο. Σκοπός είναι οι ανασκοπήσεις αυτές να διατεθούν πλατειά σαν γρήγορη, αξιόπιστη πηγή πληροφόρησης για όσους έχουν την ευθύνη του καθορισμού και της υλοποίησης μέτρων προστασίας από τις χημικές ουσίες, καθώς και για τον ιατρικό κόσμο που έχει αρχίσει να συνειδητοποιεί τη σημασία του ελέγχου της ενδεχόμενης έκθεσης σε επικίνδυνες ουσίες στον χώρο εργασίας. Προορίζονται επίσης για τη χρήση όσων ασχολούνται με την κατάταξη, επισήμανση, απαγόρευση, περιορισμό της χρήσης, προστασία των εργαζομένων και τον καθορισμό ορίων έκθεσης των χημικών ουσιών.

Οι ανασκοπήσεις αυτές δεν προορίζονται να είναι εγκυκλοπαιδικές αλλά να παρουσιάσουν με σαφήνεια τα σημαντικότερα επιστημονικά στοιχεία από μελέτες σε πειραματόζωα, από τα αποτελέσματα σύντομων δοκιμασιών για μεταλλαξογόνα και καρκινογόνα και από επιδημιολογικές μελέτες που συνυπολογίζονται κατά την αξιολόγηση του κινδύνου από μιά χημική ουσία. Οι αναφερόμενες δημοσιεύσεις έχουν επιλεγεί ώστε όποιος επιθυμεί περισσότερες πληροφορίες για κάποια συγκεκριμένη πλευρά του θέματος να έχει ένα εύκολο οδηγό προς την γενικότερη βιβλιογραφία. Αν και η καρκινική διαδικασία είναι ευκολότερο να αναγνωρισθεί στα όγμιμα στάδιά της από ό,τι στα πρώϊμα, εντούτοις δεν υπάρχει αμφιβολία ότι ορισμένες ουσίες έχουν μεγάλη πιθανότητα να προκαλέσουν συγκεκριμένους τύπους καρκίνου σε μέρος του εκτιθέμενου πληθυσμού, ακόμα και μετά από σύντομη έκθεση και με αποδεδειγμένη την ύπαρξη δοσοεξαρτημένων επιδράσεων. Τέτοιες χημικές ουσίες μπορούν να θεωρηθούν ισχυρά καρκινογόνα. Στο άλλο άκρο, υπάρχουν χημικές ουσίες για τις οποίες υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ικανότητας καρκινογένεσης από πειράματα, αλλά καμιά τέτοια ένδειξη δεν έχει βρεθεί από παρατηρήσεις σε εκτεθέντα άτομα, είτε διότι μετά από μελέτη δεν βρέθηκε τίποτα το ύποπτο, είτε, πράγμα ιδιαίτερα ανησυχητικό, διότι δεν έχουν γίνει συστηματικές μελέτες σε ανθρώπινους πληθυσμούς. Οι πειραματικές ενδείξεις ενδέχεται να είναι τέτοιες που να επιβάλλουν, για λόγους αυξημένης ασφάλειας, η ουσία να θεωρηθεί καρκινογόνος. Ομως στην πράξη έχει σημασία να γνωρίζει κανείς σε ποιά περιοχή του φάσματος της ικανότητας καρκινογένεσης τοποθετείται η ουσία, έτσι ώστε να μπορεί να δώσει κατάλληλες συμβουλές και διαβεβαιώσεις αν

παρουσιαστεί η ανάγκη. Επίσης, η υλοποίηση μέτρων ασφαλείας σε ένα εργοστάσιο είναι πιά πιθανό να είναι αποτελεσματική άν οι υπεύθυνοι έχουν εύκολη πρόσβαση στα επιστημονικά στοιχεία στα οποία βασίζονται τα μέτρα αυτά.

Η Διεθνής Υπηρεσία Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer, IARC) της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας εκδίδει μιά σειρά λεπτομερών μονογραφιών για την αξιολόγηση των κινδύνων καρκινογένεσης για τον άνθρωπο και η αξιολόγηση αυτή, όπου ήταν διαθέσιμη, έχει συμπεριληφθεί στο εισαγωγικό τμήμα της παρούσας μονογραφίας με τη διατύπωση που υπάρχει στις αντίστοιχες περιλήψεις της IARC.

Ένα ιδιαίτερα δύσκολο πρόβλημα που αντιμετωπίζεται από τους επιδημιολόγους στις μελέτες της επίπτωσης του καρκίνου υπό συγκεκριμένες συνθήκες έκθεσης είναι η μακρά λανθάνουσα περίοδος που παρατηρείται. Η περίοδος αυτή μπορεί να κειμένεται από λίγα χρόνια μέχρι μερικές δεκαετίες. Με δεδομένο ότι οι συστηματικές μελέτες εργοστασιακών πληθυσμών άρχισαν σε σημαντική κλίμακα μόλις κατά τη δεκαετία του 1970, είναι φανερό ότι ενδέχεται να απαιτούνται ακόμα μερικά χρόνια μέχρις ότου σε πολλές από αυτές τις μελέτες συσσωρευθεί ικανοποιητικός αριθμός ανθρωποετών για την εξαγωγή στατιστικά αξιόπιστων συμπερασμάτων. Παρά το γεγονός ότι οι γνώσεις για την διαδικασία της καρκινογένεσης σε πειραματόζωα και της μεταλλαζογένεσης σε συστήματα σύντομων δοκιμασιών αυξάνονται γρήγορα, στην τελική αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης μιάς ουσίας τα δεδομένα που αφορούν την ανθρώπινη έκθεση δεν μπορούν παρά να είναι κρίσιμα. Λόγω της σπουδαιότητας αυτών των στοιχείων, σχεδιάζεται οι ουσίες που παρουσιάζονται εδώ να παραμείνουν υπό παρακολούθηση και τυχόν σημαντικές νέες πληροφορίες θα προστίθενται με τη μορφή παρατημάτων σε μελλοντικούς τόμους της σειράς.

Τέλος, μεγάλη ευγνωμοσύνη οφείλεται στα πολλά άτομα που συνεισέφεραν τόσο πολύ ούτως ώστε οι ανασκοπήσεις αυτές να αντανakλούν με ακρίβεια την κατάσταση όπως είχε κατά το τελευταίο μέρος του 1988.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Συνοπτικές ανασκοπήσεις των επιστημονικών δεδομένων.....	1
Ακρυλονιτρίλιο.....	3
2-προπενσ-νιτρίλιο	
4-Αιμνοδιφαινύλιο και τα άλατά του.....	11
1,1'-διφαινυλ-4-αμίνη	
4-διφαινυλ(υλ)-αμίνη	
Αμιτρόλιτ.....	19
1H-1,2,4-τριαζολ-3-αμίνη	
Αμινοτριαζόλιτ	
Τριοξειδίο του αντιμονίου.....	25
Βενζόλιο.....	29
Διο-χλωρομεδυλαιδέρας.....	41
Χλωρισύχο κάδμιο.....	45
Χρωμικό ασθένια.....	57
Χλωρομεθύλο-μεδυλαιδέρας.....	65
ο-Διανισιδίνη.....	71
3,3'-Διμεθοξυβενζιδίνη	
1,2-Διβρωμο-3-χλωροπροπάνιο.....	77
3,3'-Διχλωροβενδιζίνη.....	83
3,3'-Διχλωρο-διφαινυλο-4,4'-ξυλενοδιαμίνη	
Θειικός διαιθυλεστέρας.....	89
Θειικό διαιθύλιο	
Διμεθυλοκαρβαμυλοχλωρίδιο.....	95
N,N-Διμεθυλυδραζίνη.....	101
Θειικός διμεθυλεστέρας.....	105
Θειικό διμεθύλιο	
Επιχλωρυδρίνη.....	111
1-Χλωρο-2,3-επόξυ-προπάνιο	
Διβρωμοαιθάνιο.....	117
Αιθυλενοξειδίο.....	123
Εξαμεθύλοφωσφορικό τριαμίδιο.....	131
Εξαμεθύλοφωσφοροδιαμίδιο	
Χρωμικός μέλυθδος.....	135
Κίτρινο του χρωμίου	
4,4'-Μεθύλενο-δισ(2-χλωροάνιλίνη).....	141

Μεθυλιωδίδιο.....	147
Ιωδομεθάνιο	
2-Ναφθυλαμίνη και τα άλατά της.....	151
β-Ναφθυλαμίνη	
5-Νιτροακεναφθένιο.....	159
1,2-Διϋδρο-5-νιτρο-ακεναφθυλένιο	
4-Νιτροδιφαινύλιο.....	163
2-Νιτροναφθαλένιο.....	169
2-Νιτροπροπάνιο.....	173
N-Νιτρωδοδιμεθυλαμίνη.....	177
N,N-Διμεθυλονιτρωδοαμίνη	
1,3-Προπανοσουλτόνη.....	183
Προπανολίδιο.....	187
β-Προπιολακτόνη	
Προπυλενιμίνη.....	193
2-Μεθυλαζιριδίνη	
2-Μεθυλαζακυκλοπροπάνιο	
Χρωμικό στρόντιο.....	197
Θειουρία.....	203
ο-Τολιδίνη.....	209
3,3'-Διμεθυλοβενζιδίνη	
Χρωμικός γευδάργυρος.....	215
Χημικοί Τύποι.....	223
Μέλη της ad hoc ομάδας για τις επικίνδυνες ουσίες - καρκινογόνα.....	229

**ΣΥΝΟΠΤΙΚΕΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ
ΤΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ**

ΑΚΡΥΛΟΝΙΤΡΙΛΙΟ

CAS No 00107-13-1

EINECS No 2034665

1. Βιοαγωγικά σκόλια

Το ακρυλονιτρίλιο (2-προπαινονιτρίλιο) είναι ένα σημαντικό μονομερές που χρησιμοποιείται ευρέως στη βιομηχανία πλαστικών και ελαστικού, καθώς και σαν χημικό αντιδραστήριο. Το ακρυλονιτρίλιο, ή πιθανά ένας μεταβολίτης που το αξιοποιεί (γλυκιδονιτρίλιο), μπορεί να αντιδράσει με τα νουκλεϊνικά οξέα, πιθανά σχηματίζοντας ομοιοπολικούς δεσμούς. Οι μαρτυρίες που υπάρχουν υποδηλώνουν ότι η σφάλκωσιση των νουκλεϊνικών οξέων συμβαίνει σε πολύ μικρότερη έκταση απ' ό,τι με άλλες βινυλικές ενώσεις [1,2].

Το ακρυλονιτρίλιο εξετάστηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer -) IARC) το 1979 [3] και το 1987 [4], στη δεκαήμερη συνεδρίαση του 1987 αξιολογήθηκε ως σκολοιδήτος: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του ακρυλονιτρίλιου σε πειραματόζωα. Υπάρχει περιορισμένη μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του ακρυλονιτρίλιου στον άνθρωπο. Η ουσία αυτή είναι πιθανά καρκινογόνος για τον άνθρωπο (Ομάδα 2Α)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Σε μία πρόσφατη μελέτη [5] το ακρυλονιτρίλιο χορηγήθηκε σε επίμυες, για χρονικό όμοιο διάστημα μικρότερο από αυτό που θεωρείται αποδεκτό σε σύγχρονες δοκιμασίες καρκινογένεσης. Παρατηρήθηκε κάποια αύξηση της συχνότητας εμφάνισης όγκων όταν η έκθεση έγινε με εισπνοή, καθώς και μικρότερη αύξηση μετά από κατάποση, κυρίως όσον αφορά τους όγκους του μαστού, τα θηλώματα του προστατού, και τα σκανδιώματα και ενδοχόμενα τους όγκους του εγκεφάλου (γλωιώματα). Μία μεταγενέστερη και πιο εκτεταμένη ανασκόπηση της εμφάνισης καρκίνου του εγκεφάλου μετά από έκθεση με εισπνοή επιβεβαίωσε την αύξηση της συχνότητας εμφάνισης γλωιωμάτων σε ζώα που είχαν εκτεθεί στις μέγιστες δόσεις της ουσίας [6]. Δυστυχώς, οι δοκιμασίες καρκινογένεσης σε επίμυες έχουν εκτελεστεί από τη βιομηχανία, με χαρήγηση τόσο με εισπνοή όσο και από το στόμα. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών είναι προσιτά αλλά όχι ευρέως

διαδεδομένα (βλ. 1), έχουν όμως ανασκοπηθεί από διάφορες κανονιστικές αρχές (π.χ. 7). Πολλά από τα στοιχεία των ανασκοπήσεων αυτών ήσαν στη διάθεση της ομάδας εργασίας του Διεθνούς Προγράμματος για την Ασφάλεια των Χημικών Ουσιών (International Programme on Chemical Safety) που ασχολήθηκε με τη συγγραφή του τόμου για το ακρυλονιτρίλιο στη σειρά Environmental Health Criteria (βλ. 1). Υπάρχει επίσης μιά σύντομη μελέτη της Dow Chemical Company Laboratories πάνω στις επιδράσεις του ακρυλονιτριλίου μετά την από του στόματος χορήγηση [8] και έχει επίσης δημοσιευτεί μιά περισσότερο αναλυτική μελέτη για τη χορήγηση της ουσίας αυτής με εισπνοή [9]. Όλες οι μελέτες δείχνουν ότι η χορήγηση ακρυλονιτριλίου σε επίμυες από το στόμα προκαλεί νεοπλάσματα του εγκεφάλου, μαλπιγιακά θηλώματα του στομάχου και καρκινώματα του αδένος Zymbal. Επιπρόσθετα, σε ορισμένες μελέτες αναφέρονται όγκοι της γλώσσας, του λεπτού εντέρου και του μαστικού αδένου. Σε μελέτες όπου η ουσία χορηγήθηκε σε επίμυες με εισπνοή προκλήθηκαν νεοπλάσματα του εγκεφάλου, του μαστικού αδένου, του αδένου Zymbal και του προστομάχου.

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες και γονοτοξικές ιδιότητες

Το ακρυλονιτρίλιο ήταν μιά από τις 10 χημικές ουσίες που εξετάσθηκαν στα πλαίσια της συνεργατικής μελέτης των *in vitro* δοκιμασιών του Διεθνούς Προγράμματος για την Ασφάλεια των Χημικών Ουσιών (International Programme on Chemical Safety) [10]. Στη μελέτη αυτή μετρήθηκαν περίπου 90 ξεχωριστές ομάδες στοιχείων για τις περισσότερες από τις υπό εξέταση χημικές ουσίες. Το ακρυλονιτρίλιο εμφάνισε ευρύ φάσμα γονοτοξικής δραστηριότητας στα 14 *in vitro* συστήματα δοκιμασίας στα οποία εξετάσθηκε, από την πρόκληση γονιδιακών μεταλλάξεων σε βακτήρια μέχρι την πρόκληση χρωμοσωμικών ανωμαλιών και γονιδιακών μεταλλάξεων σε καλλιέργειες κυττάρων θηλαστικών. Η ικανότητα μεταλλαξογένεσης του ακρυλονιτριλίου ανασκοπείται στην [3], στο παράρτημα 2 της [10] και στην [11].

In vivo δοκιμασίες σε μύες για την πρόκληση μικροπυρήνων σε ερυθροκύτταρα ήταν αρνητικές [12], όπως επίσης και δοκιμασίες σε επίμυες και μύες για πρόκληση χρωμοσωμικών ανωμαλιών στον μυελό των οστών [12, 13]. Θετικές ήταν οι δοκιμασίες σε *Drosophila melanogaster* [11]. Η δοκιμασία της επικρατούς θνησιγόνου μετάλλαξης σε μύες ήταν αρνητική [12]. Εξέταση 18 εργαζομένων που είχαν εκτεθεί σε ακρυλονιτρίλιο για 15 περίπου χρόνια δεν έδειξε καμιά διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε σύγκριση με ομάδα μαρτύρων [14].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Είναι γνωστές έξι επιδημιολογικές μελέτες σχετικές με το ακρυλονιτρίλιο οι οποίες αφορούν περί τις 6000 εργαζομένους [15, 16, 17, 18, 19, 20, 21]. Ο αριθμός αυτός των εργαζομένων προέρχεται από τους άνω των 100.000 εργαζομένων που έχουν εκτεθεί σε ακρυλονιτρίλιο μόνο στις ΗΠΑ. Δυστυχώς οι περισσότερες από τις μελέτες αυτές έχουν μάλλον περιορισμένη αξία εξαιτίας διαφόρων αδυναμιών, όπως δυσκολία στον εντόπισμό κατάλληλων ομάδων ατόμων, σύγχυσης λόγω έκθεσης και σε άλλα πιθανά καρκινογόνα, προβληματικής εκτίμησης των πιθανών επιπέδων έκθεσης, ανυπαρξίας ιστορικών καπνίσματος και, τέλος, του ενδεχομένου η περίοδος της μελέτης να ήταν μικρότερη από τη λανθάνουσα περίοδο ανάπτυξης του καρκίνου.

Τέσσερις μελέτες, δύο στις ΗΠΑ, μία στο Ηνωμένο Βασίλειο και μία στη Γερμανία, που καλύπτουν περί τις 4200 εργαζομένους, αφορούσαν κυρίως έκθεση στο ακρυλονιτρίλιο [15, 16, 17, 18, 19]. Η πρώτη από αυτές αφορά 1345 άνδρες εργαζομένους που εκτέθηκαν σε εργοστάσιο παραγωγής νημάτων στις ΗΠΑ κατά την περίοδο 1950-1966. Τα άτομα αυτά παρακολούθηθηκαν για να μελετηθεί η θνησιμότητα και η επίπτωση καρκίνου κατά την περίοδο 1956-1979, ενώ έγινε ενημέρωση των αποτελεσμάτων μέχρι το 1981 [15, 16]. Μετά την πρώτη φάση της μελέτης βρέθηκε ότι η συχνότητα καρκίνου του πνεύμονα ήταν μεγαλύτερη από την αναμενόμενη (παρατηρήθηκαν 8, αναμένοντο 4.4) [15]. Διαπιστώθηκε ακόμα ότι ο κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος μεταξύ εργαζομένων με περισσότερα από πέντε χρόνια έκθεσης (παρατηρήθηκαν 6, αναμένοντο 2.3) ή σε δέσεις εργασίας με υψηλή έκθεση (παρατηρήθηκαν 6, αναμένοντο 2.7) από ό,τι μεταξύ εργαζομένων που είχαν εκτεθεί για μικρότερες χρονικές περιόδους (παρατηρήθηκαν 2, αναμένοντο 1.4) ή σε χαμηλά επίπεδα έκθεσης (παρατηρήθηκαν 2, αναμένοντο 1.4). Μέχρι το 1981, είχαν αναφερθεί δύο επιπλέον περιστατικά (έναντι 2.8 που αναμένοντο), δημιουργώντας έτσι ένα συνολικό αριθμό 10 περιστατικών ενώ αναμένοντο 7.2 (μικρότερη αύξηση από ό,τι είχε αναφερθεί στη μελέτη του 1976). Όμως στη μελέτη αυτή έγινε εμφανής μία σημαντική αύξηση των καρκίνων του προστάτη (παρατηρήθηκαν 6, αναμένοντο 1.8).

Σε μία άλλη μελέτη θνησιμότητας και συχνότητας του καρκίνου μεταξύ 1083 εργαζομένων σε ένα άλλο εργοστάσιο νημάτων της ίδιας εταιρείας [18], δεν παρατηρήθηκε μεν αύξηση του καρκίνου του πνεύμονα, αλλά βρέθηκε αύξηση του καρκίνου του προστάτη (παρατηρήθηκαν 5 περιστατικά, αναμένοντο 1.9). Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι είναι δύσκολο να αξιολογη-

θεί η σημασία της αύξησης του αριθμού των περιστατικών καρκίνου του προστάτη που βρέθηκαν. Τέτοια αύξηση δεν έχει διαπιστωθεί σε μελέτες έκθεσης σε ακρυλονιτρίλιο σε άλλες χημικές βιομηχανίες.

Σε μία μελέτη θνησιμότητας 934 ανδρών που δούλεψαν για ένα τουλάχιστον χρόνο σε έξη εργοστάσια στο Ηνωμένο Βασίλειο στον πολυμερισμό του ακρυλονιτριλίου και ύφανση ακρυλικών κατά την περίοδο 1950-1968, παρατηρήθηκε μικρή αύξηση θανάτων οφειλόμενων σε όλους τους τύπους καρκίνου, οφειλόμενη κυρίως σε καρκίνους του πνεύμονα, του στομάχου, του παχέος εντέρου και του εγκεφάλου. Εν τούτοις μόνον οι καρκίνοι του στομάχου ήταν σημαντικά αυξημένοι (παρατηρήθηκαν 5, αναμένοντο 1.9). Οι συγγραφείς επισημαίνουν την περιορισμένη έκταση της μελέτης καθώς και το ενδεχόμενο τοπικοί παράγοντες να επηρέασαν τα ευρήματα [18].

Μία μελέτη θνησιμότητας μεταξύ 884 ανδρών που εκτέθηκαν σε ακρυλονιτρίλιο μεταξύ 1950 και 1977 σε ένα Γερμανικό εργοστάσιο δεν έδειξε αύξηση στη θνησιμότητα από καρκίνο [19]. Εν τούτοις το αποτέλεσμα αυτό είναι δύσκολο να εκτιμηθεί εξαιτίας της ελλιπούς παρακολούθησης της υπό εξέταση ομάδας.

Μία μελέτη μεταξύ δύο ομάδων εργαζομένων σε εργοστάσιο ελαστικού (καουτσούκ), που εκτέθηκαν σε ακρυλονιτρίλιο κατά την παρασκευή λάτεξ [20] έδειξε ότι μεταξύ 327 εργαζομένων υπήρξε αύξηση των καρκίνων του πνεύμονα (παρατηρήθηκαν 9, αναμένοντο 5.9) των καρκίνων της ουροδόχου κύστεως (παρατηρήθηκαν 2, αναμένοντο 0.5) και των καρκίνων του λεμφικού και του αιμοποιητικού συστήματος (παρατηρήθηκαν 4, αναμένοντο 1.8).

Μία μελέτη έγινε σε δώδεκα εργοστάσια μίας εταιρείας χημικών στην Ομοσπονδιακή Γερμανία [21]. Συνολικά εντοπίσθηκαν 1469 εργαζόμενοι που είχαν εκτεθεί σε ακρυλονιτρίλιο κατά την παρασκευή πλαστικών ή λάτεξ. Αν εξαιρεθεί ένα από τα εργοστάσια που μελετήθηκαν, τότε συμπεραίνεται αύξηση θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα (παρατηρήθηκαν 9, αναμένοντο 4.6) και καρκίνο του λεμφικού και του αιμοποιητικού συστήματος (παρατηρήθηκαν 4, αναμένοντο 1.4). Στις δύο αυτές μελέτες οι εργαζόμενοι είχαν εκτεθεί και σε άλλες χημικές ουσίες. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για τη δεύτερη μελέτη, όπου υπάρχουν αξιοσημείωτες διαφορές μεταξύ των εργοστασίων. Κατά συνέπεια η ερμηνεία των αποτελεσμάτων καθίσταται δύσκολη.

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Το ακρυλονιτρίλιο είναι καρκινογόνο σε επίμυες μετά από έκθεση με εισπνοή ή κατάποση, προκαλώντας αυξημένο αριθμό όγκων του κεντρικού νευρικού συστήματος, του αδένος Zymbal, του προστομάχου και του μαστικού αδένου.

Το ακρυλονιτρίλιο προκαλεί βλάβες στο DNA και ήταν μεταλλαζογόνο σε βακτήρια και σε καλλιέργειες κυττάρων θηλαστικών. Είναι κλαστογονικό και προκαλεί ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων καθώς και κυτταρική εξαλλαγή *in vitro* αλλά όχι *in vivo*. Ήταν αρνητικό στη δοκιμασία της επικρατούς θνησιγόνου μετάλλαξης.

Ορισμένες επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ελαφρά αύξηση των καρκίνων του πνεύμονα, κάτι που δεν επιβεβαιώθηκε από πιο πρόσφατες μελέτες. Αύξηση των καρκίνων του προστάτη βρέθηκε σε δυο μελετηθέντες πληθυσμούς. Η πιθανότητα ότι το ακρυλονιτρίλιο είναι καρκινογόνο για τον πνεύμονα ή τον προστάτη δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Κρίνεται απαραίτητη περαιτέρω παρακολούθηση των ομάδων εκτεθέντων σε ακρυλονιτρίλιο εργαζομένων που έχουν ήδη μελετηθεί. Θα ήταν χρήσιμο να γίνει μιά μελέτη ελεγχόμενων περιστατικών ως προς την εμφάνιση καρκίνων του πνεύμονα και του προστάτη στις δύο ομάδες, ώστε να γίνει δυνατός ο έλεγχος συγχυτικών παραγόντων όπως το κάπνισμα και η έκθεση σε άλλες ουσίες στους χώρους εργασίας. Η βιομηχανία θα πρέπει να ενθαρρυνθεί να δημοσιοποιήσει τα αποτελέσματα των δικών της μελετών για την καρκινογένεση από το ακρυλονιτρίλιο.

Βιβλιογραφία

- [1] World Health Organization (1983) Environmental Health Criteria. Vol. 28. Acrylonitrile, section 7.1.3. Biochemical changes and mechanisms of acrylonitrile toxicity. Geneva, 62-66
- [2] Peter, H., Appel, K.E., Berg, R. and Bolt, H.M. (1983) Irreversible binding of acrylonitrile to nucleic acids. *Xenobiotica*, **13**, 19-25
- [3] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals*

to Humans. Vol. 19. Some monomers, plastics and synthetic elastomers, and acrolein. Lyon, 73-113

- [4] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans. Supplement 7. An updating of IARC monographs. Vol. 1 to 42.* Lyon, 79-80
- [5] Maltoni, C., Ciliberti, A. and Di Maio, V. (1977) Carcinogenicity bioassays on rats of acrylonitrile administered by inhalation and by ingestion. *Med. Lav.*, **68**, 401-411
- [6] Maltoni, C., Ciliberti, A. and Carretti, D. (1982) Experimental contributions in identifying brain potential carcinogens in the petrochemical industry. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **381**, 216-249
- [7] United Kingdom Ministry of Agriculture, Fisheries and Food (1982) *Survey of acrylonitrile and methacrylonitrile in food contact materials and in food (Food surveillance paper No 6).* London, HMSO
- [8] Quast, J.F., Humiston, C.G., Wade, C.E., Carreon, R.M., Hermann, E.A., Park, C.N. and Schwetz, B.A. (1981) Results of a chronic toxicity and oncogenicity study in rats maintained on water containing acrylonitrile for 24 months (Abstract No 467). *Toxicologist*, **1**, 129
- [9] Bigner, D.D., Bigner, S.H., Burger, P.C., Shelburne, J.D. and Friedman, H.S. (1986) Primary brain tumours in Fisher 344 rats chronically exposed to acrylonitrile in their drinking-water. *Food chem. Toxicol.*, **24**, 129-137
- [10] Ashby, J., De Serres, F.J., Draper, M. Ishidate, M., Jr, Margolin, B.H., Matter, B.E. and Shelby, M.D. (1985) Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the IPCS's collaborative study on *in vitro* assays. *Prog. Mutat. Res.*, **5**. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, Oxford and New York. 20-21, 150-151 and 178-180
- [11] Lambotte-Vanderpaer, M. and Duverger-van Bogaert, M. (1984) Genotoxic properties of acrylonitrile. *Mutat. Res.*, **134**, 49-59
- [12] Léonard, A., Garny, V., Poncelet, F. and Mercier, M. (1981) Mutagenicity of acrylonitrile in mouse. *Toxicol. Lett.*, **7**, 329-334
- [13] Rabello-Gay, M.N. and Ahmed, A.E. (1980) Acrylonitrile: *in vivo* cytogenetic studies in mice and rats. *Mutat. Res.*, **79**, 249-255
- [14] Thiess, A. and Fleig, I. (1978) Analysis of chromosomes of workers exposed to acrylonitrile. *Arch. Toxicol.*, **41**, 149-152
- [15] O'Berg, M.T. (1980) Epidemiologic study of workers exposed to acrylonitrile. *J. Occup. Med.*, **22**, 245-252
- [16] O'Berg, M.T., Chen, J.L., Burke, C.A., Walrath, J. and Pell, S (1985) Epidemiologic study of workers exposed to acrylonitrile: an update. *J. occup. Med.*, **11**, 157-163

- [17] Chen, J.L., Walrath, J., O'Berg, M.T. Burke, C.A. and Pell, S. (1987) Cancer incidence and mortality among workers exposed to acrylonitrile. *Am. J. Ind. Med.*, **11**, 157-163
- [18] Werner, J.B. and Carter, J.T. (1981) Mortality of United Kingdom acrylonitrile polymerisation workers. *Br. J. Ind. Med.*, **38**, 247-253
- [19] Kiesselbach, N., Korallus, U., Lange, H.J., Neiss, A. and Zwingers, T. (1977) Acrylonitril - Epidemiologische Studie-Bayer (1977). *Zbl. Arbeitsmed.*, **10**, 256-257
- [20] Delzell, E. and Monson, R.R. (1982) Mortality among rubber workers. VI. Men with potential exposure to acrylonitrile. *J. occup. Med.*, **24**, 767-769
- [21] Thiess, A.M., Frentzel-Beyme, R., Link, R. and Wild, H. (1980) Mortalitätsstudie bei Chemiefacharbeiten verschiedener Produktionsbetriebe mit Exposition auch gegenüber Acrylnitril. *Zbl. Arbeitsmed.*, **30**, 259-267

4-AMINODIFAINYLIO KAI TA ALATA TOY

CAS No 00092-67-1

EINECS No 2021771

1. Εισαγωγικά σχόλια

Στο παρελθόν, το 4-αμινοδιφαινύλιο [1,1'-διφαινυλ-4-αμίνη, 4-διφαινυλ-(υλ)-αμίνη] επαρασκευάζετο για χρήση σαν αντιοξειδωτικό των ελαστικών, αλλά σήμερα δεν χρησιμοποιείται πια. Μεταβολικές μελέτες, κατά κύριο λόγο σε τρωκτικά και σκύλους, έχουν αποδείξει ότι η N-υδροξυλίωση στο ήπαρ με σχηματισμό ενός N-γλυκουρονιδίου της N-υδροξυ-αρυλαμίνης και εν συνεχεία υδρόλυση σε όξινο περιβάλλον στα ούρα είναι ο πλέον πιθανός δρόμος με τον οποίο το τελικό καρκινογόνο μόριο φτάνει στα επιθηλιακά κύτταρα της ουροδόχου κύστεως. Υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ειδών ως προς τις ταχύτητες και τα σημεία εκτέλεσης αυτών των αντιδράσεων [1,2]. Οι δραστηριότητες της μονο-οξειδάσης σε διάφορα είδη καθώς και ο μεταβολισμός των αρωματικών αμινών όπως το 4-αμινο-διφαινύλιο έχουν μελετηθεί [3]: έχει επίσης εξεταστεί το ενδεχόμενο άμεσης επίδρασης στη διαμόρφωση του DNA έχει εξετασθεί [4].

Η Διεθνής Υπηρεσία Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) ανασκόπησε τα δεδομένα για το 4-αμινοδιφαινύλιο το 1972 [5] και το 1987 [6]. Στην ενημέρωση του 1987 [6], η αξιολόγηση ήταν η ακόλουθη: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρτινογένεσης του 4-αμινοδιφαινυλίου σε ζώα. Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του 4-αμινοδιφαινυλίου στον άνθρωπο. Η ουσία αυτή είναι καρκινογόνος στον άνθρωπο (Ομάδα 1)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Σε αντίθεση με τις σύγχρονες μελέτες καρκινογένεσης, οι περισσότερες από τις αρχικές μελέτες με το 4-αμινοδιφαινύλιο έγιναν σε σκύλους. Δύο σκύλοι που έπαιρναν 4-αμινοδιφαινύλιο από το στόμα 6 φορές την εβδομάδα για όλη τους τη ζωή (συνολική δόση 30 και 34 g ανά σκύλο) ανέπτυξαν καρκίνωμα της ουροδόχου κύστεως σε 33 μήνες [7]. Όμοια, όταν σε 4 σκύλους χορηγήθηκε τροφή αποτελούμενη από μερίδες κρέατος ραντισμένες με 4-αμινοδιφαινύλιο για ένα χρόνο και κατόπιν δόθηκαν κάγουλες

που περιείχαν 4-αμινοδιφαινύλιο τρεις φορές την εβδομάδα (συνολική δόση 94.5-144 g ανά σκύλο), παρατηρήθηκε ανάπτυξη καρκινωμάτων της ουροδόχου κύστεως σε 21-34 μήνες [8]. Μετά από δόση 1.0 mg/kg βάρους, 5 φορές την εβδομάδα, που δόθηκε από το στόμα σε έξη σκύλους για όλη τους τη ζωή (συνολική δόση 5.5-7.0 g/σκύλο), παρατηρήθηκαν 3 περιπτώσεις θηλωμάτων της ουροδόχου κύστεως και 3 καρκινωμάτων των μεταβατικών κυττάρων [9]. Σε μία ομάδα 24 θηλυκών σκύλων beagle χορηγήθηκε από το στόμα 4-αμινοδιφαινύλιο (δεν αναφέρεται η δόση), 5 ημέρες την εβδομάδα για 3 χρόνια. Στους σκύλους εγίνοντο κυτταρολογικές εξετάσεις κατά συχνά χρονικά διαστήματα. Οι βιοψίες και η χειρουργική εξέταση έγιναν σύμφωνα με προκαθορισμένα κριτήρια. Από τους 24 σκύλους που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη, οι 22 ανέπτυξαν νεοπλάσματα μέσα σε 41 μήνες. Οι ιστολογικοί τύποι και τα είδη των μεταστάσεων, καθώς επίσης και άλλα χαρακτηριστικά, ήσαν ανάλογα προς τα αντίστοιχα χαρακτηριστικά που παρατηρούνται στον καρκίνο της ουροδόχου κύστεως στον άνθρωπο [10].

Σε επτά κουνέλια χορηγήθηκε από το στόμα 4-αμινοδιφαινύλιο (η δόση, η συχνότητα των δόσεων και ο αριθμός των μαρτύρων δεν αναφέρονται). Τρία κουνέλια ανέπτυξαν καρκίνο της ουροδόχου κύστεως, ενώ ένα ανέπτυξε θήλωμα της ουροδόχου κύστεως. Ο πρώτος όγκος παρατηρήθηκε τέσσερα χρόνια μετά την έναρξη της χορήγησης [11].

Σε μύες χορηγήθηκαν από το στόμα δόσεις 1 mg/ζώο/εβδομάδα 4-αμινοδιφαινυλίου για 38 εβδομάδες. Δύο από τα 12 ζώα που επιβίωσαν ανέπτυξαν καρκινώματα της ουροδόχου κύστεως [12]. Τέσσερις ενδοπεριτοναϊκές δόσεις 0.09 ή 0.169 mg 4-αμινοδιφαινυλίου ήταν ισχυρά ηπατοκαρκινογόνες όταν χορηγήθηκαν σε νεογέννητους μύες [13]. Σε ένα επόμενο πείραμα παρατηρήθηκε αυξημένος αριθμός όγκων του ήπατος σε μύες στους οποίους χορηγήθηκε 4-αμινοδιφαινύλιο [14]. Σε μία άλλη μελέτη, το υδροχλωρικό άλας του 4-αμινοδιφαινυλίου χορηγήθηκε σε 840 αρσενικούς και 840 θηλυκούς μύες, σε δόσεις 0, 7, 14, 28, 55, 110, 220 και 0, 7, 19, 38, 75 και 300 mg/l αντίστοιχα στο πόσιμο νερό επί 96 εβδομάδες. Τα ζώα παρακολούθηθηκαν για όλη τους τη ζωή. Παρατηρήθηκαν ανάλογες της δόσης αυξήσεις στις συχνότητες εμφάνισης ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων (μέχρι 14/118), καρκινωμάτων της ουροδόχου κύστεως (μέχρι 23/118) και αγγειοσαρκωμάτων (μέχρι 26/118) [15].

Ο μεταβολίτης N-υδροξυ-4-αμινοδιφαινύλιο (ή το γλουκουρονίδιό του) αποδείχθηκε καρκινογόνος σε επίμυες και μύες, ενώ το N-υδροξυ-4-αμινοδιφαινύλιο δεν ήταν καρκινογόνο σε μύες [5, 16].

3. Πληροφορίες για μεταλλαζογόνες και γονοτοξικές ιδιότητες

Εξαιτίας του μεγάλου ενδιαφέροντος που υπάρχει για τις αρωματικές αμίνες, έχουν γίνει πολλές μελέτες στις οποίες το 4-αμινοδιφαινύλιο χρησιμοποιήθηκε σαν πρότυπο καρκινογόνο σε συστήματα δοκιμασίας της μεταλλαζογένεσης στα πλαίσια της μελέτης του ρόλου του μεταβολισμού στην εξέλιξη της καρκινογένεσης [βλ. 2, 17]. Το 4-αμινοδιφαινύλιο είναι μεταλλαζογόνο στη *Salmonella typhimurium* μετά από μεταβολική ενεργοποίηση [18] και σε αρκετές σειρές ευκαρυωτικών κυττάρων *in vitro* [19, 20]. Προκαλεί μη-προγραμματισμένη σύνδεση DNA σε πρωτογενείς καλλιέργειες ηπατοκυττάρων επίμυος [21, 22], όπως ομοίως και ο Ν-υδροξυ- μεταβολίτης του σε καλλιέργειες ανθράκινων κυττάρων του ουροθηλίου [23]. Σε *in vivo* συστήματα αντιδρά με το DNA [24] και επάγει ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων και μικροπυρήνες [26].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Η σχέση των αρωματικών αμινών με τον καρκίνο της ουροδόχου κύστεως σε εργαζομένους στις βιομηχανίες χρωμάτων και ελαστικών αποτελεί σημαντικό μέρος της κλασσικής βάσης για τις μελέτες της καρκινογένεσης στον άνθρωπο και τα ζώα [27, 28]. Πράγματι, το 4-αμινοδιφαινύλιο είναι ένα από τα χημικά των οποίων η ικανότητα καρκινογένεσης είχε προβλεφθεί από μελέτες σε πειραματόζωα που διεξάγονταν ήδη από το 1954 [7]. Η πρόβλεψη αυτή επιβεβαιώθηκε το 1955 στις ΗΠΑ από παρατηρήσεις σε εργαζομένους στο μόνο εργοστάσιο που ήταν γνωστό ότι παρήγαγε και χρησιμοποιούσε 4-αμινοδιφαινύλιο [29]. Η παραγωγή και χρήση άρχισε το 1935 και διακόπηκε το 1955. Η αρχική έρευνα συμπεριέλαβε 171 εργαζομένους, σε 19 από τους οποίους είχαν διαγνωσθεί όγκοι της ουροδόχου κύστεως. Η διάρκεια της έκθεσης των εργαζομένων αυτών εκυμαίνετο από 15 μήνες μέχρι 19 χρόνια. Η αρχική ομάδα, καθώς και άλλα 244 άτομα που εντοπίσθηκαν αργότερα, παρακολούθηθηκαν κατά διαστήματα επί 17 χρόνια (1953-1970), οπότε από την τελική ομάδα των 315 ατόμων τα οποία είχαν υποστεί άμεση έκθεση διαγνώσθηκαν 53 με καρκίνο της ουροδόχου κύστεως [30, 31, 32, 33]. Από το αποτέλεσμα αυτό συνάγεται ένας κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου συγκρίσιμος με εκείνον που παρατηρήθηκε σε έναν μεγαλύτερο πληθυσμό εργαζομένων που εκτέθηκαν σε βενζιδίνη, ουσία που επίσης είναι σήμερα αποδεδειγμένο καρκινογόνο της ουροδόχου κύστεως για τον άνθρωπο.

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Το 4-αμινοδιφαινύλιο είναι καρκινογόνο σε μύες, σκύλους και κουνέλια μετά από στόματος χορήγηση, προκαλώντας καρκίνωμα της ουροδόχου κύστεως. Προκαλεί επίσης όγκους του ήπατος σε μύες μετά από στόματος καθώς και ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση. Το υδροχλωρικό άλας προκαλεί όγκους της ουροδόχου κύστεως και του στομάχου σε μύες μετά από στόματος χορήγηση.

Το 4-αμινοδιφαινύλιο είναι μεταλλαξογόνο σε βακτήρια. Είναι μεταλλαξογόνο και προκαλεί βλάβες στο DNA σε καλλιέργειες κυττάρων θηλαστικών. In vivo, προκαλεί βλάβες στο DNA, καθώς και ανταλλαγές αδελφών χρωματιδών και μικροπυρήνες.

Το 4-αμινοδιφαινύλιο προκαλεί όγκους της ουροδόχου κύστεως στον άνθρωπο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Βιβλιογραφία

- [1] Miller, J.A., Wyatt, C.S., Miller, E.C. and Hartmann, H.A. (1961) The N-Hydroxylation of 4-acetylamino-biphenyl by the rat and dog and the strong carcinogenicity of N-hydroxy-4-acetylamino-biphenyl in the rat. *Cancer Res.*, **21**, 1465-1473
- [2] Poupko, J.M., Radomski, T., Santell, R.M. and Radomski, J.L. (1983) Organ, species, and compound specificity in the metabolic activation of primary aromatic amines. *J. Natl Cancer Inst.*, **70**, 1077-1080
- [3] Philipson, C.E. and Ioannides, C. (1983) Activation of aromatic amines to mutagens by various animal species including man. *Mutat. Res.*, **124**, 325-336
- [4] Broyde, S., Hingerty, B.E. and Srinivasan, A.R. (1985) Influence of the carcinogen 4-aminobiphenyl on DNA conformation. *Carcinogenesis*, **6**, 719-725
- [5] IARC (1972) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Vol. 1. Some inorganic substances, chlorinated hydrocarbons, aromatic amines, N-nitroso compounds and natural products*, Lyon, 74-79
- [6] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement 7, Overall evaluations of Carcinogenicity: An updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*, Lyon, 91-92

- [7] Walpole, A.L., Williams, M.H.C. and Roberts, D.C. (1954) Tumours of the urinary bladder in dogs after ingestion of 4-aminodiphenyl. *Br. J. Ind. Med.*, **11**, 105-109
- [8] Deichmann, W.B., Radomski, J.L., Anderson, W.A.D., Coplan, M.M. and Woods, F.M. (1958) The carcinogenic action of p-aminobiphenyl in the dog. *Ind. Med. Surg.*, **27**, 25-26
- [9] Deichmann, W.B., Radomski, J.L., Glass, E., Anderson, W.A.D., Coplan, M. and Woods, F. (1965) Synergism among oral carcinogens III. Simultaneous feeding of four bladder carcinogens to dogs. *Ind. Med. Surg.*, **34**, 640-649
- [10] Block, N.L., Sigel, M.M., Lynne, C.M., Ng, A.B. and Grosberg, R.A. (1978) The initiation, progress, and diagnosis of dog bladder cancer induced by 4-aminobiphenyl. *Invest. Urol*, **16**, 50-54
- [11] Bonser, G.M. (1962) Precancerous changes in the urinary bladder. In: Severi, L. (ed.). *The Morphological Precursors of Cancer*, Perugia, University of Perugia, Division of Cancer Research, 435-439
- [12] Clayson, D.B., Lawson, T.A., Santana, S. and Bonser, G.M. (1965) Correlation between the chemical induction of hyperplasia and of malignancy in the bladder epithelium. *Br. J. Cancer*, **19**, 297-310
- [13] Dooley, K.L., Stavenuiter, J.F.C., Westra, J.G. and Kadlubar, F.F. (1988) Comparative carcinogenicity of the food hydrolysis product, 2-amino-5-phenylpyridine, and the known human carcinogen, 4-aminobiphenyl, in the neonatal B6C3F1 mouse. *Cancer Lett.*, **41**, 99-103
- [14] Clayson, D.B., Lawson T.A. and Pringle, J.A.S. (1967) The carcinogenic action of 2-aminodiphenylene oxide and 4-aminodiphenyl on the bladder and liver of C57 X 1F mouse. *Br. J. Cancer*, **21**, 755-762
- [15] Schieferstein, G.J., Littlefield, N.A., Gaylor, D.W., Sheldon, W.G. and Burger, G.T. (1985) Carcinogenesis of 4-aminobiphenyl in BALB/cSTCr1fC3Hf/Nctr Mice. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, **21**, 865-873
- [16] Hirao, Y., Miyata, Y., Hearn, W.L. Radomski, J.L. and Oyasu, R. (1981) Development of sarcomas in heterotopically transplanted rat urinary bladder unit exposed to glucuronic acid conjugate of N-hydroxy-4-aminobiphenyl. *Cancer Lett.*, **11**, 309-313
- [17] Garrett, N.E., Stack, H.F., Gross, M.R. and Waters, M.D. (1984) An analysis of the spectra of genetic activity produced by known or suspected human carcinogens. *Mutat. Res.*, **134**, 89-111
- [18] Connor, T.H., Sadagopa Ramanujam, V.M., Rinkus, S.J., Legator, M.S. and Trieff, N.M. (1983) The evaluation of mutagenicities of 19 structurally related aromatic amines and acetamides in *Salmonella typhimurium* TA 98 and TA 100. *Mutat. Res.*, **118**, 49-59

- [19] Oberly, T.J., Bewsey, B.J., and Probst, G.S. (1984) An evaluation of the L5178Y TK + / - mouse lymphoma forward mutation assay using 42 chemicals. *Mutat. Res.*, **125**, 291-306
- [20] Oglesby, L.A., Hix, C., Snow, L. MacNair, P. Seig, M. and Langenbach, R. (1983) Bovine bladder urothelial cell activation of carcinogens to metabolites mutagenic to Chinese hamster V79 cells and *Salmonella typhimurium*. *Cancer Res.*, **43**, 5194-5199
- [21] Probst, G.S., McMahon, R.E, Hill, L.E., Thompson, C.Z., Epp, J.K. and Neal, S.B. (1981) Chemically-induced unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures. A comparison with bacterial mutagenicity using 218 compounds. *Environ. Mutagenesis*, **3**, 11-32
- [22] Althaus, F.R., Lawrence, S.D., Sattler, G.L., Longfellow, D.G. and Pitot, H.C. (1982) Chemical quantification of unscheduled DNA synthesis in cultured hepatocytes as an assay for the rapid screening of potential chemical carcinogens. *Cancer Res.*, **42**, 3010-3015
- [23] Wang, C.Y., Christensen, B., Zukowski, K., Morton, K.C. and Lee, M-S. (1984) Induction of DNA repair synthesis in hyman urothelial cells by the N-hydroxy metabolites of carcinogenic arylamines. *J. Natl Cancer Inst.*, **72**, 847-852
- [24] Kubinski, H., Gutzke, G.E. and Kubinski, Z.O. (1981) DNA-cell-binding (DCB) assay for suspected carcinogens and mutagens. *Mutat. Res.*, **89**, 95-136
- [25] Neal, S.B. and Probst, G.S. (1983) Chemically-induced sister-chromatid exchanges *in vivo* in bone marrow of Chinese hamsters. An evaluation of 24 compounds. *Mutat. Res.*, **113**, 33-43
- [26] Trzos, R.J., Petzold, G.L., Brunden, M.N. and Swenberg, J.A. (1978) The evaluation of sixteen carcinogens in the rat using the micronucleus test. *Mutat. Res.*, **58**, 79-86
- [27] Walpole, A.L. and Williams, M.H.C. (1958) Aromatic amines as carcinogens in industry. *Br. Med. Bull.*, **14**, 141-145
- [28] Bonser, G.M., Clayson, D.B. and Jull, J.M. (1958) Some aspects of the experimental induction of tumours of the bladder. *Br. Med. Bull.*, **14**, 146-152
- [29] Melick, W.F., Escue, H.M., Naryka, J.J., Mezera, R.A. and Wheeler, E.P. (1955) The first reported cases of human bladder tumors due to a new carcinogen - Xenylamine. *J. Urol.*, **74**, 760-766
- [30] Melamed, M.R., Koss, L.G., Ricci, A. and Whitmore, W.F. (1960) Cytohistological observations on developing carcinoma of the urinary bladder in man. *Cancer*, **13**, 67-74
- [31] Koss, L.G., Melamed, M.R., Ricci, A., Melick, W.F. and Kelly, R.E. (1965) Carcinogenesis in the human urinary bladder. Observations after exposure to para-amino-diphenyl. *New Engl. J. Med*, **272**, 767-770

- [32] Koss, L.G., Melamed, M.R. and Kelly, R.E. (1969). Further cytologic and histologic studies of bladder lesions in workers exposed to para-aminodiphenyl: progress report. *J. Natl Cancer Inst.*, **43**, 233-243
- [33] Melick, W.F., Naryka, J.J. and Kelly, R.E. (1971). Bladder cancer due to exposure to para-aminobiphenyl: a 17-year follow-up. *J. Urol.*, **106**, 220-226

ΑΜΙΤΡΟΛΗ
CAS No 00061-82-5
EINECS No 2005215

1. Εισαγωγικά σχόλια

Η αμιτρόλη (1H-1,2,4-τριαζολ-3-αμίνη, αμινοτριαζόλη) είναι ζιζανιοκτόνο. Χρησιμοποιείται επίσης και σαν αντιδραστήριο στη φωτογραφική. Η αμιτρόλη είναι χημική ουσία με αντιδρεοειδικές ιδιότητες που δρα μέσω της αναστολής της υπεροξειδάσης του θυρεοειδούς, επεμβαίνοντας με τον τρόπο αυτό στη μετατροπή των ιωδίωντων σε «οξειδωμένο ιώδιο», προϋπόθεση για τη σύνδεση του ιωδίου στην τυροσίνη της θυρογλοβουλίνης [1, 2].

Η αμιτρόλη εξετάστηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1974 [3] και το 1986 [4]. Στην αναθεώρηση του 1987 [5] η ουσία αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης της αμιτρόλης σε πειραματόζωα. Υπάρχει περιορισμένη μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης της αμιτρόλης στον άνθρωπο. Η ουσία αυτή είναι ενδεχόμενα καρκινογόνος για τον άνθρωπο (Ομάδα 2B)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Η αμιτρόλη έχει δοκιμασθεί σε μύες σε συγκεντρώσεις μέχρι 2190 mg/kg τροφής με αποτέλεσμα την εμφάνιση καλοήθων και κακοήθων όγκων του θυρεοειδούς καθώς και ηπατωμάτων [6, 7]. Δεν παρατηρήθηκαν ανάλογες επιδράσεις όταν χορηγήθηκε σε συγκέντρωση 100 mg/kg τροφής [8].

Καλοήθεις και κακοήθεις όγκοι του θυρεοειδούς παρατηρήθηκαν σε επίμυες στους οποίους χορηγήθηκε αμιτρόλη στην τροφή τους (100 mg/kg τροφής). Στην ίδια δόση διαπιστώθηκε ακόμα αύξηση του αριθμού των καλοήθων όγκων της υπόφυσης στα θηλυκά ζώα ενώ δεν υπήρξε καμιά επίδραση στο ήπαρ. Στην ίδια μελέτη δεν διαπιστώθηκαν καρκινογόνες επιδράσεις σε χάμστερ στα οποία χορηγήθηκε τροφή που περιείχε μέχρι 100 mg/kg της ουσίας [8]. Η μελέτη αυτή επιβεβαίωσε προηγούμενες παρατηρήσεις

της ικανότητας πρόκλησης όγκων του θυρεοειδούς σε επίμυες από την αμιτρόλη [9, 10, 11].

3. Πληροφορίες για μεταλλαζογόνες και γονοτοξικές ιδιότητες

Η αμιτρόλη είναι μία από 42 χημικές ουσίες που εξετάστηκαν στα πλαίσια της Συνεργατικής Μελέτης των Σύντομων Δοκιμασιών της Ικανότητας Καρκινογένεσης (International Collaborative Study on Short-term Tests for Carcinogenicity) [12]. Το συνολικό συμπέρασμα ήταν ότι τα αποτελέσματα των σύντομων δοκιμασιών από 38 εργαστήρια ήταν είτε αρνητικά είτε ελαφρά θετικά. Ειδικότερα, η ουσία ήταν αρνητική στη δοκιμασία σε *Salmonella typhimurium* (17 εργαστήρια) και μόνον ελαφρά θετική σε μία δοκιμασία στην *Escherichia coli*. Μια μεταγενέστερη αναφορά σε μία δοκιμασία πρόσω μεταλλάξεων στην *Escherichia coli* ήταν επίσης θετική [13]. Θετική ανταπόκριση βρέθηκε σε αρκετές δοκιμασίες για πρόκληση βλαβών του DNA, περιλαμβανομένης της πρόκλησης μιτωτικού ανασυνδυασμού σε ζύμη και μη-προγραμματισμένη σύνδεση DNA σε ινοβλάστες και κύτταρα HeLa [12]. Αναφέρθηκαν ακόμα ανασυνδυασμός και άλλες γονοτοξικές επιδράσεις στον *Aspergillus nidulans* [14].

Σε *in vitro* μελέτες με ευκαρυωτικά κύτταρα, αναφέρθηκε πρόκληση μορφολογικής εξαλλαγής [12, 15, 16, 17] και μεταλλάξεων σε εμβρυϊκά κύτταρα από Syrian χάμστερ [17]. Έχει ακόμα αναφερθεί μικρή ικανότητα επαγωγής ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων [12], όχι όμως κλαστογονικές επιδράσεις σε καλλιέργειες ανδρώπινων λεμφοκυττάρων [18].

Σε *in vivo* μελέτες, η αμιτρόλη ήταν αρνητική σε δοκιμασίες με *Drosophila melanogaster* [12, 19, 20], στη δοκιμασία μικροπυρήνα και στην επαγωγή μη-προγραμματισμένης σύνδεσης DNA σε ήπαρ επίμυων [9]. Ήταν επίσης αρνητική ως προς την επαγωγή χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε καλλιέργειες ανδρώπινων λεμφοκυττάρων [18]. Τέλος, ήταν αρνητική στη δοκιμασία μορφολογίας του σπέρματος μύος [22].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Μία ομάδα 348 Σουηδών σιδηροδρομικών που έκαναν γερασμούς με ζιζανιοκτόνα για περισσότερες από 45 ημέρες στο χρονικό διάστημα 1957-72 παρακολούθηθηκε μέχρι το Οκτώβριο του 1978 [23]. Εντοπίσθηκαν τρεις

υπο-ομάδες: (α) άτομα που εκτέθηκαν μόνο σε αμιτρόλη, (β) άτομα που εκτέθηκαν μόνο σε φαινοξικά ζιζανιοκτόνα και (γ) άτομα με μικτή έκθεση. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση θανάτων από καρκίνο (όλων των τύπων) μόνο στην υπο-ομάδα με μικρή έκθεση, με λανθάνουσα περίοδο δέκα ετών. Δυο από τους πέντε θανάτους από καρκίνο στην υπο-ομάδα των εκτεθέντων μόνο σε αμιτρόλη οφείλοντο σε καρκίνο του πνεύμονα, ενώ αναμένοντο 0.62. Η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Στην ίδια υπο-ομάδα βρέθηκαν δυο περιστατικά κακοήδων λεμφωμάτων (1 νόσος Hodgkin, 1 σάρκωμα των δικτυωτών κυττάρων). Δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις λεμφωμάτων μεταξύ των ατόμων που υπέστησαν μικτή έκθεση.

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Η αμιτρόλη είναι καρκινογόνος σε μύες και επίμυες μετά από στόματος χορήγηση, προκαλώντας καλοήθεις και κακοήθεις όγκους του θυρεοειδούς και ηπατώματα σε μύες καθώς και καλοήθεις και κακοήθεις όγκους σε επίμυες. Οι όγκοι του θυρεοειδούς μπορεί να σχετίζονται με την αντιθυρεοειδική δράση της αμιτρόλης.

Η αμιτρόλη δεν είναι μεταλλαξογόνος σε συστήματα δοκιμασίας με βακτήρια. Σε καλλιέργειες κυττάρων θηλαστικών είναι μεταλλαξογόνος, προκαλεί βλάβες στο DNA καθώς και κυτταρική εξαλλαγή, αλλά σε μία δοκιμασία πρόκλησης χρωμοσωμικών ανωμαλιών ήταν αρνητική. Ήταν αρνητική σε *in vivo* δοκιμασίες για πρόκληση χρωμοσωμικών ανωμαλιών, βλαβών στο DNA, μικροπυρήνων και αλλαγών στη μορφολογία του σπέρματος.

Δεν υπάρχουν επαρκή επιδημιολογικά στοιχεία για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης της αμιτρόλης αυτής καθεαυτής στον άνθρωπο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Είναι αναγκαία η παρακολούθηση της Σουηδικής ομάδας και, δεδομένης της ευρείας χρήσης της αμιτρόλης, προτείνονται επιτακτικά περαιτέρω μελέτες ατόμων που ασχολούνται με γερασμούς.

Υπάρχει ανάγκη για περαιτέρω μελέτες του μηχανισμού δράσης της αμιτρόλης.

Βιβλιογραφία

- [1] Jukes, T.H. and Shaffer, C.B. (1960) Antithyroid effects of aminotriazole. *Science*, **132**, 296-297
- [2] Strum, J.M. and Karnovsky, M.J. (1971) Aminotriazole goiter. Finne structure and localization of thyroid peroxidase activity. *Lab. Invest.*, **24**, 1-12
- [3] IARC (1974) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Vol. 7. Some anti-thyroid and related substances, nitrofurans and industrial chemicals*. Lyon, 31-43
- [4] IARC (1986) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 41. Some halogenated hydrocarbons and pesticide exposures*. Lyon, 293-317
- [5] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement 7. Overall evaluations of carcinogenicity. An updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*. Lyon, 92-93
- [6] Innes, J.R.M., Ulland, B.M., Valerio, M.G., Petrucelli, L., Fishbein, L., Hart, E.R., Pallotta, A.J., Bates, R.R., Falk, H.L., Gart, J.J., Klein, M., Mitchell, I. and Peters, J. (1969) Bioassay of pesticides and industrial chemicals for tumorigenicity in mice: a preliminary note. *J. Natl Cancer Inst.*, **42**, 1101-1114
- [7] Vesselinovitch, S.D. (1983) Perinatal hepatocarcinogenesis. *Biol. Res. Pregnancy Perinatol.*, **4**, 22-25
- [8] Steinhoff, D., Weber, H., Mohr, U. and Boehme, K. (1983) Evaluation of amitrole (aminotriazole) for potential carcinogenicity in orally dosed rats, mice and golden hamsters. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **69**, 161-169
- [9] Hodge, H.C., Maynard, E.A., Downs, W.L., Ashton, J.K. and Salerno, L.L. (1966) Test on mice for evaluating carcinogenicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **9**, 583-596
- [10] Tsuda, H., Hananouchi, M., Tatematsu, M., Hirose, M., Hirao, K., Takahashi, M. and Ito, N. (1976) Tumorigenic effect of 3-amino-1H-1,2,4-triazole on rat thyroid. *J. Natl Cancer Inst.*, **57**, 861-864
- [11] Tsuda, H., Takahashi, M., Murasaki, G., Ogiso, T. and Tatematsu, M. (1978) Effect of 3-amino-1H-1,2,4-triazole or low iodine diet on rat thyroid carcinogenesis induced by ethylenethiourea. *Nagoya Med. J.*, **23**, 83-92
- [12] De Serres, F.J. and Ashby, J. (1981) Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program. *Progr. Mutat. Res.*, **1**. Amsterdam, Elsevier, 10-15, 116, 129-130, 164
- [13] Hayes, S., Gordon, A., Sadowski, I. and Hayes, C. (1984) RK bacterial test for

independently measuring chemical toxicity and mutagenicity: short-term forward selection assay. *Mutat. Res.*, **130**, 97-106

- [14] Bignami, M., Aulicino, F., Velcich, A., Carere, A. and Mirpurgo, G. (1977) Mutagenic and recombinogenic action of pesticides in *Aspergillus nidulans*. *Mutat. Res.*, **46**, 395-402
- [15] Pienta, R.J., Poiley, J.A. and Lebherz III, W.B. (1977) Morphological transformation of early passage golden Syrian hamster embryo cells derived from cryopreserved primary cultures as a reliable *in vitro* bioassay for identifying diverse carcinogens. *Int. J. Cancer*, **19**, 642-655
- [16] Inoue, K., Katoh, Y. and Takayama, S. (1981) *In vitro* transformation of hamster embryo cells by 3-(N-salicyloyl) amino-1,2,4-triazole. *Toxicol. Lett.*, **7**, 211-215
- [17] Tsutsui, T., Maizumi, H. and Barrett, J.C. (1984) Amitrole-induced cell transformation and gene mutations in Syrian hamster embryo cells in culture. *Mutat. Res.*, **140**, 205-207
- [18] Meretoja, T., Gripenberg, U., Bamford, D., Laamanen, I. and Sorsa, M. (1976) Mutagenicity and toxicity of amitrole. II. Human lymphocyte culture tests. *Mutat. Res.*, **40**, 191-196
- [19] Laamanen, I., Sorsa, M., Bamford, D., Gripenberg, U. and Meretoja, T. (1976) Mutagenicity and toxicity of amitrole. I. *Drosophila* tests. *Mutat. Res.*, **40**, 185-190
- [20] Woodruff, R.C., Mason, J.M., Valencia, R. and Zimmering, S. (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. V. Results of 53 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mutagenesis*, **7**, 677-702
- [21] Kornbrust, D.J., Barfknecht, J.R., Ingram, P. and Shelburne, J.D. (1984) Effect of di(2-ethylhexyl)-phthalate on DNA repair and lipid peroxidation in rat hepatocytes and on metabolic cooperation in Chinese hamster V-79 cells. *J. Toxicol. Environ. Health*, **13**, 99-116
- [22] Topham, J.C. (1980) Do induced sperm-head abnormalities in mice specifically identify mammalian mutagens rather than carcinogens? *Mutat. Res.*, **74**, 379-387
- [23] Axelson, O., Sundell, L., Andersson, K., Edling, C., Hogstedt, C. and Kling, H. (1980) Herbicide exposure and tumor mortality: An updated epidemiologic investigation on Swedish railroad workers. *Scand. J. Work Environ. Health*, **6**, 73-79

ΤΡΙΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΑΝΤΙΜΟΝΙΟΥ

CAS No 01309-64-

EINECS No 2151750

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το τριοξείδιο του αντιμονίου (Sb_2O_3) είναι αδιάλυτο στο νερό και διαλυτό σε αραιό υδροχλωρικό οξύ, ανευρίσκεται δε συνήθως στη φύση με προσμίξεις μικρών ποσοτήτων αρσενικού, μολύβδου, κασσιτέρου καθώς και ιχνοποσοτήτων άλλων στοιχείων. Χρησιμοποιείται σε διάφορες βιομηχανίες σαν επιβραδυντικό της φωτιάς, σαν πρόσδετο του καουτσούκ, πλαστικών, νημάτων, χρωμάτων και χαρτιού, στην παρασκευή γυαλιού και σμάλτου και σαν χρωστική. Σημειώνεται ότι το ορυκτό συχνά περιέχει αρσενικό.

Το τριοξείδιο του αντιμονίου εξετάσθηκε από την Διεθνή Υπηρεσία Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1988 [1] και αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του τριοξειδίου του αντιμονίου σε πειραματόζωα. Δεν υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης του τριοξειδίου του αντιμονίου στον άνθρωπο. Η ουσία αυτή είναι ενδεχόμενα καρκινογόνος για τον άνθρωπο (Ομάδα 2B)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Σύμφωνα με μία διδακτορική διατριβή [2] που ανασκοπήθηκε από την Υπηρεσία Προστασίας του Περιβάλλοντος (Environmental Protection Agency, EPA) και αναφέρεται στο Federal Register, 1983 [2, 3], έκθεση δηλυκών μυών με εισπνοή σε δόσεις $1.6 \pm 1.5 \text{ mg/m}^3$ και $4.2 \pm 3.2 \text{ mg/m}^3$ προκάλεσε μη-νεοπλασματικές και νεοπλασματικές αλλοιώσεις. Η διάρκεια της έκθεσης ήταν 6 ώρες/ημέρα, 5 ημέρες την εβδομάδα για ένα χρόνο και η παρατήρηση των ζώων συνεχίσθηκε μέχρι την ηλικία των 140 εβδομάδων. Υπήρξε σημαντική αύξηση των καρκινωμάτων του πνεύμονα στην ομάδα των ζώων που εκτέθηκαν στην υψηλή δόση, 11/18 των οποίων εμφάνισαν όγκους σε 17 μήνες [3, 4].

Σε μία εκτενέστερη μελέτη, 3 ομάδες 90 αρσενικών και 90 δηλυκών επίμυων εκτέθηκαν σε ηλικία 8 μηνών σε αέρα με 45 mg/m^3 τριοξειδίου του αντιμονίου ή σε $36\text{-}40 \text{ mg/m}^3$ μετάλλευμα που περιείχε αντιμόνιο (θειούχο)

επί 7 ώρες/ημέρα, 5 ημέρες/εβδομάδα για ένα χρόνο, όλα δε τα ζώα που επέζησαν θανατώθηκαν 18-20 εβδομάδες αργότερα. Το τριοξειδίο του αντιμονίου είχε προσμίξεις από μικρές ποσότητες αρσενικού (40 μg/g), μόλυβδου (2.3 mg/g), κασσιτέρου (2.1 mg/g) καθώς και άλλων συστατικών σε μικρότερες ποσότητες. Το μέγεθος των σωματιδίων του τριοξειδίου του αντιμονίου είχε διάμεση διάμετρο μάζας 1.23 μm και διάμεση αεροδυναμική διάμετρο 2.80 μm. Οι μόνοι όγκοι που ανιχνεύθηκαν ήταν όγκοι του πνεύμονα, ενώ ανάλογοι όγκοι δεν ανιχνεύθηκαν στους μάρτυρες και των δυο φύλων ή στα αρσενικά ζώα που εκτέθηκαν στους δύο παράγοντες. Αντίθετα, τα δηλυκά ζώα εμφάνισαν νεοπλάσματα του πνεύμονα μετά από έκθεση τόσο στο οξειδίο όσο και στο μέταλλευμα. Ο πρώτος όγκος του πνεύμονα στην ομάδα που εκτέθηκε σε τριοξειδίο του αντιμονίου ανιχνεύθηκε σε έναν επίμυ που θανατώθηκε στις 53 εβδομάδες. Η επίπτωση μεταξύ των «ζώων σε κίνδυνο» (των ζώων που ήταν ζωντανά κατά την στιγμή της εμφάνισης του πρώτου όγκου) ήταν 19/70 για την έκθεση σε τριοξειδίο του αντιμονίου (17/68 για την έκθεση στο μέταλλευμα). Οι τύποι των όγκων που βρέθηκαν περιελάμβαναν μαλπιγιακά καρκινώματα, βρογχιολοκυελιδικά αδενώματα, βρογχιολοκυελιδικά καρκινώματα και σκίρρο καρκίνο. Οι αρσενικοί επίμυες είχαν περισσότερο αντιμόνιο στους πνεύμονες απ' ότι οι δηλυκοί και τα επίπεδα του αρσενικού ήταν επίσης υψηλότερα στα αρσενικά απ' ότι στα δηλυκά ζώα. Οι πνεύμονες των ζώων που εκτέθηκαν σε τριοξειδίο του αντιμονίου περιείχαν περισσότερο αρσενικό απ' ότι οι πνεύμονες εκείνων που εκτέθηκαν στο μέταλλευμα και οι οποίοι περιείχαν αρσενικό σε επίπεδα συγκρίσιμα με εκείνα των μαρτύρων, παρά την μεγαλύτερη περιεκτικότητα του μεταλλεύματος σε αρσενικό (792 μg/g σε σύγκριση με 40 μg/g στο τριοξειδίο)[5].

3. Πληροφορίες για μεταλλαζογόνες και γονοτοξικές ιδιότητες

Έχει αναφερθεί ότι το τριοξειδίο του αντιμονίου προκαλεί βλάβες στο DNA στον *Bacillus subtilis* [6].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Μεταξύ 1081 ατόμων που εργάσθηκαν σε ένα εργοστάσιο επεξεργασίας αντιμονίου το 1961 ή μεταγενέστερα, παρατηρήθηκαν 56 θάνατοι μέχρι το 1971. Οι 10 από αυτούς αποδόθηκαν σε καρκίνο του πνεύμονα έναντι 8 που αναμένοντο. Εννέα από τα 10 περιστατικά καρκίνου του πνεύμονα

αφορούσαν άτομα που είχαν απασχοληθεί αποκλειστικά στην εκκαμίνευση αντιμονίου και σε σχετικές δραστηριότητες (αναμένοντο 5.7) και 8 από τα 9 περιστατικά καρκίνου του πνεύμονα αφορούσαν άτομα ηλικίας 45-64 ετών. Δεν καταγράφηκαν τα ιστορικά καπνίσματος [7].

Σε μία έκθεση προς την εταιρεία Anzon, ο Newell [8] παρουσίασε μία αναθεώρηση της παραπάνω μελέτης. Ο αριθμός των εργαζομένων που απασχολούντο την 1η Ιανουαρίου 1961 ή που είχαν ξεκινήσει την απασχόλησή τους μέχρι τις 31 Δεκεμβρίου 1981 ήταν συνολικά 2398. Εντοπίστηκαν και καταγράφηκαν 220 θάνατοι. Τριανταοκτώ θάνατοι από καρκίνο του πνεύμονα είχαν συμβεί σε άνδρες που είχαν ασχοληθεί με την επεξεργασία αντιμονίου ή ζιρκονίου σε εργάτες συντήρησης έναντι 18.1 που αναμένοντο με βάση τη συχνότητα στην Αγγλία και την Ουαλλία, 26.9 που αναμένοντο με βάση την τοπικά προτυποποιημένη συχνότητα και 30.7 που αναμένοντο με βάση την τοπικά και κατά κοινωνική τάξη προτυποποιημένη συχνότητα. Σε άνδρες που άρχισαν την απασχόλησή τους πριν το 1961, παρατηρήθηκαν 31 θάνατοι από καρκίνο του πνεύμονα, έναντι 16.7 που αναμένοντο.

Μία μελέτη που αφορούσε μικρή ομάδα εργαζομένων που εκτέθηκαν σε χαμηλά επίπεδα τριοξειδίου του αντιμονίου σε ένα χυτήριο μολύβδου κατά την περίοδο 1946-1975 κατέγραψε 2 περιστατικά θανάτου από καρκίνο του πνεύμονα έναντι 3.4 που αναμένοντο μεταξύ 81 συνολικά θανάτων [3].

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Το τριοξείδιο του αντιμονίου είναι καρκινογόνο σε θηλυκούς, όχι όμως σε αρσενικούς, επίμυες μετά από έκθεση με εισπνοή, προκαλώντας όγκους του πνεύμονα.

Έχει αναφερθεί ότι το τριοξείδιο του αντιμονίου προκαλεί βλάβες στο DNA βακτηρίων. Δεν υπήρχε καμμία άλλη πληροφορία σχετικά με τη γονοτοξικότητα.

Επιδημιολογικές μελέτες υποδηλώνουν ότι η επαγγελματική έκθεση σε τριοξείδιο του αντιμονίου μπορεί να συσχετισθεί με την εμφάνιση αυξημένου αριθμού καρκίνων του πνεύμονα.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Θα έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον να γίνει συμπλήρωση και αναθεώρηση των διαθέσιμων επιδημιολογικών δεδομένων σχετικά με εργαζομένους που έχουν υποστεί έκθεση σε αντιμόνιο, περιλαμβανομένης μιάς μελέτης ελεγχόμενων περιστατικών μέσα στην ομάδα. Επιβάλλεται ακόμα να γίνουν μελέτες χρόνιας έκθεσης πειραματοζώων με εισπνοή. Πρέπει να γίνουν μελέτες μεταλλαξογένεσης με σύντομες *in vitro* και *in vivo* δοκιμασίες.

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1989) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vo. 47. Organic solvents, some resin monomers, some pigments and occupational exposures in paint manufacture and painting trades*, Lyon, (In press).
- [2] Watt, W.D. (1988) Chronic Inhalation Toxicity of Antimony Trioxide. Validation of the threshold limit value. Detroit, MI, Wayne State University, PhD thesis (Quoted extensively in references (2) and (3)).
- [3] US Environmental Protection Agency (1983) Antimony metal, antimony trioxide, and antimony sulfide: response to the Interagency Testing Committee. *Fed. Regist.*, **48**, 717-725
- [4] US Environmental Protection Agency (1983) Antimony metal, antimony trioxide, and antimony sulfide; decision to accept negotiated testing program. *Fed. Regist.*, **48**, 39979-39982
- [5] Groth, D.H. Stettler, L.E., Burg, J.R., Busey, W.M., Grant, G.C. and Wong, L. (1986) Carcinogenic effects of antimony trioxide and antimony ore concentrate in rats. *J. Toxicol. Environ. Health*, **18**, 607-626
- [6] Kanematsu, N., Hara, M. and Kada, T. (1980) *Rec* assay and mutagenicity studies on metal compounds. *Mutat. Res.*, **77**, 109-116
- [7] Davies, T.A.L. (1973) *The Health of Workers Engaged in Antimony Oxide Manufacture: A Statement*. London, Department of Employment, Medical Advisory Service, 1-2
- [8] Newell, D.J. (1983) *An Occupational Mortality Study at Anzon Ltd., 1961-1981* (Unpublished, available to the working group)

BENZOLIO
CAS No 00071-43-2
EINECS No 2007537

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το βενζόλιο χρησιμοποιείται στην παραγωγή μιάς μεγάλης ποικιλίας σημαντικών χημικών ενώσεων. Στο παρελθόν χρησιμοποιήθηκε σαν διαλυτικό, αλλά οι ποσότητες που χρησιμοποιούνται σήμερα για τον σκοπό αυτό πιστεύεται ότι είναι σχετικά μικρές και μειώνονται συνεχώς. Όσοι ασχολούνται με την συντήρηση των κατοικιών μπορεί να εκτίθενται χωρίς να το γνωρίζουν σε σημαντικές ποσότητες της ουσίας αυτής μέσω της χρήσης εμπορικών προϊόντων μολυσμένων με σημαντικές προσμίξεις βενζολίου, όπως το πλαστικό τσιμέντο, τα υγρά καθαρισμού πινέλων, τα διαλυτικά μπογιάς καθώς και υλικά που χρησιμοποιούνται για την επιδιόρθωση ελαστικών ποδηλάτων.

Ο μεταβολισμός του βενζολίου είναι πολύπλοκος και οδηγεί σε διάφορα προϊόντα οξείδωσης και μόρια ανοικτού δακτυλίου. Ο παράγων (ή οι παράγοντες) που είναι υπεύθυνος(οι) για την μυελοτοξική και την καρκινογόνο δράση του βενζολίου δεν είναι γνωστός(οί). Ο μεταβολισμός του βενζολίου έχει ανασκοπηθεί εκτεταμένα [1,2]. Δεν έχει επίσης γίνει κατανοητός ο μηχανισμός με τον οποίο το βενζόλιο ασκεί την καρκινογόνο δράση του. Είναι επαγωγέας χρωμοσωμικών ανωμαλιών και ισχυρά ανοσοκατασταλτική ουσία αλλά δεν είναι ακόμα σαφές τι ρόλο παίζει η τελευταία αυτή ιδιότητα στην καρκινογένεση.

Το βενζόλιο εξετάστηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1982 [1] και στην αναθεώρηση του 1987 [3] αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκή μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του βενζολίου σε πειραματόζωα. Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του βενζολίου στον άνθρωπο. Η ουσία αυτή είναι καρκινογόνος για τον άνθρωπο (Ομάδα 1)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Λόγω του συσχετισμού της έκθεσης σε βενζόλιο με τη λευχαιμία, οι παλαιότερες μελέτες σε πειραματόζωα αφορούσαν κυρίως τις επιδράσεις στο μυελό των οστών και παρέβλεπαν το ενδεχόμενο επιδράσεων σε άλλα όργανα ή ιστούς. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με ανεπαρκή πειραματικά πρωτόκολλα (για παράδειγμα, πολύ λίγα ζώα, ανυπαρξία μαρτύρων, μικρή διάρκεια παρακολούθησης και χαμηλά επίπεδα έκθεσης), οδήγησε σε μία αβέβαιη εικόνα της καρκινογένεσης από το βενζόλιο [1, 4].

Το 1976 ξεκίνησε μία σειρά ολοκληρωμένων πειραματικών δοκιμασιών της ικανότητας καρκινογένεσης του βενζολίου και κατά την επόμενη δεκαετία δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα από 5 ομάδες πειραμάτων, 3 ομάδες στις οποίες το βενζόλιο χορηγήθηκε σε επίμυες με στομαχικό καθετηριασμό, 1 με εισπνοή και 1 σε μύες με στομαχικό καθετηριασμό [4, 5]. Το γενικό σχέδιο των από του στόματος πειραμάτων περιελάμβανε την χορήγηση βενζολίου διαλυμένου σε ελαιόλαδο με στομαχικό καθετηριασμό μία φορά την ημέρα (50, 250 ή 500 mg/kg βάρους), 4-5 φορές την εβδομάδα για 52 ή 104 εβδομάδες, σε ομάδες 30-40 αρσενικών ή θηλυκών ζώων και παρακολούθηση μέχρι τον φυσικό θάνατό τους. Στα πειράματα χορήγησης της ουσίας με εισπνοή, μία ομάδα 54 θηλυκών ζώων αναπαραγωγικής ηλικίας εκτέθηκε σε αρχική συγκέντρωση 200 ppm βενζολίου (4 ώρες/ημέρα, 5 ημέρες/εβδομάδα για 12 εβδομάδες) και τελικά με το ίδιο πρωτόκολλο σε 300 ppm για 85 εβδομάδες. Οι απόγονοι εκτέθηκαν μετά τον απογαλακτισμό σε 200 ή 300 ppm βενζολίου για 15 ή 104 εβδομάδες (75 και 70 αρσενικά, 65 και 59 θηλυκά, αντίστοιχα). Στους μύες χορηγήθηκαν 500 mg/kg βάρους σε ελαιόλαδο για 78 εβδομάδες (40 αρσενικά και 40 θηλυκά).

Το πιο εντυπωσιακό εύρημα αυτής της πολύπλοκης μελέτης ήταν η επαγωγή κακοήθων όγκων του αδένος Zymbal και της στοματικής και ρινικής κοιλότητας σε επίμυες και μύες μετά την από στόματος χορήγηση και σε επίμυες μετά από την έκθεση με εισπνοή. Στους επίμυες υπήρχε ένδειξη δόσοεξαρτώμενης ανταπόκρισης μετά την από στόματος χορήγηση, τα δε θηλυκά ζώα ίσως ήσαν περισσότερο ευαίσθητα από τα αρσενικά. Σε άλλα πειράματα, εκτός από τους παραπάνω όγκους παρατηρήθηκε μία ποικιλία άλλων εξαρτώμενων από τον τρόπο χορήγησης όγκων - συγκεκριμένα παρατηρήθηκαν καρκινώματα του δέρματος, δυσπλασίες και καρκινώματα του προστομάχου, κακοήθεις όγκοι του μαστού (μόνο στα θηλυκά), ηπατώματα, αγγειοκαρκινώματα του ήπατος, αιμολεμφοδικτυογενείς νεοπλασίες και πνευμονικοί όγκοι.

Το συμπέρασμα των συγγραφέων ήταν ότι το βενζόλιο είναι καρκινογόνο πολλαπλής δράσης στους επίμυες και τους μύες. Θα πρέπει ακόμα να αναφερθεί ότι στην περίπτωση των αιμολεμφοδικτυογενών νεοπλασιών η συσχέτιση με την έκθεση ήταν ασθενής [5].

Σε μία άλλη μελέτη σε 60 αρσενικούς και 60 θηλυκούς επίμυες και μύες χορηγήθηκε βενζόλιο διαλυμένο σε καλαμποκέλαιο με στομαχικό καδετηριασμό στις ακόλουθες δόσεις: Επίμυες - 0, 50, 100 ή 200 mg/kg βάρους στα αρσενικά και 0, 25, 50 ή 100 mg/kg βάρους στα θηλυκά. Μύες - 0, 25, 50 ή 100 mg/kg και στα δύο φύλα. Εγινε χορήγηση μία φορά την ημέρα, 5 ημέρες/εβδομάδα για 103 εβδομάδες και τα ζώα εξετάστηκαν στις 104 εβδομάδες (10 ζώα από κάθε ομάδα εξετάστηκαν στις 51 εβδομάδες). Στους επίμυες βρέθηκαν και πάλι σημαντικές δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις στις περισσότερες περιπτώσεις των καρκινωμάτων του αδένος Zymbal, των μαλπιγιακών θηλωμάτων και των καρκινωμάτων της στοματικής κοιλότητας και του δέρματος (των τελευταίων μόνο στα αρσενικά ζώα). Για παράδειγμα, στις αντίστοιχες δόσεις που αναφέρονται παραπάνω, η επίπτωση των όγκων του αδένος Zymbal ήταν: αρσενικά - 2/32, 6/46, 10/42, 17/42· θηλυκά - 0/45, 5/40, 5/44, 14/46. Για τα νεοπλάσματα της στοματικής κοιλότητας ήταν: αρσενικά - 1/50, 9/50, 16/50, 19/50· θηλυκά - 1/50, 5/50, 12/50, 9/50. Αναφέρθηκαν ακόμα αυξημένες επιπτώσεις άλλων όγκων ή υπερπλασιών, για παράδειγμα του προστομάχου, των επινεφριδίων και του ήπατος αλλά θεωρήθηκε ότι η αύξηση δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Ειδικότερα, θεωρήθηκε ότι δεν υπήρχαν καρκινογόνες επιδράσεις στο αιμοποιητικό σύστημα οφειλόμενες στο βενζόλιο και ότι η συχνότητα της μονοκυτταρικής λευχαιμίας η οποία παρατηρήθηκε στα εκτεθέντα ζώα, μολονότι μεγαλύτερη από ό,τι στους μάρτυρες, εντούτοις ήταν μέσα στα όρια της διακύμανσης που είχε παρατηρηθεί σε μάρτυρες στο παρελθόν [6].

Ανάλογη ικανότητα του βενζολίου να επάγει νεοπλασίες παρατηρήθηκε και σε μύες, αλλά η κατά ιστό κατανομή είναι διαφορετική. Όπως και στους επίμυες, υπήρχε σημαντική αύξηση των καρκινωμάτων του αδένος Zymbal, αλλά δεν αναφέρθηκαν όγκοι της στοματικής κοιλότητας ή του δέρματος. Υπήρξε όμως σημαντική αύξηση στην επίπτωση υπερπλασιών του μυελού των οστών και κακοήθων λεμφωμάτων. Η συχνότητα των τελευταίων ήταν, στις αντίστοιχες δόσεις, η ακόλουθη: Αρσενικά - 4/49, 9/48, 9/50, 15/49· θηλυκά - 15/49, 24/45, 24/50, 20/49. Οι επιπτώσεις της κυγελιδο-επιδηλιακής υπερπλασίας και των κυγελιδο-βρογχικών νεοπλασμάτων αυξήθηκαν στα εκτεθέντα ζώα. Οι περισσότερες από τις σημαντικές αυξήσεις οφείλοντο σε καρκινώματα. Οι συχνότητες των κυγελιδο-

βρογχικών καρκινωμάτων ήταν: αρσενικά - 5/49, 11/48, 12/40, 14/49· θηλυκά - 0/49, 3/42, 6/50, 6/49. Υπήρξαν επίσης ανάλογες προς την χορήγηση αυξήσεις των αδενωμάτων και των αδενωμάτων ή καρκινωμάτων (μικτή επίπτωση) του αδένου του Harden και στα δύο φύλα, στις υπερπλασίες και τα μαλπιγιακά καρκινώματα της ακροποσθίας στα αρσενικά ζώα, και στα θηλυκά αύξηση στους όγκους των ωοθηκών και του μαστού καθώς επίσης και αύξηση στα ηπατοκυτταρικά αδενώματα ή καρκινώματα (μικτή επίπτωση) [6].

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες και γονοτοξικές ιδιότητες

Το βενζόλιο ήταν μιά από οκτώ καρκινογόνες ουσίες που μελετήθηκαν στα πλαίσια της Συνεργατικής Μελέτης των Σύντομων Δοκιμασιών για Καρκινογόνα (Collaborative Study on the Evaluation of Short-term Tests for Carcinogens, CSSTT) του Διεθνούς Προγράμματος Ασφάλειας των Χημικών Ουσιών (International Programme on Chemical Safety). Επιλέχθηκε λόγω της γνωστής του αδράνειας στα καθιερωμένα συστήματα δοκιμασίας σε βακτήρια [8]. Πέντε ερευνητές μελέτησαν την ικανότητα μεταλλαξογένεσης του βενζολίου σε δοκιμασίες επαγωγής μεταλλάξεων επαναφοράς στην *Salmonella typhimurium*, χρησιμοποιώντας διάφορα πρωτόκολλα και 7 στελέχη βακτηρίων, καθώς επίσης και σε σύστημα επαγωγής πρόσω μεταλλάξεων. Σε όλες αυτές τις δοκιμασίες το βενζόλιο ήταν σαφώς μη-μεταλλαξογόνο, επιβεβαιώνοντας έτσι πολλά προηγούμενα ευρήματα σε αυτά τα συστήματα. Στις δοκιμασίες πρόκλησης είτε μονόκλωνων ρηγμάτων (3 μελέτες) είτε της μη-προγραμματισμένης σύνδεσης DNA (5 μελέτες), η κοινή άποψη ήταν ότι το βενζόλιο ήταν αρνητικό. Μέχρι τη μελέτη CSSTT, όχι μόνο υπήρχαν πολύ λίγες μελέτες σε *in vitro* κυτταρογενετικές δοκιμασίες, αλλά και τα αποτελέσματά τους ήσαν αβέβαια [8]. Από οκτώ ερευνητές της μελέτης CSSTT που παρουσίασαν αποτελέσματα από μελέτες χρωμοσωμικών ανωμαλιών, οι τρεις ανέφεραν επαγωγή χρωμοσωμικών ανωμαλιών ενώ πέντε ανέφεραν σαφώς αρνητικά αποτελέσματα. Η επαναζέταση των πρωτοκόλλων που χρησιμοποιήθηκαν αποκάλυψε ότι τα θετικά αποτελέσματα ελήφθησαν σε δοκιμασίες στις οποίες είχε ληφθεί υπ' όψη η μιτωτική καθυστέρηση. Κατά συνέπεια, βγήκε το συμπέρασμα ότι, με το κατάλληλο πρωτόκολλο, το βενζόλιο έχει την ικανότητα να προκαλεί δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε καλλιέργειες κυττάρων. Ακόμα, αναφέρθηκε ότι σε μιά ειδική δοκιμασία που σχεδιάστηκε με σκοπό να ανιχνευθεί η επαγωγή ανευπλοειδίας, το βενζόλιο ήταν θετικό. Ήταν όμως αρνητικό σε 6 δοκιμασίες επαγωγής ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων ενώ, μετά την μελέτη των αποτελεσμάτων

από 14 μελέτες της επαγωγής γονιδιακών μεταλλάξεων σε κύτταρα θηλαστικών, το συμπέρασμα της ομάδας εργασίας ήταν ότι δεν υπήρχαν πειστικές ενδείξεις για ικανότητα μεταλλαζογένεσης του βενζολίου σε *in vitro* συστήματα δοκιμασίας. Από τις έξι κατηγορίες των δοκιμασιών *in vitro* κυτταρικής εξαλλαγής, το βενζόλιο ήταν θετικό σε μία (την δοκιμασία επαγωγής εξαλλαγμένων αποικιών σε πρωτογενή κύτταρα εμβρύου Syrian χάμστερ - δύο ερευνητές) [7].

Είναι από πολλά χρόνια γνωστό ότι η χορήγηση βενζολίου *in vivo* προκαλεί χρωμοσωμικές ανωμαλίες στον μυελό των οστών σε μύες, επίμυες και κουνέλια, αλλά όχι και σε χάμστερ [8, 9, 10]. Η ύπαρξη της ιδιότητας αυτής σε μία μη μεταλλαζογόνο ουσία προσέδρασε το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών. Έχουν αναφερθεί πολλές μελέτες, ιδίως σε μύες, με σκοπό να μελετηθεί η επαγωγή χρωμοσωμικών ανωμαλιών και μικροπυρήνων στο μυελό των οστών και η επαγωγή μικροπυρήνων και ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων σε περιφερικό αίμα μετά από χορήγηση της ουσίας με εισπνοή ή με στομαχικό καθετηριασμό. Έχει μελετηθεί η σχέση μεταξύ της καταστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού στο μυελό των οστών μωρών από το βενζόλιο και την επαγωγή ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων και χρωμοσωμικών ανωμαλιών [11], καθώς επίσης και οι μεταβολικές πλευρές της πρόκλησης από το βενζόλιο χρωμοσωμικών βλαβών στον μυελό των οστών [12]. Φαίνεται ότι ούτε η φαινόλη, ούτε η κατεχόλη ή η υδροκινόνη μπορούν να ενοχοποιηθούν σαν τα μεταβολικά προϊόντα που οδηγούν στις χρωμοσωμικές βλάβες που προκαλεί το βενζόλιο στο μυελό των οστών. Άλλες, εκτεταμένες μελέτες έχουν εξετάσει τις διαφορές μεταξύ των φύλων καθώς και διαφόρων στελεχών [13, 14], όπως επίσης και διαφορές μεταξύ οξείας, χρόνιας και διακεκομμένης χρόνιας έκθεσης [13, 15, 16]. Οι μελέτες αυτές αποκάλυψαν ότι η επαγωγή γονοτοξικών και κυταροτοξικών βλαβών στο αιμοποιητικό σύστημα μωρών μετά από έκθεση σε βενζόλιο είναι αποτέλεσμα της σύνθετης αλληλεπίδρασης πολλών παραγόντων, όπως ενδεικτικά φαίνεται από την παρατήρηση ότι η διακεκομμένη έκθεση μπορεί να έχει μεγαλύτερο αποτέλεσμα από ό,τι η συνεχής έκθεση. Το γενετικό υπόβαθρο είναι επίσης ένας άλλος σημαντικός παράγων. Η αποσαφήνιση αυτών των παραγόντων θα είναι σημαντική για την κατανόηση των κινδύνων από διαφορετικούς τύπους έκθεσης του ανθρώπου στο βενζόλιο.

Έχουν αναφερθεί πολλές μελέτες της παρουσίας χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε εργαζομένους που είχαν εκτεθεί σε βενζόλιο και, μολονότι έχει αποδειχθεί ότι είναι δυνατό να επαχθούν χρωμοσωμικές ανωμαλίες ύστερα από έκθεση σε σχετικά υψηλές συγκεντρώσεις για μεγάλες χρονικές περιό-

δους, τα αποτελέσματα από μελέτες χαμηλότερης έκθεσης ήταν λιγώτερο ικανοποιητικά. Αυτό οφείλεται εν μέρει στην αποτυχία να ληφθούν υπόψη οι διάφοροι συγχυτικοί παράγοντες που είναι σήμερα γνωστό ότι επηρεάζουν την συχνότητα των ανωμαλιών, καθώς επίσης και οι μεγάλες δυσκολίες στον προσδιορισμό των επιπέδων έκθεσης. Έχει αναφερθεί μιά κριτική ανασκόπηση των αποτελεσμάτων τέτοιων μελετών [8].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Το βενζόλιο είναι γνωστό εδώ και πολύ καιρό σαν δηλητήριο του μυελού των οστών ή μυελοτοξίνη, αφού προκαλεί υποπλαστική ή απλαστική αναιμία μετά από έκθεση σε υψηλές συγκεντρώσεις. Η συσχέτισή του με τη λευχαιμία (ειδικότερα με την μυελογενή λευχαιμία) αποτελεί θέμα διαμάχης τα τελευταία 50 χρόνια. Το 1976 μιά ανασκόπηση της βιβλιογραφίας τοποθέτησε τον αριθμό των γνωστών περιπτώσεων λευχαιμίας που αποδίδονται στο βενζόλιο σε τουλάχιστο 150, οι περισσότερες από τις οποίες αφορούν εργαζομένους σε εργαστήρια εκτύπωσης γκραβούρων και στη βιομηχανία κατασκευής υποδημάτων, όπου το βενζόλιο ήταν ένας σημαντικός διαλύτης [4, 17]. Το 1987 ο αριθμός των αναφερθέντων περιστατικών λευχαιμίας που αποδίδοντο σε έκθεση σε βενζόλιο σε ολόκληρο τον κόσμο ήταν 289 [18]. Εν τούτοις μόλις στα μέσα της δεκαετίας του 1970 επιχειρήθηκαν λεπτομερειακές επιδημιολογικές έρευνες καλά καθορισμένων ομάδων. Μια αναδρομική ανάλυση ομάδας 748 αρρένων εργαζομένων που εκτέθηκαν σε βενζόλιο μεταξύ 1940 και 1949 σε δύο εργοστάσια παραγωγής υδροχλωρικού καουτσούκ (Pliofilm, είδος μεμβράνης από καουτσούκ) παρουσιάσθηκε το 1977, 1981, 1983 και 1985 [19, 20, 21, 22]. Από μιά λεπτομερή μελέτη των συνθηκών έκθεσης βγήκε το συμπέρασμα ότι οι περισσότεροι από τους 748 εργαζομένους είχαν εκτεθεί σε βενζόλιο για ένα σχετικά μικρό χρονικό διάστημα, το 58% για λιγώτερο από ένα χρόνο. Εν τούτοις, ανάλυση των δεδομένων σε σχέση με το χρονικό διάστημα απασχόλησης έδειξε ότι υπήρχε σημαντική αύξηση των περιστατικών λευχαιμίας μεταξύ των ατόμων που εργάσθηκαν για 5 ή περισσότερα χρόνια, αλλά όχι μεταξύ των ατόμων που εργάσθηκαν για λιγώτερο από 5 χρόνια. Μεταξύ των μελών της τελευταίας ομάδας, δυο εργαζόμενοι είχαν πεθάνει από λευχαιμία έναντι 1.02 που αναμένοντο, αύξηση που δεν είναι στατιστικά σημαντική. Μεταξύ όμως των ατόμων που εργάσθηκαν για περισσότερο από 5 χρόνια, 5 είχαν πεθάνει από λευχαιμία έναντι 0.23 που αναμένοντο, δίνοντας ένα σχετικό κίνδυνο 21. Σε όλες τις περιπτώσεις θανάτου, η λευχαιμία ήταν μυελοκυτταρικού ή μονοκυτταρικού τύπου. Ένας προσεκτικός υπολογισμός των πιθανών

συγκεντρώσεων έκθεσης σε διαφορετικές θέσεις εργασίας στα εργοστάσια (που αναφέρονται λεπτομερώς στην έκθεση του 1981) έδειξε ότι σε ορισμένες περιοχές οι συγκεντρώσεις του βενζολίου στον αέρα θα μπορούσαν μερικές φορές να φθάνουν τις εκατοντάδες ppm, αλλά στις περισσότερες περιπτώσεις η έκθεση ήταν σε επίπεδα που εθεωρούντο τότε επιτρεπόμενα, δηλαδή 100 ppm στη δεκαετία του 1940, ελαττούμενη σταδιακά σε 25 ppm 8h TWA (time-weighted average, χρονικά σταθμισμένος μέσος όρος οκταώρου) το 1957 και σε 10 ppm 8h TWA το 1969 [22].

Το 1987 αναφέρθηκαν πρόσθετα αποτελέσματα από τη λεπτομερειακή εξέταση των δεδομένων από αυτή την ομάδα, μαζί με καινούργια δεδομένα από ένα τρίτο εργοστάσιο για το χρονικό διάστημα 1949-65. Έγιναν υπολογισμοί για την πιθανή ατομική συσσωρευτική έκθεση, τη διάρκεια της έκθεσης καθώς και τους ρυθμούς έκθεσης για μία διευρυμένη ομάδα 1165 ανδρών, η δε περίοδος παρατήρησης παρατάθηκε για 6.5 ακόμα χρόνια. Αυτές οι περισσότερο λεπτομερείς μελέτες ενός μεγάλου αριθμού ατόμων επιβεβαίωσαν ότι υπήρχε στατιστικά σημαντική αύξηση των θανάτων από όλων των τύπων νεοπλασίες του λεμφικού και του αιμοποιητικού συστήματος (παρατηρήθηκαν 15, αναμένοντο 6.6). Η αύξηση αυτή οφείλετο κυρίως σε αύξηση του αριθμού των θανάτων από λευχαιμία (παρατηρήθηκαν 9, αναμένοντο 2.7) και από πολλαπλό μυέλωμα (παρατηρήθηκαν 4, αναμένοντο 1). Οι προτυπωμένοι λόγοι θνησιμότητας από λευχαιμία για τα τέσσερα επίπεδα έκθεσης (1 ppm-ημέρες έως 39.9 ppm-έτη, 40 έως 199.9 ppm-έτη, 200 έως 399.9 ppm-έτη και άνω των 400 ppm-ετών) έδειξαν προοδευτική αύξηση με αυξανόμενη συσσωρευτική έκθεση στο βενζόλιο (προτυπωμένοι λόγοι θνησιμότητας 109, 322, 1186 και 6637, αντίστοιχα). Τα δεδομένα αυτά επιτρέπουν την εκτίμηση του κινδύνου και οδηγούν στο συμπέρασμα ότι ένας εργαζόμενος εκτειθέμενος επαγγελματικά σε βενζόλιο, με μέσο επίπεδο έκθεσης 100 ppm επί 40 χρόνια, θα αντιμετώπιζε κίνδυνο θανάτου από λευχαιμία αυξημένο κατά περίπου 154.5 φορές. Αν η μέση έκθεση εμειώνετο σε 1 ppm, η αύξηση του κινδύνου θα ελαττώνετο στο 1.7 ενώ στα 0.5 ppm ο κίνδυνος θα ήταν ουσιαστικά μη-αυξημένος [23].

Μια δεύτερη επιδημιολογική μελέτη, με λεπτομερή στοιχεία από τα ιστορικά απασχόλησης και τα αρχεία βιομηχανικής υγιεινής που επιτρέπουν υπολογισμούς των εντάσεων έκθεσης, έγινε σε μία ομάδα 594 αρρένων εργαζομένων, 335 από τους οποίους άρχισαν την εργασία τους σε περιοχές όπου υπήρχε έκθεση σε βενζόλιο πριν το 1950. Ταυτοποιήθηκαν 3 περιστατικά μυελοκυτταρικής λευχαιμίας (αναμένοντο 0.8) [23]. Μολονότι οι συγγραφείς ήσαν αρχικά επιφυλακτικοί ως προς την σημασία των αποτελεσμάτων τους, μία

μεταγενέστερη ανασκόπηση όλων των διαδέσιμων αποτελεσμάτων απέδειξε ότι η μελέτη αυτή, καθώς και η μελέτη που αναφέρθηκε παραπάνω, αποτελούν μία από τις καλύτερες πηγές για την ποσοτική εκτίμηση του κινδύνου πρόκλησης μυελογενούς λευχαιμίας μετά από έκθεση σε βενζόλιο [22]. Τα συμπεράσματα τους ήσαν σύμφωνα με εκείνα του 1982 [1]. Η αύξηση του ισόβιου επαγγελματικού κινδύνου υπολογίσθηκε ότι (υπό ορισμένες προϋποθέσεις) αντιστοιχεί σε $\geq 500/1000$ για έκθεση που ξεπερνά τα 200 ppm και φθάνει τα 15/1000 για έκθεση 1 ppm.

Μιά αναδρομική μελέτη αφορούσε 28460 εργαζόμενους που εκτέθηκαν σε βενζόλιο (55% άνδρες) οι οποίοι επελέγησαν από 233 εργοστάσια που ασχολούνται με κατασκευή χρωμάτων, παπουτσιών, καουτσούκ επεξεργασία δέρματος και παρασκευή κόλλας και οργανικών ενώσεων σε 12 Κινέζικες πόλεις. Χρησιμοποιήθηκε μία ομάδα μαρτύρων αποτελούμενη από 28257 εργαζομένους (57% άνδρες) από 83 εργοστάσια στα οποία δεν υπήρχε καμιά γνωστή έκθεση σε βενζόλιο ή άλλα επαγγελματικά καρκινογόνα. Οι υπό μελέτη ομάδες παρακολούθηθηκαν από το 1972 μέχρι το 1981. Τα στοιχεία τα οποία μελετήθηκαν ήσαν τα ιστορικά επαγγέλματος, τα ιστορικά δηλητηριάσεων από βενζόλιο και άλλες συγκεκριμένες ασθένειες με βάση τα αρχεία νοσοκομείων, τα πιστοποιητικά θανάτου, οι συνθήκες εργασίας καθώς και ατμοσφαιρικές συγκεντρώσεις βενζολίου στο περιβάλλον εργασίας. Βρέθηκαν τριάντα περιστατικά λευχαιμίας στην ομάδα που εκτέθηκε σε βενζόλιο και 4 στην ομάδα μαρτύρων, δίνοντας ένα σχετικό κίνδυνο 6.97 (6.88 για τους άνδρες, 7.24 για τις γυναίκες). Τα τριάντα περιστατικά από την ομάδα του βενζολίου διαγνώσθηκαν σαν: οξεία περιστατικά - 13 μυελογενής, 4 μονοκυτταρική, 2 μυελοκυτταρική-μονοκυτταρική, 1 ερυθροκυτταρική και 3 λεμφοκυτταρική λευχαιμία· χρόνια περιστατικά - 5 μυελογενής λευχαιμία, 1 λεμφοσάρκωμα και 1 μη ταυτοποιημένου τύπου. Στην ομάδα του βενζολίου υπήρχαν 196 περιστατικά χρόνιας δηλητηρίασης από βενζόλιο και απλαστικής αναιμίας και τα 7 από αυτά ανέπτυξαν λευχαιμία. Αυτό κάνει την θνησιμότητα από λευχαιμία μετά από δηλητηρίαση με βενζόλιο 49 φορές υψηλότερη από εκείνη των εργαζομένων που εκτείνονται σε βενζόλιο. Οι συγκεντρώσεις βενζολίου στο περιβάλλον εργασίας των περιπτώσεων λευχαιμίας εκυμαίνοντο από 3 έως 300 ppm αλλά υπολογίσθηκε ότι εκυμαίνοντο κυρίως στην περιοχή 15-150 ppm [18].

Μιά μελέτη της εμφάνισης λευχαιμίας σε 28500 Τούρκους εργαζομένους σε βιοτεχνίες κατασκευής παπουτσιών, παντοφλών και τσαντών, ξεκίνησε το 1967 και μέχρι το 1974 είχαν βρεθεί 34 περιστατικά που μπορούσαν να συσχετισθούν με χρόνια έκθεση σε βενζόλιο, δίνοντας μία επίπτωση

λευχαιμίας 13.59 ανά 100000 ενώ η αντίστοιχη τιμή για τον γενικό πληθυσμό ήταν 6 ανά 100000 (ένας άλλος υπολογισμός δίνει τιμή για τον γενικό πληθυσμό μεταξύ 2.2 και 2.8 ανά 100000). Η κατανομή του τύπου της λευχαιμίας στην υπό εξέταση ομάδα που εκτέθηκε στο βενζόλιο διέφερε σημαντικά από εκείνη που συνήθως απαντάται στον γενικό πληθυσμό, ως προς το ότι κυριαρχούσαν οι οξείες μυελογενείς λευχαιμίες και οι ερυθρο-λευχαιμίες μαζί με προλευχαιμικές καταστάσεις. Ακόμα, στο 25% των περιστατικών υπήρχε μία προηγηθείσα περίοδος κυτταροπενίας. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι, μετά τη βαθμιαία απαγόρευση της χρήσης του βενζολίου σαν διαλύτη από το 1969, η λευχαιμία εξαφανίσθηκε. Εν τούτοις, από το 1979 μέχρι το 1983, παρατηρήθηκαν 12 καινούργιοι ασθενείς με λευχαιμία, μόνον ένας από τους οποίους ήταν μεταξύ των κατασκευαστών παπουτσιών. Μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν ότι μερικά από τα περιστατικά αυτά μπορεί να οφείλοντο στη χρήση διαλυτών που περιείχαν απροσδόκητα μεγάλες ποσότητες βενζολίου [25, 26].

Σειρά άλλων αναφορών περιστατικών καθώς και επιδημιολογικών μελετών περιγράφουν το βενζόλιο σαν μία από διάφορες χημικές ουσίες στο περιβάλλον εργασίας. Οι αναφορές αυτές έχουν ανασκοπηθεί κριτικά και θεωρείται ότι, λόγω της δυσκολίας στην εκτίμηση της συνεισφοράς του βενζολίου αυτού καθεαυτού στις παρατηρούμενες παθολογικές επιδράσεις, δεν βοηθούν στην κατανόηση της ικανότητας καρκινογένεσης του βενζολίου.

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Το βενζόλιο είναι καρκινογόνο σε μύες και επίμυες μετά από εισπνοή και από στόματος χορήγηση, προκαλώντας κακοήθειες όγκους σε πολλά σημεία.

Το βενζόλιο δεν προκαλεί μεταλλάξεις ή βλάβες στο DNA στις συνήθεις βακτηριακές δοκιμασίες. Προκαλεί χρωμοσωμικές ανωμαλίες και κυτταρική εξαλλαγή σε καλλιέργειες κυττάρων, αλλά δεν είναι μεταλλαζογόνο ούτε επάγει ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων. Εν τούτοις, *in vivo* προκαλεί χρωμοσωμικές ανωμαλίες, ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων και μικροπυρήνες.

Αναφορές ατομικών περιστατικών καθώς και επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι το βενζόλιο προκαλεί λευχαιμία στον άνθρωπο. Έχει αναφερθεί αυξημένη συχνότητα χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε κύτταρα μυελού των οστών και περιφερικά λεμφοκύτταρα εργαζομένων που εκτέθηκαν σε υψηλές συγκεντρώσεις βενζολίου.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Με δεδομένη την ευρεία χρήση του βενζολίου, υπάρχει ανάγκη για επιδημιολογικές μελέτες της επίπτωσης λευχαιμίας σε πληθυσμούς εκτεθειμένους στο βενζόλιο, ούτως ώστε να συλλεγούν επιπλέον στοιχεία για τις σχέσεις δόσης-αποτελέσματος, ιδιαίτερα σε χαμηλά επίπεδα έκθεσης.

Χρειάζεται επίσης επιπλέον έρευνα για τον μηχανισμό της λευχαιμογένεσης από το βενζόλιο.

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1982) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 29. Some Industrial Chemicals and Dyestuffs*, Lyon, 93-148
- [2] Thorne, M.C., Jackson, D. and Smith, A.D. (1986) *Pharmacodynamic Models of Selected Toxic Chemicals in Man. Vol. 1. Review of metabolic data*. MTO Press Limited Lancaster, Boston, The Hague, Dordrecht, 519-573
- [3] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement 7. Overall evaluations of Carcinogenicity. An updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*. Lyon, 120-122
- [4] Maltoni, C., Conti, B. and Cotti, G. (1983) Benzene: a multi-potential carcinogen. Results of long-term bioassays performed at the Bologna Institute of Oncology. *Am. J. Ind. Med.*, **4**, 589-630
- [5] Maltoni, C., Conti, B., Cotti, G. and Belpoggi, F. (1985) Experimental studies on benzene carcinogenicity at the Bologna Institute of Oncology. Current results and ongoing research. *Am. J. Ind. Med.*, **7**, 415-446
- [6] National Toxicology Program (1986) *Toxicology and Carcinogenesis Studies of Benzene (CAS No 71-43-2) in F344/N rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies) (NTP Technical Report 289; NIH Publ. No 86-2545)*, Research Triangle Park, NC
- [7] Ashby, J., de Serres, F.J., Draper, M., Ishidate, M., Jr, Margolin, B.H., Matter, B.E. and Shelby, M.D. (eds). (1985) *Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens. Report on the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on in vitro Assays*, Elsevier, Amsterdam, 11-174
- [8] Dean, B.J. (1985) Recent findings on the genetic toxicology of benzene, toluene, xylenes and phenols. *Mutat. Res.*, **154**, 153-181
- [9] Dean, B.J. (1978) Genetic toxicology of benzene, toluene, xylenes and phenols. *Mutat. Res.*, **47**, 75-97

- [10] Siou, G., Conan, L. and el Haitem, M. (1981) Evaluation of the clastogenic action of benzene by oral administration with 2 cytogenetic techniques in mouse and Chinese hamster. *Mutat. Res.*, **90**, 273-278
- [11] Tice, R.R., Costa, D.L. and Drew, R.T. (1980) Cytogenetic effects of inhaled benzene in murine bone marrow: induction of sister chromatid exchanges, chromosomal aberrations, and cellular proliferation inhibition in DBA/2 mice. *Proc. Natl Acad. Sci. (USA)*. **77**, 2148-2152
- [12] Gad-El-Karim, M.M., Sadagopa Ramanujam, V.M., Ahmed, A.E. and Legator, M.S. (1985) Benzene myeloclastogenicity: A function of its metabolism. *Am J. Ind. Med.*, **7**, 475-484
- [13] Luke, C.A., Tice, R.R. and Drew, R.T. (1988a) The effect of exposure regimen and duration on benzene-induced bone-marrow damage in mice. I. Sex comparison in DBA/2 mice. *Mutat. Res.*, **203**, 251-271
- [14] Luke, C.A., Tice, R.R. and Drew, R.T. (1988b) The effect of exposure regimen and duration on benzene-induced bone-marrow damage in mice. II. Strain comparisons involving B6C3F1, C57B1/6 and DBA/2 male mice. *Mutat. Res.*, **203**, 273-295
- [15] Barale, R., Giorgelli, F., Migliore, L., Ciranni, R., Casini, D., Zucconi, D. and Loprieno, N. (1985) Benzene induces micronuclei in circulating erythrocytes of chronically treated mice. *Mutat. Res.*, **144**, 193-196
- [16] Choy, W.N., MacGregor, J.T., Shelby, M.D. and Maronpot, R.R. (1985) Induction of micronuclei by benzene in B6C3F1 mice: retrospective analysis of peripheral blood smears from the NTP carcinogenesis bioassay. *Mutat. Res.*, **143**, 55-59
- [17] Vibliani, E.C. (1976) Leukaemia associated with benzene exposure. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **271**, 143-151
- [18] Yin, S-N., Li, G-L., Tain, F-D., Fu, Z-I., Jin, C., Chen, Y-J., Luo, S-J., Ye, P-Z., Zhang, J-Z., Wang, G-C., Zhang, X-C, Wu, H-N. and Zhong, Q-C. (1987) Leukaemia in benzene workers. A retrospective cohort study. *Br. J. Ind. Med.*, **44**, 124-128
- [19] Infante, P.F., Rinsky, R.A., Wagoner, J.K. and Young, R.J. (1977) Leukaemia in benzene workers. *Lancet*, ii, 76-78
- [20] Rinsky, R.A. Young, R.J. and Smith, A.B. (1981) Leukemia in benzene workers. *Am. J. Ind. Med.*, **2**, 217-245
- [21] Infante, P.F. and White, M.C. (1983) Benzene: epidemiological observations of leukemia by cell type and adverse health effects associated with low-level exposure. *Environ. Health Perspect.*, **52**, 75-82
- [22] Infante, P.F. and White, M.C. (1985) Projections of leukemia risk associated with occupational exposure to benzene. *Am. J. Ind. Med.*, **7**, 403-413

- [23] Rinsky, R.A., Smith, A.B., Hornung, R., Filloon, T.G., Young, R.J., Okun, A.H. and Landrigan, P.J. (1987) Benzene and leukemia. An epidemiologic risk assessment. *New Engl. J. Med.*, **316**, 1044-1050
- [24] Ott, M.G., Townsend, J.C., Fishbeck, W.A. and Langner, R.A. (1978) Mortality among individuals occupationally exposed to benzene. *Arch. Environ. Health*, **33**, 3-10
- [25] Aksoy, M. (1985) Malignancies due to occupational exposure to benzene. *Am. J. Ind. Med.*, **7**, 395-402
- [26] Aksoy, M., Oezeris, S., Sabuncu, H., Inanici, Y. and Yanardag, R. (1987) Exposure to benzene in Turkey between 1983 and 1985: a haematological study on 231 workers. *Br. J. Ind. Med.*, **44**, 785-787

ΔΙΣ-ΧΛΩΡΟΜΕΘΥΛΑΙΘΕΡΑΣ

CAS No 00542-88-1

EINECS No 2088328

1. Εισαγωγικά σχόλια

Ο δισ-χλωρομεθυλαιθέρας χρησιμοποιείται ευρέως στη βιομηχανία σαν χλωρομεθυλιωτική ουσία, ειδικά στην παρασκευή ανιοντοανταλλακτικών ρητινών και υδατοαπωθητικών μέσων [1]. Ανευρίσκεται σαν πρόσμιξη (1-7%) στον χλωρομεθυλο-μεθυλαιθέρα.

Ο δισ-χλωρομεθυλαιθέρας εξετάστηκε από επιτροπές εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1974 [1] και στην ενημέρωση του 1987 [3] αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του δισ-χλωρομεθυλαιθέρα σε πειραματόζωα. Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του δισ-χλωρομεθυλαιθέρα στον άνθρωπο. Η ουσία αυτή είναι καρκινογόνος για τον άνθρωπο (Ομάδα 1)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Όταν έγινε επάλειψη με δισ-χλωρομεθυλαιθέρα του δέρματος επίμυων τρεις φορές την εβδομάδα με 2 mg/ζώο σε 0.1 ml βενζολίου, εμφανίσθηκαν καρκινώματα του δέρματος σε 12/20 ζώα μέσα σε 325 ημέρες. Δεν εμφανίσθηκαν μέσα σε 540 ημέρες όγκοι του δέρματος σε μάρτυρες στους οποίους έγινε επάλειψη μόνο με βενζόλιο [4].

Εβδομαδιαίες υποδόριες ενέσεις 3 mg/ζώο δισ-χλωρομεθυλαιθέρα σε 20 δηλυκούς επίμυες (η δόση ελαττώθηκε σε 1 mg/ζώο μετά από 114 ημέρες) προκάλεσαν 2 τοπικά ινώματα και 5 ινοσαρκώματα [4]. Σε μύες, 32 υποδόριες ενέσεις 0.3 mg/ζώο για 42 εβδομάδες προκάλεσαν τοπικά ινοσαρκώματα σε 12/27 αρσενικά και 10/24 δηλυκά ζώα [5].

Ομάδες 144-157 αρσενικών μυών εκτέθηκαν με εισπνοή σε 0.1, 10 ή 100 μέρη ανά δισεκατομμύριο (ppb) δισ-χλωρομεθυλαιθέρα επί 6 ώρες/ημέρα, 5 ημέρες την εβδομάδα για 6 μήνες και τα ζώα παρακολουθήθηκαν μέχρι

και 24 μήνες. Μεταξύ των ζώων που πέθαναν μέσα σε 7 έως και 24 μήνες, η συχνότητα αδενωμάτων του πνεύμονα ήταν σημαντικά αυξημένη για την ομάδα που εκτέθηκε σε 100 ppb (8/27 έναντι 9/86 για τους μάρτυρες). Σε επίμυες, σε ομάδες 120 αρσενικών που εκτέθηκαν στις συγκεντρώσεις αυτές για 6 μήνες, 96/111 ζώα της μέγιστης δόσης ανέπτυξαν κακοήδεις όγκους της ρινικής κοιλότητας. Δεν παρατηρήθηκαν όγκοι της ρινικής κοιλότητας ούτε στα ζώα στα οποία χορηγήθηκε χαμηλή δόση ούτε στους μάρτυρες [6]. Σε ομάδες 20-50 ζώων που εκτέθηκαν με εισπνοή σε 100 ppb δισ-χλωρομεθυλαιθέρα για 10 ή 100 περιόδους εξάωρης διάρκειας, αναπτύχθηκαν 14 καρκίνοι του πνεύμονα και 26 καρκίνοι της ρινικής κοιλότητας μεταξύ 200 συνολικά ζώων, με συχνότητα ανάλογη προς τη δόση.

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες και γονοτοξικές ιδιότητες

Ο δισ-χλωρομεθυλαιθέρας αντιδρά με το DNA in vitro [8]. Είναι άμεσα μεταλλαξογόνος στη *Salmonella typhimurium* [9] και την *Escherichia coli* [10, 11]. Προκαλεί μη-προγραμματισμένη σύνδεση DNA σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα in vitro [12].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Κατά το χρονικό διάστημα 1964-72 διαγνώσθηκαν οκτώ περιστατικά καρκίνου του πνεύμονα σε εργαζομένους σε ένα εργοστάσιο στην Ομοσπονδιακή Γερμανία που απασχολούνται στην παραγωγή και χρήση του δισ-χλωρομεθυλαιθέρα [13]. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι από τα 18 άτομα που δούλευαν με δισ-χλωρομεθυλαιθέρα σε ένα ερευνητικό εργαστήριο, οι 6 πέθαναν από καρκίνο του πνεύμονα και ότι, από τα 50 άτομα που απασχολήθηκαν στην παραγωγή του δισ-χλωρομεθυλαιθέρα, τα δύο πέθαναν από καρκίνο του πνεύμονα. Τα πέντε από τα οκτώ περιστατικά καρκίνου του πνεύμονα αφορούσαν μικροκυτταρικά καρκινώματα.

Μιά μελέτη από την Ιαπωνία ανέφερε πέντε περιστατικά καρκίνου του πνεύμονα μεταξύ 32 ατόμων που εκτέθηκαν σε δισ-χλωρομεθυλαιθέρα σε ένα εργοστάσιο χρωστικών [14]. Οι τέσσερις από τους εργαζομένους αυτούς ασχολούνται με την σύνδεση χρωστικών τύπου «onium» ενώ ο πέμπτος εκτέθηκε μόνο στο εργαστήριο.

Επιδημιολογικά στοιχεία για την ικανότητα καρκινογένεσης του δισ-

χλωρομεθυλαιδέρα προέρχονται επίσης από μελέτες εργαζομένων που εκτέθηκαν σε τεχνικό χλωρομεθυλο-μεθυλαιδέρα, ο οποίος συνήθως περιέχει πρόσμιξη 1-7% δις-χλωρομεθυλαιδέρα [2]. Τα στοιχεία αυτά αναφέρονται στο κεφάλαιο για τον χλωρομεθυλο-μεθυλαιδέρα του παρόντος τόμου.

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Ο δις-χλωρομεθυλαιδέρας είναι καρκινογόνος σε επίμυες και μύες μετά από χορήγηση με εισπνοή, προκαλώντας κακοήδεις όγκους της ρινικής κοιλότητας και του πνεύμονα. Τοπική επάλειψη σε μύες προκαλεί τοπικά καρκινώματα.

Ο δις-χλωρομεθυλαιδέρας είναι μεταλλαξογόνος σε βακτήρια. Προκαλεί βλάβες στο DNA σε καλλιέργειες ανθρωπίνων λεμφοκυττάρων.

Αναφορές σε ατομικά περιστατικά δείχνουν σαφώς ότι ο δις-χλωρομεθυλαιδέρας προκαλεί καρκίνο του πνεύμονα στον άνθρωπο.

Πρέπει ακόμα να αναφερθεί ότι ο τεχνικός χλωρομεθυλο-μεθυλαιδέρας (βλέπε το κεφάλαιο για την ουσία αυτή) περιέχει προσμίξεις δις-χλωρομεθυλαιδέρα.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1974) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, Vol. 4. Some aromatic amines, hydrazine and related substances, N-nitroso compounds and miscellaneous alkylating agents.* Lyon, 231-238
- [2] Figueroa, W.G. Raszkowski, R. and Weiss, W. (1973) Lung cancer in chloromethyl methyl ether workers. *New Engl. J. Med.*, **288**, 1096-1097
- [3] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement 7. Overall evaluations of carcinogenicity. An updating of IARC Monographs Vol. 1 to 42.* Lyon, 131-133
- [4] Van Duuren B.L., Sivak, A., Goldschmidt, B.M., Katz, C. and Melchionne, S. (1969) Carcinogenicity of halo-ethers. *J. Natl Cancer Inst.*, **43**, 481-486

- [5] Zajdela, F., Croisy, A., Barbin, A., Malaveille, C., Tomatis, L. and Bartsch, H. (1980) Carcinogenicity of chloroethylene oxide, an ultimate reactive metabolite of vinyl chloride, and bis (chloromethyl) ether after subcutaneous administration and in initiation-promotion experiments in mice. *Cancer Res.*, **40**, 352-356
- [6] Leong, B.K.J., Kociba, R.J. and Jersey, G.C. (1981) A lifetime study of rats and mice exposed to vapors of bis (chloromethyl) ether. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **58**, 269-281
- [7] Kuschner, M., Laskin, S., Drew, R.T., Cappiello, V. and Nelson, N. (1975) Inhalation carcinogenicity of alpha halo ethers. III. Lifetime and limited period inhalation studies with bis (chloromethyl) ethyl at 0.1 ppm. *Arch. Environ. Health*, **30**, 73-77
- [8] Goldschmidt, B.M., Van Duuren, B.L. and Frenkel, K. (1975) The reaction of C14-labelled bis (chloromethyl) ether with DNA. (Abstract number 263). *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **16**, 66
- [9] Anderson, D. and Styles, J.A. (1978) The bacterial mutation test (Appendix II). *Br. J. Cancer*, **37**, 924-930
- [10] Mukai, F.H. and Hawryluk, I. (1973) The mutagenicity of some halo-ethers and halo ketones. (Abstract number 33). *Mutat. Res.*, **21**, 228
- [11] Norpoth, K., Reisch, A. and Heinecke, A. (1980) Biostatistics of the Ames-test data. In : Norpoth, K. and Garner, R.C., (eds). *Short-term Test Systems for Detecting Carcinogens*, Springer, Berlin, 312-322
- [12] Agrelo, C.E. and Severn, B.J. (1981) A simplified method for measuring scheduled and unscheduled DNA synthesis in human fibroblasts. *Toxicology*, **21**, 151-158
- [13] Thiess, A.M., Hey, W. and Zeller, H. (1973) Zur Toxikologie von Dichlordimethyl-methylether. Verdacht auf kanzerogene Wirkung auch beim Menschen. *Zbl. Arbeits-med.*, **23**, 97-102
- [14] Sakabe, H. (1973) Lung cancer due to exposure to bis(chloromethyl) ether. *Ind. Health*, **11**, 145-148

ΧΛΩΡΙΟΥΧΟ ΚΑΔΜΙΟ

CAS No 10108-64-2

EINECS No 23322967

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το εμπορικό χλωριούχο κάδμιο είναι μίγμα ένυδρων μορφών που προσεγγίζουν το δις-ένυδρο ($\text{CdCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). Η πιο σημαντική χρήση του είναι στην παρασκευή εντομοκτόνων. Χλωριούχο κάδμιο μεγαλύτερης καθαρότητας χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο στα φωτογραφικά και τα φωσφορίζοντα υλικά.

Το κάδμιο δεν είναι στοιχείο απαραίτητο για τον μεταβολισμό των θηλαστικών. Μαζί με τον γευδάργυρο και τον υδράργυρο, ανήκει στην ομάδα IIB του περιοδικού πίνακα. Σε βιολογικά συστήματα, η συνήθης κατάστασή του είναι το δισθενές μεταλλικό ιόν το οποίο έχει την ικανότητα να συνδέεται με αρκετά ενδοκυτταρικά μόρια ή προσδέτες, εξαιτίας της ισχυρής έλξης του κατιόντος αυτού από τα ηλεκτρόνια. Από την άπουη ιδιοτήτων, υπάρχει μεγάλη ομοιότητα μεταξύ καδμίου και γευδαργύρου, αφού και τα δύο σχηματίζουν σύμπλοκα με σημαντικό ομοιοπολικό χαρακτήρα. Η τοξικότητα του καδμίου μπορεί να σχετίζεται με την ομοιοότητά του με τον γευδάργυρο, έχει δε αποδειχθεί ότι *in vitro* μπορεί να αντικαταστήσει τον γευδάργυρο σε ενζυμικά συστήματα, επιφέροντας έτσι ορισμένες μεταβολές στη λειτουργία τους. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι *in vitro* το κάδμιο ελαττώνει την ακρίβεια της σύνθεσης RNA από την RNA πολυμεράση της *E. coli*. Οι χημικές ιδιότητες του καδμίου καθώς και οι αλληλεπιδράσεις του με ενδοκυτταρικά σύμπλοκα και ενζυμικά συστήματα έχουν ανασκοπηθεί [1,2].

Το κάδμιο και οι ενώσεις του καδμίου εξετάστηκαν από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1976 [3] και στην ενημέρωση του 1987 [4] αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του καδμίου και των ενώσεων του καδμίου σε πειραματόζωα. Υπάρχει περιορισμένη μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του καδμίου και των ενώσεων του καδμίου στον άνθρωπο. Το κάδμιο και οι ενώσεις του καδμίου είναι πιθανά καρκινογόνα για τον άνθρωπο (Ομάδα 2A)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Σε μία μελέτη, ομάδες 40 αρσενικών επίμυων εκτέθηκαν με εισπνοή σε ρεύμα αέρος που περιείχε σταγονίδια διαλύματος (αεροσολ) χλωριούχου καδμίου σε συγκεντρώσεις 12.5, 25 και 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ για 23 ώρες/ημέρα, 7 ημέρες/εβδομάδα επί 18 μήνες και παρατηρήθηκαν επί 13 μήνες επιπλέον. Σαν μάρτυρες χρησιμοποιήθηκαν 41 επίμυες που εκτέθηκαν σε διπλημένο αέρα. Η έκθεση αυτή είχε σαν αποτέλεσμα την ανάπτυξη πρωτογενών καρκινωμάτων του πνεύμονα (με μεταστάσεις σε μερικές περιπτώσεις) σε 6/39 στην ομάδα των 12.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 20/38 σε εκείνη των 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 25/35 σε εκείνη των 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ και κανενός στην ομάδα των μαρτύρων. Στις διάφορες ομάδες εμφανίσθηκαν και άλλοι όγκοι αλλά δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην κατανομή τους μεταξύ των ομάδων. Ενόψει πειραμάτων που θα συζητηθούν παρακάτω, πρέπει ακόμα να αναφερθεί η απουσία αύξησης των όγκων των κυττάρων Leydig των όρχεων: υπήρχαν 4 στην ομάδα των μαρτύρων, 1 στην ομάδα των 12.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 1 σε εκείνη των 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ και 2 σε εκείνη των 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ [5, 6].

Σε μία μελέτη διάρκειας δυο ετών, το χλωριούχο κάδμιο χορηγήθηκε με την τροφή σε ομάδες 50 αρσενικών και 50 θηλυκών επίμυων σε επίπεδα 1, 3, 10 και 50 ppm. Ομάδες 100 αρσενικών και 100 θηλυκών επίμυων χρησιμοποιήθηκαν σαν μάρτυρες. Το συμπέρασμα του συγγραφέα ήταν ότι το είδος και η κατανομή των νεοπλασμάτων στα εκτεθέντα ζώα δεν παρουσίαζαν κάποια σχέση με τη δόση, ούτε και υπήρχε αύξηση ενός ειδικού τύπου καρκίνου σε σχέση με τους μάρτυρες για τους οποίους χρησιμοποιήθηκαν τα γνωστά από το παρελθόν στοιχεία για αυτού του είδους τους επίμυες (ιστορικοί μάρτυρες) [7]. Σε παρόμοιο συμπέρασμα οδήγησαν ανάλογα πειράματα σε επίμυες και μύες οι οποίοι εκτέθηκαν δια βίου σε οξικό κάδμιο στο πόσιμο νερό (στη χαμηλότερη δόση των 5 ppm ισοδύναμο μετάλλου).

Το κάδμιο και οι ενώσεις του άρχισαν να δοκιμάζονται συστηματικά στα καθιερωμένα συστήματα δοκιμασίας της ικανότητας καρκινογένεσης μόλις σχετικά πρόσφατα. Παλαιότερα, το ενδιαφέρον για το κάδμιο και τις ενώσεις του είχε επικεντρωθεί σε δύο θέματα: Το πρώτο ήταν η ειδική καταστρεπτική δράση τους στους όρχεις των τρωκτικών και οι καρκινογόνες επιπτώσεις της μετά από μοναδιαία υποδόρια χορήγηση, το δε δεύτερο ήταν η ανάπτυξη τοπικών σαρκωμάτων περίπου ένα χρόνο μετά από χορήγηση στο υποδόριο και σε άλλες θέσεις. Πρέπει να αναφερθεί ότι σήμερα γίνεται πολλή συζήτηση για τη σχέση με την ανθρωπίνη καρκινογένεση των βιολογικών επιδράσε-

ων που ακολουθούν την παρεντερική χορήγηση των μετάλλων και των μεταλλικών ενώσεων σε τρωκτικά, ειδικότερα δε την υποδόρια χορήγηση [10].

Έχει επιβεβαιωθεί πολλές φορές ότι μία μοναδική υποδόρια χορήγηση χλωριούχου καδμίου σε δόσεις 0.02-0.04 mmole/kg βάρους (2.25-4.5 mg Cd²⁺) προκαλεί οξεία βλάβη στους όρχεις μέσα σε λίγες ώρες, με αιμορραγία, νέκρωση και καταστροφή των σπερματοφόρων σωληναρίων σε επίμυες ή μύες [11, 12, 13]. Το ίδιο αποτέλεσμα μπορεί να ακολουθήσει μετά από σειρά εβδομαδιαίων δόσεων, για παράδειγμα 10 χορηγήσεις θειϊκού καδμίου (0.02 mg Cd²⁺) [14].

Σήμερα είναι σαφές από πειράματα σε επίμυες ότι η πρωτογενής βλάβη των όρχεων είναι κυκλοφοριακής προέλευσης και σχετίζεται με μία συγκεκριμένη βλάβη που προκαλούν τα ιόντα καδμίου στην εσωτερική σπερματική αρτηρία, τους ορχεακούς και επιδυδιμικούς κλάδους της και το φλεβώδες σπερματικό πλέγμα του όρχεος (το όλο σύμπλεγμα λειτουργεί σαν μία φυσιολογική μονάδα ανταλλαγής θερμότητας). Δεν υπάρχουν επιδράσεις στους γονάδες σε θηλυκά τρωκτικά. Επίσης, ανάλογα αποτελέσματα μπορούν να προκληθούν μέσω της σύνδεσης των κατάλληλων αρτηριών [11]. Μετά από μερικούς μήνες τα κύτταρα Leydig (διάμεσα κύτταρα) αναγεννώνται, ενώ δεν συμβαίνει το ίδιο με τα σπερματοφόρα σωληνάκια και, περίπου ένα χρόνο μετά την έκθεση, οι περισσότεροι από τους προσβληθέντες όρχεις είχαν όγκους των κυττάρων Leydig (για παράδειγμα, περίπου το 70% των εκτεθέντων επίμυων και μυών στο [15] και περίπου 85% των επίμυων που μελετήθηκαν στα [16, 17]). Οι όγκοι περιγράφηκαν σαν εντοπισμένοι και δεν αναφέρθηκαν μεταστάσεις. Μελέτες με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο έδειξαν ότι τα χαρακτηριστικά της λεπτής δομής και τα κυτταροχημικά χαρακτηριστικά των κυττάρων των όγκων ήταν όμοια με εκείνα των κανονικών κυττάρων Leydig [13]. Οι τελευταίοι είναι ιδιαίτερα συχνοί σε ορισμένα είδη επίμυων. Η ταυτόχρονη χορήγηση γευδαργύρου [11, 15] και μαγνησίου [17] ελαττώνει σημαντικά την επίπτωση των προκαλούμενων από το κάδμιο όγκων των κυττάρων Leydig.

Στις αρχικές μελέτες του καδμίου, η διάρκεια της παρατήρησης ήταν συνήθως μικρότερη από ένα χρόνο, διάστημα που θεωρείται επαρκές για τη μελέτη των όγκων των κυττάρων Leydig αλλά πολύ μικρό για την ανάπτυξη όγκων στο σημείο της ένεσης. Το ενδιαφέρον το οποίο δημιουργήθηκε από αναφορές επαγωγής όγκων μετά από παρεντερική χορήγηση μετάλλων οδήγησε σε έρευνες του ενδεχομένου αυτού με κάδμιο και ενώσεις του καδμίου. Σύντομα αποδείχθηκε ότι υποδόριες ενέσεις χλωριούχου καδμίου

(0.03 mmol/kg βάρους) προκαλούσαν όχι μόνο όγκους των κυττάρων Leydig αλλά και σαρκώματα στο σημείο της ένεσης. Σε ένα από τα πρώτα πειράματα, 9/22 επίμυες ανέπτυξαν σάρκωμα στο σημείο της ένεσης [16]. Σε μία άλλη μελέτη που διήρκεσε 110 εβδομάδες, σε 18 ομάδες 25 αρσενικών μυών χορηγήθηκαν με υποδόρια ένεση διάφοροι συνδυασμοί χλωριούχου καδμίου, οξικού ασβεστίου και οξικού μαγνησίου. Από 300 ζώα στα οποία χορηγήθηκε μοναδιαία δόση χλωριούχου καδμίου σε δύο επίπεδα (0.02 και 0.04 mmol/kg βάρους), τα 64 ανέπτυξαν όγκους στη θέση χορήγησης (55 σαρκώματα και 9 άλλους όγκους διαφόρων τύπων). Στους μάρτυρες βρέθηκαν 2 σβαννώματα και 1 ινοσάρκωμα. Η μελέτη απέδειξε ότι η ταυτόχρονη χορήγηση οξικού μαγνησίου μπορούσε να εμποδίσει την ανάπτυξη τοπικών όγκων. Υπήρξαν ακόμα ενδείξεις ενός καινούργιου ευρήματος, ότι δηλαδή το χλωριούχο κάδμιο μπορεί να προκαλέσει την ανάπτυξη όγκων των κυττάρων των νησίδων του παγκρέατος (22/300 στην ομάδα στην οποία χορηγήθηκε κάδμιο και 3/150 στους μάρτυρες) [17].

Σε ένα πείραμα που σχεδιάστηκε για να ερευνηθεί η εξειδίκευση των επιδράσεων των ιόντων καδμίου για μεσεγχυματικούς μεσοδερμικούς ιστούς, σε 100 επίμυες έγιναν 4 χορηγήσεις χαμηλών δόσεων (0.003 και 0.0015 mmol/400 g βάρους ζώου ανά ένεση) σε διάφορους ιστούς. Σε 49 επιπλέον ζώα έγιναν μοναδιαίες ενέσεις 0.016 mmol, είτε υποδόρια είτε ενδομυϊκά. Η περίοδος παρατήρησης ήταν 16 μήνες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ποσότητες τόσο μικρές όσο και 0.17 ή 0.34 mg ιόντων καδμίου, χορηγούμενες σε μεσεγχυματικούς μεσοδερμικούς ιστούς (υποδόρια, ενδομυϊκά και υποπεριοστικά), μπορούσαν να προκαλέσουν τοπικά σαρκώματα. Εντούτοις, δεν αναπτύχθηκαν όγκοι μετά από χορηγήσεις χλωριούχου καδμίου σε οποιοδήποτε από τους ιστούς που κατάγονται από το εκτόδερμα (π.χ. δέρμα), το ενδόδερμα (π.χ. ήπαρ, σιαλογόνοι αδένες, πρόσθια μοίρα του προστάτη) ή το επιθηλιακό μεσόδερμα (νεφρό) [18]. Το αρνητικό αποτέλεσμα μετά από ένεση στην πρόσθια μοίρα του προστάτη στη μελέτη αυτή δεν επιβεβαιώθηκε σε ένα μεταγενέστερο πείραμα, όπου μία πολύ μεγαλύτερη δόση χλωριούχου καδμίου ενέθηκε στο δεξιό πρόσθιο λοβό του προστάτη σε επίμυες ηλικίας 12 μηνών (1.2 mg Cd²⁺/kg βάρους, ζώα βάρους 350-420 g). Μεταξύ 100 επίμυων, μετά από 270 ημέρες βρέθηκε απλή υπερπλασία σε 38 ζώα, άτυπη υπερπλασία σε 29, άτυπη υπερπλασία με οξεία δυσπλασία σε 11 και διηθητικό καρκίνωμα του προστάτη σε 5. Μεταξύ 20 μαρτύρων, βρέθηκε απλή υπερπλασία σε 5 και άτυπη υπερπλασία σε 1. Μολονότι τα αποτελέσματα αυτά φαίνονται σαφή, οι συγγραφείς επισημαίνουν ότι πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή τόσο στην ερμηνεία τους όσο και στην προέκτασή τους στον άνθρωπο. Πρέπει επίσης να επισημανθεί, μεταξύ άλλ-

λων, ότι ο προστάτης στα τρωκτικά διαφέρει σημαντικά από εκείνον του ανθρώπου [19].

3. Πληροφορίες για μεταλλαζογόνες και γονοτοξικές ιδιότητες

Οι παλαιότερες μελέτες των μεταλλαζογόνων και γονοτοξικών ιδιοτήτων των αλάτων του καδμίου ανασκοπήθηκαν το 1981 [20]. Αποδείχθηκε δύσκολο να ανιχνευθούν μεταλλαζογόνες επιδράσεις σε βακτηριακά συστήματα επαγωγής μεταλλάξεων επαναφοράς. Όμως, μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν ειδικά πρωτόκολλα έδειξαν ότι το χλωριούχο κάδμιο ήταν ελαφρά μεταλλαζογόνο σε μερικά συστήματα δοκιμασίας με *Salmonella typhimurium*, ιδιαίτερα αυτά που σχεδιάσθηκαν για την ανίχνευση μεταλλάξεων λανθασμένης κωδικοποίησης ή μετακίνησης του πλαισίου ανάγνωσης [20]. Το χλωριούχο κάδμιο βρέθηκε ακόμα θετικό σε σύστημα δοκιμασίας πρόσω μεταλλάξεων στη *Salmonella typhimurium* [21]. Οι συγγραφείς της μελέτης αυτής προτείνουν ότι η αύξηση στις συχνότητες των μεταλλάξεων που προκαλείται από το κάδμιο θα μπορούσε να ήταν συνέπεια της ελάττωσης της πρόληψης των αυθόρμητων μεταλλάξεων, σαν αποτέλεσμα της αναστολής της επιδιόρθωσης του DNA. Η άποψη αυτή συμφωνεί με τις γνωστές επιδράσεις του χλωριούχου καδμίου στο DNA και τα ενζυμικά συστήματα που σχετίζονται με την αντιγραφή και την επιδιόρθωσή του. Οι επιδράσεις αυτές περιλαμβάνουν επαγωγή μονόκλωνων ρηγμάτων στο DNA βακτηρίων και ευκαρυωτικών κυττάρων [20, 22], την αναστολή της επιδιόρθωσης του DNA [22], την ελάττωση της ακρίβειας της σύνθεσης του DNA [23] και την αλλοίωση της ταχύτητας της σύνθεσης του RNA [24]. Αυτές και άλλες πλευρές των επιδράσεων του καδμίου και άλλων μεταλλικών ιόντων στο μοριακό επίπεδο της λειτουργίας του DNA και του RNA ανασκοπήθηκαν το 1981 [26, 26].

Οι πρώτες μελέτες της επαγωγής από το χλωριούχο κάδμιο χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε καλλιέργειες ευκαρυωτικών κυττάρων έδωσαν αντιφατικά αποτελέσματα. Δύο πιο πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι αν δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στις λεπτομέρειες των πρωτοκόλλων και αν αποφευχθεί η κυτταροτοξικότητα, λαμβάνονται σταθερά θετικά αποτελέσματα [27, 28]. Το χλωριούχο κάδμιο αναφέρθηκε ότι είναι θετικό σε δυο μελέτες της επαγωγής πρόσω μεταλλάξεων σε κύτταρα λεμφώματος μυός [29, 30] και ότι επάγει αύξηση του μετασχηματισμού κυττάρων χάμστερ που προκαλείται από αδενοϊό [31].

Με μιά μόνον εξαίρεση, in vivo μελέτες γονοτοξικότητας έχουν δώσει αρνητικά αποτελέσματα. Μοναδιαία χορήγηση 1.75 mg/kg σε αρσενικούς μύες δεν προκάλεσε αύξηση στον αριθμό των επικρατών θνησιγόνων μεταλλάξεων κατά τη διάρκεια των 3 πρώτων εβδομάδων μετά την χορήγηση ή των μετατοπίσεων σε θηλυκούς F1 απογόνους [32].

Μιά δεύτερη δοκιμασία επικρατών θνησιγόνων μεταλλάξεων ήταν επίσης αρνητική [33]. Το χλωριούχο κάδμιο, χορηγούμενο υποδόρια σε μιά μοναδιαία δόση σε θηλυκά χάμστερ πριν από την ωορρηξία, είχε σαν αποτέλεσμα αυξημένη συχνότητα βλαστοκυττάρων με τρισωμίες και τριπλοειδίες [34]. Η από στόματος χορήγηση σε μύες δεν προκάλεσε μικροπυρήνες [35] ή χρωμοσωμικές ανωμαλίες [36] σε κύτταρα μυελού των οστών.

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Οι κυριώτερες μελέτες των αποτελεσμάτων της έκθεσης σε κάδμιο αφορούν το οξείδιο του καδμίου, όχι το χλωριούχο κάδμιο, και δύο είδη έκθεσης, συγκεκριμένα αυτή που σχετίζεται με την εκκαμίνευση και επεξεργασία καδμίου και εκείνη που σχετίζεται με εργοστάσια παραγωγής μπαταριών νικελίου-καδμίου. Σημαντικές μελέτες πάνω στο πρώτο είδος έκθεσης έχουν γίνει κατά τη διάρκεια πολλών ετών σε 17 εργοστάσια στο Ηνωμένο Βασίλειο [37, 38, 39] και σε ένα μεγάλο εργοστάσιο στις ΗΠΑ [40]. Η βρετανική μελέτη περιελάμβανε 6958 εργαζόμενους (στοιχεία του 1984) και η αμερικανική 602. Όσον αφορά το δεύτερο είδος έκθεσης υπήρξαν δύο λεπτομερείς μελέτες, μιά στο Ηνωμένο Βασίλειο (3025 άτομα) [41, 42, 43, 44] και μιά στη Σουηδία (522 άτομα) [45]. Οι πρώτες αναφορές από αυτές και κάποιες άλλες λιγώτερο εκτενείς μελέτες ανασκοπήθηκαν το 1981 [46]. Στα αρχικά στάδια των παραπάνω μελετών, δημιουργήθηκαν υπόνοιες ότι η έκθεση σε οξείδιο του καδμίου ή σε οξείδιο του καδμίου/υδροξείδιο του νικελίου συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνων του προστάτη, του ουρογεννητικού και του αναπνευστικού συστήματος ενώ πρόσφατα προτάθηκε το ενδεχόμενο κάποιας σχέσης με τον καρκίνο του στομάχου (βλ. 39). Περισσότερο λεπτομερής ανάλυση των δεδομένων καθώς και αυξημένος χρόνος παρατήρησης δεν έχουν επιβεβαιώσει αυτές τις υποψίες, με εξαίρεση τον καρκίνο του πνεύμονα.

Σύμφωνα με την ενημέρωση του 1988 της βρετανικής μελέτης χώρων εκκαμίνευσης και επεξεργασίας [39], ο SMR για τον καρκίνο του πνεύμονα για ολόκληρη την περίοδο της μελέτης ήταν 115 [διάστημα 95% αξιοπιστίας

- 95% confidence interval (CI), 101-129]. Εν τούτοις σε ένα εργοστάσιο όπου η έκθεση άρχισε πριν το 1940, αλλά θεωρήθηκε ότι ήταν χαμηλή ή μέτρια, ο SMR ήταν 231 (95% CI, 115-413). Στην αμερικανική μελέτη, η τελευταία αναφορά (1985) για την μικρότερη από τις υπό μελέτη ομάδες δίνει ένα SMR 272 (95 CI, 117-536) για καρκίνο του πνεύμονα σε εργαζομένους που εκτέθηκαν για 2 ή περισσότερα χρόνια [40]. Σύμφωνα με την αναθεώρηση του 1987 της μελέτης εργοστασίων μπαταριών νικελίου-καδμίου στο Ηνωμένο Βασίλειο, βρέθηκαν ενδείξεις αυξημένης επίπτωσης καρκίνου του πνεύμονα στους εργαζομένους που υπέστησαν παρατεταμένη υψηλή ή μέτρια έκθεση, ιδιαίτερα κατά τη χρονική περίοδο 1923-46. Εν τούτοις μεταξύ ατόμων που εργάσθηκαν για πρώτη φορά κατά την περίοδο 1947-1975 δεν υπήρξε καμιά ένδειξη τέτοιας σχέσης [44]. Στη σουηδική μελέτη παρατηρήθηκε αύξηση (όχι όμως στατιστικά σημαντική) των SMR για καρκίνο του πνεύμονα και του προστάτη [45].

Πολλοί ερευνητές υπογραμμίζουν ότι οι μελέτες αυτές είναι δύσκολο να ερμηνευθούν σε ότι αφορά τον ρόλο του καδμίου αφού, ιδιαίτερα για τις παλαιότερες εκθέσεις που μελετήθηκαν, υπήρχαν πολλοί αστάθμιτοι συγχυτικοί παράγοντες όπως το κάπνισμα και η έκθεση σε άλλες ουσίες όπως το νικέλιο και το αρσενικό.

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Το χλωριούχο κάδμιο είναι καρκινογόνο σε επίμυες μετά από έκθεση με εισπνοή, προκαλώντας καρκινώματα του πνεύμονα. Υποδόρια χορήγηση σε μύες και επίμυες επάγει τοπικά σαρκώματα και καλοήθεις όγκους των κυττάρων των όρχεων.

Το χλωριούχο κάδμιο προκαλεί βλάβες στο DNA και μεταλλάξεις στα βακτήρια. Σε συστήματα δοκιμασίας που χρησιμοποιούν καλλιέργειες κυττάρων προκαλεί βλάβες στο DNA, είναι μεταλλαζογόνο, προκαλεί χρωμοσωμικές ανωμαλίες και επάγει κυτταρική εξαλλαγή. Τα αποτελέσματα δοκιμασιών *in vivo* αποδείχθηκαν αρνητικά με εξαίρεση τις επιδράσεις του στα χρωμοσώματα ωοκυττάρων μύος.

Δεν υπάρχουν ανθρώπινα δεδομένα για την έκθεση σε χλωριούχο κάδμιο, αλλά οι επιδημιολογικές παρατηρήσεις που αφορούν την έκθεση σε άλλες ενώσεις του καδμίου μαρτυρούν ότι δεν πρέπει να αποκλεισθεί μία ενδεχόμενη καρκινογόνος δράση του χλωριούχου καδμίου στον πνεύμονα.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Βιβλιογραφία

- [1] Jennette, K.W. (1981) The role of metals in carcinogenesis. *Biochemistry and metabolism. Environ. Health Perspect.*, **40**, 233-252
- [2] Martell, A.E. (1981) Chemistry of carcinogenic metals. *Environ. Health Perspect.*, **40**, 207-226
- [3] IARC (1976) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 11. Cadmium, nickel, some epoxides, miscellaneous industrial chemicals and general considerations on volatile anaesthetics.* Lyon, 39-74
- [4] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement 7. Overall evaluations of carcinogenicity. An updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42.* Lyon, 139-142
- [5] Takenaka, S., Oldiges, H., Koenig, H., Hochrainer, D. and Oberdoerster, G. (1983) Carcinogenicity of cadmium chloride aerosols in Wrats. *J. Natl Cancer Inst.*, **70**, 367-373
- [6] Oldiges, H., Hochrainer, D., Takenaka, S., Oberdoerster, G. and Koenig, H. (1984) Lung carcinomas in rats after low level cadmium inhalation. *Toxicol. Environ. Chem.*, **9**, 41-51
- [7] Loeser, E. (1980) A 2 year oral carcinogenicity study with cadmium on rats. *Cancer Lett.*, **9**, 191-198
- [8] Schroeder, H.A., Balassa, J.J. and Vinton, W.H., Jr (1964) Chromium, lead, cadmium, nickel and titanium in mice. Effect on life span, tumors and tissue levels. *J. Nutr.*, **83**, 239-250
- [9] Schroeder, H.A., Balassa, J.J. and Vinton, W.H., Jr (1965) Chromium, cadmium, and lead in rats. Effects on mortality, tumors and tissue levels. *J. Nutr.*, **86**, 51-66
- [10] Furst, A. (1981) Bioassay of metals for carcinogenesis. Whole animals. *Environ. Health Perspect.*, **40**, 83-91
- [11] Gunn, S.A., Gould, T.C. and Anderson, W.A.D. (1963) The selective injurious response of testicular and epididymal blood vessels to cadmium and its prevention by zinc. *Amer. J. Pathol.*, **42**, 685-702
- [12] Lucis, O.J., Lucis, R. and Aterman, K. (1972) Tumorigenesis by cadmium. *Oncology*, **26**, 53-67
- [13] Reddy, J., Svoboda, D., Azarnoff, D. and Dawar, R. (1973) Cadmium-induced Leydig cell tumors of rat testis: morphologic and cytochemical study. *J. Natl Cancer Inst.*, **51**, 891-903

- [14] Roe, F.J.C., Dukes, C.E., Cameron, K.M., Pugh, R.C.B. and Mitchley, B.C.V. (1964) Cadmium neoplasia: Testicular atrophy and Leydig cell hyperplasia and neoplasia in rats and mice following subcutaneous injection of cadmium salts. *Br. J. Cancer*, **18**, 674-681
- [15] Gunn, S.A., Gould, T.C. and Anderson, W.A.D. (1963) Cadmium-induced interstitial-cell tumors in rats and mice and their prevention by zinc. *J. Natl Cancer Inst.*, **31**, 745-759
- [16] Gunn, S.A., Gould, T.C. and Anderson, W.A.D. (1964) Effect of zinc on cancerogenesis by cadmium. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (N.Y.)*, **115**, 653-657
- [17] Poirier, L.A., Kasprzak, K.S., Hoover, K.L. and Wenk, M.L. (1983) Effects of calcium and magnesium acetates on the carcinogenicity of cadmium chloride in Wistar rats. *Cancer Res.*, **43**, 4575-4581
- [18] Gunn, S.A., Gould, T.C. and Anderson, W.A.D. (1967) Specific response of mesenchymal tissue to cancerogenesis by cadmium. *Arch. Pathol.*, **83**, 493-499
- [19] Hoffmann, L., Putzke, H.-P., Kempehl, H.-J., Russbuel, R., Gase, P., Simonn, C., Erdmann, T. and Huckstorf, C. (1985) Carcinogenic effects of cadmium on the prostate of the rat. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **109**, 193-199
- [20] Degraeve, N. (1981) Carcinogenic, teratogenic and mutagenic effects of cadmium. *Mutat. Res.*, **86**, 115-135
- [21] Mandel, R. and Ryser, H.J.-P. (1984) Mutagenicity of cadmium in *Salmonella typhimurium* and its synergism with two nitrosamines. *Mutat. Res.*, **138**, 9-16
- [22] Ochi, T., Takayanagi, M. and Ohsawa, M. (1983) Cadmium-induced DNA single-strand scissions and their repair in cultured Chinese hamsters. *Toxicol. Lett.*, **18**, 177-183
- [23] Sirover, M.A. and Loeb, L.A. (1976) Infidelity of DNA synthesis *in vitro* screening for potential metal mutagens or carcinogens. *Science*, **194**, 1434-1436
- [24] Hoffman, D.J. and Niyogi, S.K. (1977) Metal mutagens and carcinogens affect RNA synthesis rates in a distinct manner. *Science*, **198**, 513-514
- [25] Rossman, T.G., (1981) Effect of metals on mutagenesis and DNA repair. *Environ. Health Perspect.*, **40**, 189-195
- [26] Zakour, R.A., Kunkel, T.A. and Loeb, L.A. (1981) Metal-induced Infidelity of DNA Synthesis. *Environ. Health Perspect.*, **40**, 197-205
- [27] Deaven, L.L. and Campbell, E.W. (1980) Factors affecting the induction of chromosomal aberrations by cadmium in Chinese hamster cells. *Cytogenet. Cell Genet.*, **26**, 251-260
- [28] Ochi, T., Mogi, M., Watanabe, M. and Ohsawa, M. (1984) Induction of chromosomal aberrations in cultured Chinese hamster cells by short-term treatment with cadmium chloride. *Mutat. Res.*, **137**, 103-109

- [29] Amacher, D.E. and Paillet, S.C. (1980) Induction of trifluorothymidine-resistant mutants by metal ions in L5178Y/TK + / - cells. *Mutat. Res.*, **78**, 279-288
- [30] Oberly, T.J., Piper, C.E. and McDonald, D.S. (1982) Mutagenicity of metal salts in the L5178Y mouse lymphoma assay. *J. Toxicol. Environ. Health*, **9**, 367-376
- [31] Casto, B.C., Meyers, J. and DiPaolo, J.A. (1979) Enhancement of viral transformation for evaluation of the carcinogenic or mutagenic potential of inorganic metal salts. *Cancer Res.*, **39**, 193-198
- [32] Gillivod, N. and Léonard, A. (1975) Mutagenicity tests with cadmium in the mouse. *Toxicology*, **5**, 43-47
- [33] Sutou, S., Yamamoto, K., Sendota, H., Tomomatsu, K., Shimizu, Y. and Sygiyama, M. (1980) Toxicity, fertility, teratogenicity and dominant lethal tests in rats administered cadmium subchronically. I. Toxicity studies. *Ecotoxicol. Environ. Safety*, **4**, 39-50
- [34] Watanabe, M. and Endo, A. (1982) Chromosome analysis of preimplantation embryos after cadmium treatment of oocytes at meiosis I. *Environ. Mutagenesis*, **4**, 563-567
- [35] Watanabe, M., Honda, S., Hayashi, M. and Matsuda, T. (1982) Mutagenic effects of combinations of chemical carcinogens and environmental pollutants in mice as shown by the micronucleus test. *Mutat. Res.*, **97**, 43-48
- [36] Deknudt, G. and Gerber, G.B. (1979) Chromosomal aberrations in bone-marrow cells of mice given a normal or a calcium-deficient diet supplemented with various heavy metals. *Mutat. Res.*, **68**, 163-168
- [37] Armstrong, B.G., and Kazantzis, G. (1983) The mortality of cadmium workers. *Lancet*, **i**, 1425-1427
- [38] Kazantzis, G. and Armstrong, B.G. (1983) A mortality study of cadmium workers from seventeen plants in England. In: Wilson, D. & Volpe, R.A. (eds). Proceedings of the Fourth International Cadmium Conference, Munich, 1982, London, Cadmium Association, 139-142
- [39] Kazantzis, G., Lam, T.-H. and Sullivan, K.R. (1988) Mortality of cadmium-exposed workers. A five-year update. *Scand. J. Work Environ. Health*, **14**, 220-223
- [40] Thun, M.J., Schnorr, T.M., Smith, A.B., Halperin, W.E. and Lemen, R.A. (1985) Mortality among a cohort of US cadmium production workers-an update. *J. Natl Cancer Inst.*, **74**, 325-333
- [41] Sorahan, T. (1983) A further mortality study of nickel-cadmium battery workers. In: Wilson, D. and Volpe, R.A. (eds). Proceedings of the Fourth International Cadmium Conference, Munich, 1982, London, Cadmium Council and ILZRO, 143-148

- [42] Sorahan, T. and Waterhouse, J.A.H. (1983) Mortality study of nickel-cadmium battery workers by the method of regression models in life tables. *Br. J. Ind. Med.*, **40**, 293-300
- [43] Sorahan, T. and Waterhouse, J.A.H. (1985) Cancer of the prostate among nickel-cadmium battery workers. *Lancet*, **i**, 459
- [44] Sorahan, T. (1987) Mortality from lung cancer among a cohort of nickel cadmium battery workers: 1946-84. *Br. J. Ind. Med.*, **44**, 803-809
- [45] Elinder, C.G., Kjellstroem, T., Hogstedt, C., Anderson, K. and Spaang, G. (1985) Cancer mortality of cadmium workers. *Br. J. Ind. Med.*, **42**, 651-655
- [46] Piscator, M. (1981) Role of cadmium in carcinogenesis with special reference to cancer of the prostate. *Environ. Health Perspect.*, **40**, 107-120

ΧΡΩΜΙΚΟ ΑΣΒΕΣΤΙΟ

CAS No 13765-19-0

EINECS No 2373668

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το χρωμικό ασβέστιο χρησιμοποιείται σαν αναστολέας της διάβρωσης στις μπαταρίες και σαν προστατευτικό επίστρωμα για το χάλυβα και τα ελαφρά μέταλλα.

Κλειδί για την κατανόηση των τοξικολογικών ιδιοτήτων του χρωμίου στις διάφορες καταστάσεις του αποτελεί η διαπίστωση ότι είναι μέλος της ομάδας των στοιχείων μεταπτώσεως της τετάρτης περιόδου του περιοδικού πίνακα. Στην περίοδο αυτή, μετά το χρώμιο (με ατομικό αριθμό 24) βρίσκεται το μαγγάνιο (25), ο σίδηρος (26), το κοβάλτιο (27), το νικέλιο (28), ο χαλκός (29) και ο υευδάργυρος (30), μιά ομάδα που περιλαμβάνει 5 καλά χαρακτηρισμένα, απαραίτητα για τη ζωή στοιχεία και 2 (το χρώμιο και το νικέλιο) που συνήθως συνδέονται με την τοξικότητα, μολονότι έχει αποδειχθεί ότι περίσσεια οποιουδήποτε από τα προαναφερθέντα στοιχεία μπορεί να αποδειχθεί τοξική. Οι χημικές ιδιότητες της ομάδας αυτής των στοιχείων σχετίζονται με τη δομή των εξωτερικών ηλεκτρονικών στοιβάδων, μέσω των οποίων μπορούν εύκολα να δημιουργήσουν ενώσεις συναρμογής με μιά μεγάλη ποικιλία οργανικών ενώσεων. Επιπρόσθετα, σε πολλές περιπτώσεις αυτά τα στοιχεία μεταπτώσεως μπορούν να υποκαθιστούν το ένα το άλλο. Μιά άλλη σημαντική ιδιότητά τους αφορά την ικανότητα να υφίστανται σε διάφορες οξειδωτικές καταστάσεις. Ένα ακόμα σημείο που πρέπει να αναφερθεί είναι ότι, επειδή προφανώς τα μέταλλα δεν μπορούν να μεταβολισθούν προς άλλα παράγωγα, όπως συμβαίνει με τις οργανικές ενώσεις, η αποβολή ή η δέσμευση τους μπορεί να παρουσιάσουν ειδικά προβλήματα.

Σε ό,τι αφορά το χρώμιο, οι πιο σημαντικές οξειδωτικές του καταστάσεις είναι το τρισθενές κατιόν χρωμίου (Cr^{3+}) και το εξασθενές χρώμιο, ειδικότερα υπό τη μορφή του δισθενούς χρωμικού οξυανιόντος (CrO_4^{2-}). Το τρισθενές ιόν του χρωμίου (Cr^{3+}) δεν μπορεί εύκολα να διαπεράσει τις κυτταρικές μεμβράνες, ενώ αντίθετα το χρωμικό ιόν μπορεί να το κάνει χρησιμοποιώντας το σύστημα ενεργής μεταφοράς των θειικών ή ίσως των φωσφορικών ιόντων καθώς και με παθητική διάχυση. Όταν το χρωμικό οξυανιόν βρεθεί μέσα στο κύτταρο, ανάγεται εύκολα στο τρισθενές Cr^{3+}

από το ενζυμικό σύστημα του κυττοχρώματος P-450, που εδώ λειτουργεί σαν αναγωγάση παρά σαν σύστημα μονοοξυγενάσης όπως στην περίπτωση του μεταβολισμού των εξωγενών ουσιών. Αφού σχηματισθεί το ιόν Cr^{3+} και παγιδευθεί πλέον μέσα στα κύτταρα, αντιδρά με πολλά ενδοκυτταρικά συστατικά, ιδίως ενζυμικά συστήματα όπως αυτά που συμμετέχουν στο μεταβολισμό των φωσφορικών και τωνθειικών, τα συστήματα πολυμερισμού που συμμετέχουν στην αντιγραφή και τη μεταγραφή του DNA καθώς και με το DNA αυτό καθεαυτό. Μολονότι το τρισθενές ιόν του χρωμίου δεν μπορεί να διαπεράσει εύκολα τις κυτταρικές μεμβράνες, μπορεί εντούτοις να απορροφηθεί από το έντερο επειδή παρουσιάζει συγγένεια με την πρωτεϊνη μεταφοράς του σιδήρου, την τρανσφερίνη, και μετά από απορρόφηση μπορεί να βρεθεί ειδικά συνδεδεμένο στην τρανσφερίνη του ορού.

Στην παραπάνω συζήτηση η προσοχή εστιάσθηκε στο κατάλοιπο του χρωμίου σαν συστατικού των ενώσεων χρωμίου. Θα πρέπει όμως να υπενθυμισθεί ότι σε διαφορετικές ενώσεις του χρωμίου οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συνδεδεμένων ανιόντων και κατιόντων επηρεάζουν την δυναμική της αλληλεπίδρασης του χρωμίου με το κύτταρο. Επιπρόσθετα, υπάρχει το πρόβλημα του βαθμού διαθεσιμότητας του ιόντος στους κυτταρικούς στόχους, πράγμα που εξαρτάται από τις φυσικές ιδιότητες της κάθε ουσίας (για παράδειγμα τη διαλυτότητά της) καθώς επίσης και την οδό της εισόδου της στον οργανισμό. Επομένως είναι πάντοτε απαραίτητο να μελετάται κάθε ένωση του χρωμίου σαν μιά ξεχωριστή οντότητα, μολονότι πιστεύεται ότι το χρώμιο είναι το ύποπτο στοιχείο. Η χημεία, η βιοχημεία και ο μεταβολισμός του χρωμίου (και άλλων μετάλλων) έχουν ανασκοπηθεί [1, 2].

Το χρωμικό ασθέσιο εξετάστηκε αλλά αυτό καθεαυτό δεν αξιολογήθηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC). Το χρώμιο και οι ενώσεις του χρωμίου εξετάστηκαν το 1973 [3], το 1980 [4] και επανεξετάστηκαν το 1981 [5]. Στην ενημέρωση του 1987 οι ενώσεις του εξασθενούς χρωμίου αξιολογήθηκαν ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης των ενώσεων του εξασθενούς χρωμίου σε πειραματόζωα. Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης των ενώσεων του εξασθενούς χρωμίου στον άνθρωπο. Οι ενώσεις του εξασθενούς χρωμίου είναι καρκινογόνες για τον άνθρωπο (Ομάδα 1). Η αξιολόγηση αυτή ισχύει για την ομάδα σαν σύνολο και όχι απαραίτητα για όλες τις επιμέρους ενώσεις που περιλαμβάνονται στην ομάδα».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Έχουν αναφερθεί αρκετές ερευνητικές εργασίες στις οποίες το χρωμικό ασβέστιο προκάλεσε τοπικά σαρκώματα, καρκινώματα ή μη καθορισμένου τύπου κακοήθεις όγκους στο σημείο της ενδομυϊκής, ενδοβρογχιακής ή υποδόριας χορήγησης ή χορήγησης στον υπεζωκότα σε μύες ή επίμυες [4, 6]. Μολονότι έχει αναφερθεί αύξηση των αδενωμάτων του πνεύμονα σε 136 αρσενικούς και θηλυκούς μύες που εκτέθηκαν σε χρωμικό ασβέστιο με εισπνοή, τα αποτελέσματα είναι δύσκολο να ερμηνευθούν λόγω της υψηλής θνησιμότητας των πειραματόζωων, αμφιβολιών σχετικά με τους μάρτυρες, καθώς και της ταυτόχρονης έκθεσης με ζώα που εκτέθηκαν σε ακτινοβολίες Χ ή τον ιό της γρίπης [7].

Σε μία μελέτη στην οποία επίμυες (ο αριθμός των ζώων δεν αναφέρεται) εκτέθηκαν με εισπνοή σε 2 mg/m³ χρωμικού ασβεστίου με σύνολο 589 εκθέσεων σε χρονικό διάστημα 891 ημερών, ανιχνεύθηκαν 1 μαλπιγιακό καρκίνωμα του πνεύμονα και 1 του λάρυγγα καθώς και 1 κακοήθης «περιβρογχικός όγκος». Σε χάμστερ (ο αριθμός των ζώων δεν αναφέρεται) που εκτέθηκαν κατά τον ίδιο τρόπο, ανιχνεύθηκαν 1 μαλπιγιακό καρκίνωμα και 1 θήλωμα του λάρυγγα [8].

Σε μία ομάδα 50 αρσενικών και 50 θηλυκών επίμυων οι οποίοι δέχθηκαν ενδοβρογχιακή εναπόθεση δισκίων χρωμικού ασβεστίου σε χοληστερόλη, 12 αρσενικά και 13 θηλυκά ανέπτυξαν καρκινώματα των βρόγχων με μέση περίοδο επαγωγής 576 ημέρες. Δεν βρέθηκαν καρκινώματα των βρόγχων σε 100 μάρτυρες οι οποίοι είχαν δεχθεί δισκία που περιείχαν μόνο χοληστερόλη [6]. Όμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν και σε μία παλαιότερη μελέτη [9].

Σε ομάδα 40 αρσενικών και 50 θηλυκών επίμυων έγινε ενδοτραχειακή ενστάλαξη 0.25 mg/kg βάρους χρωμικού ασβεστίου 5 φορές την εβδομάδα για χρονικό διάστημα μέχρι 30 μήνες. Αναπτύχθηκαν αδενώματα του πνεύμονα σε 5 επίμυες και 1 καρκίνωμα του πνεύμονα σε 1 επίμυ. Σε μία άλλη ομάδα 40 αρσενικών και 40 θηλυκών επίμυων έγιναν ενσταλάξεις 1.25 mg/kg βάρους, μία φορά την εβδομάδα για 30 μήνες. Ένδεκα ζώα ανέπτυξαν αδενώματα του πνεύμονα και 3 ζώα καρκινώματα του πνεύμονα. Δεν βρέθηκαν όγκοι του πνεύμονα σε δυο ομάδες μαρτύρων στους οποίους είχε χορηγηθεί φυσιολογικός ορός [10].

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες και γονοτοξικές ιδιότητες

Το χρωμικό ασβέστιο είναι μεταλλαξογόνο στην *Escherichia coli* [11] και την *Salmonella typhimurium* [12]. Επάγει βλάβες του DNA στην *Escherichia coli* [13].

Προκαλεί ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα *in vitro* [14]. Το χρωμικό ασβέστιο επάγει κυτταρική εξαλλαγή σε διάφορα συστήματα καλλιέργειών κυττάρων [15, 16, 17] καθώς και αύξηση του κυτταρικού μετασχηματισμού από ιό σε διάφορες δοκιμασίες [17, 18].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Στην επιδημιολογική βιβλιογραφία το χρωμικό ασβέστιο αναφέρεται σε μία μελέτη [19] σύμφωνα με την οποία σε ένα εργοστάσιο παραγωγής χρωμικού γυδαργύρου ένα από επτά άτομα με καρκίνο του πνεύμονα είχε υποστεί σποραδική έκθεση σε χρωμικό ασβέστιο, καθώς και σε μία άλλη μελέτη σε χώρους όπου εσχηματιζότο κάποια ποσότητα χρωμικού ασβεστίου κατά τη μετατροπή σε χρωμικό νάτριο του αδιάλυτου οξειδίου του χρωμίου στο μέταλλευμα χρωμίτης [20]. Έχει αναφερθεί αύξηση των καρκίνων του πνεύμονα μεταξύ εργαζομένων στην παραγωγή χρωμικών αλάτων του γυδαργύρου και του μολύβδου [19, 21, 22, 23, 24] και στην επεξεργασία των μεταλλευμάτων του χρωμίου [20].

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες σε πειραματόζωα για να αξιολογηθεί η ικανότητα καρκινογένεσης του χρωμικού ασβεστίου μετά από χορήγηση με εισπνοή, κύρια οδό ανθρώπινης έκθεσης.

Μετά από χορήγηση από άλλες οδούς (ενδοβρογχική, ενδοτραχειακή, στον υπεζωκότα, ενδομυϊκή ή υποδόρια) σε μύες και επίμυες, το χρωμικό ασβέστιο προκαλεί όγκους στα σημεία χορήγησης.

Το χρωμικό ασβέστιο προκαλεί βλάβες στο DNA και είναι μεταλλαξογόνο σε βακτήρια. Σε συστήματα δοκιμασίας που χρησιμοποιούν καλλιέργειες κυττάρων, επάγει ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων και κυτταρική εξαλλαγή.

Δεν υπάρχουν επαρκή επιδημιολογικά στοιχεία για να αξιολογηθεί η ικανότητα καρκινογένεσης του χρωμικού ασβεστίου στον άνθρωπο. Έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του πνεύμονα μεταξύ ατόμων που εργάζονται στην παραγωγή χρωμικών ενώσεων του μευδαργύρου και του μόλυβδου.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Υπάρχει ανάγκη για περαιτέρω μελέτες της κινητικής και της δυναμικής των διαφόρων χρωμικών ενώσεων για να γίνει καλύτερα κατανοητός ο μηχανισμός δράσης των ενώσεων αυτών σε βιολογικά συστήματα, ιδίως σε ότι αφορά στην πιθανή ικανότητα καρκινογένεσης.

Υπάρχει ανάγκη να καταβληθεί προσπάθεια για να εντοπισθούν και να μελετηθούν ομάδες εργαζομένων που εκτίθενται σε χρωμικό ασβέστιο.

Βιβλιογραφία

- [1] Jennette, K.W. (1981) The role of metals in carcinogenesis: biochemistry and metabolism. *Environ. Health Perspect.*, **40**, 233-252
- [2] Martell, A.E. (1981) Chemistry of carcinogenic metals. *Environ. Health Perspect.*, **40**, 207-226
- [3] IARC (1973) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Vol. 2. Some inorganic and organometallic compounds.* Lyon, 100-125
- [4] IARC (1980) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 23. Some metals and metallic compounds.* Lyon, 205-323
- [5] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement 7. Overall evaluations of carcinogenicity. An updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42.* Lyon, 165-168
- [6] Levy, L.S., Martin, P.A. and Bidstrup, P.L. (1986) Investigation of the potential carcinogenicity of a range of chromium containing materials on rat lung. *Br. J. Ind. Med.*, **43**, 243-256
- [7] Nettesheim, P., Hanna, M.G. Jr., Doherty, D.G., Newell, R.F. and Hellman, A. (1971) Effect of calcium chromate dust, influenza virus, and 100 R whole-body X radiation on lung tumor incidence in mice. *J. Natl Cancer Inst.*, **47**, 1129-1144

- [8] Laskin, S. (1972). In: Research in Environmental Sciences, Washington DC, Institute of Environmental Medicine. 9th Annual Report in Progress, 92-97
- [9] Laskin, S., Kuschner, M. and Drew, R.T. (1970) Studies in pulmonary carcinogenesis. In: Hanna, M.G., Jr, Nettesheim, P. and Gilbert, J.R. (eds). Inhalation Carcinogenesis (US Atomic Energy Commission Symposium Series No 18), Oak Ridge, TN, US Atomic Energy Commission, Division of Technical Information Extension, 321-351
- [10] Steinhoff, D., Gad, S.C., Hatfield, G.K. and Mohr, U. (1986) Carcinogenicity study with sodium dichromate in rats. *Exp. Pathol.*, **30**, 129-141
- [11] Venitt, S. and Levy, L.S. (1974) Mutagenicity of chromates in bacteria and its relevance to chromate carcinogenesis. *Nature*, **250**, 493-495
- [12] De Flora, S. (1981) Study of 106 organic and inorganic compounds in the *Salmonella*/microsome test. *Carcinogenesis*, **2**, 283-298
- [13] De Flora, S., Bianchi, V. and Levis, A.G. (1984) Distinctive mechanisms for interaction of hexavalent and trivalent chromium with DNA? *Toxicol. Environ. Chem.*, **8**, 287-294
- [14] Gomez-Arroyo, S., Altamirano, M. and Villalobos-Pietrini, R. (1981) Sister-chromatid exchanges induced by some chromium compounds in human lymphocytes *in vitro*. *Mutat. Res.*, **90**, 425-431
- [15] Fradkin, A., Janoff, A., Lane, B.P. and Kuschner, M. (1975) *In vitro* transformation of BHK21 cells grown in the presence of calcium chromate. *Cancer Res.*, **35**, 1058-1063
- [16] Bianchi, V., Celotti, L., Lanfranchi, G., Majone, F., Marin, G., Montaldi, A., Sponza, G., Tamino, G., Venier, P., Zantedeschi, A. and Levis, A.G. (1983) Genetic effects of chromium compounds. *Mutat. Res.*, **117**, 279-300
- [17] Dunkel, V.C., Pienta, R.J., Sivak, A. and Traul, K.A. (1981) Comparative neoplastic transformation responses of Balb/3T3 cells, Syrian hamster embryo cells, and Rauscher murine leukemia virus-infected Fischer 344 rat embryo cells to chemical carcinogens. *J. Natl Cancer Inst.*, **67**, 1303-1315
- [18] Casto, B.C., Meyers, J. and DiPaolo, J.A. (1979) Enhancement of viral transformation for evaluation of the carcinogenic or mutagenic potential of inorganic metal salts. *Cancer Res.*, **39**, 193-198
- [19] Langaard, S. and Vigander, T. (1983) Occurrence of lung cancer in workers producing chromium pigments. *Br. J. Ind. Med.*, **40**, 71-74
- [20] Alderson, M.R., Rattan, N.S. and Bidstrup, L. (1981) Health of workmen in the chromate-producing industry in Britain. *Br. J. Ind. Med.*, **38**, 117-124
- [21] Davies, J.M. (1984) Lung cancer mortality among workers making lead chromate and zinc chromate pigments at three English factories. *Br. J. Ind. Med.*, **41**, 158-169

- [22] Frentzel-Beyme, R. (1983) Lung cancer mortality of workers employed in chromate pigment factories. A multicentric european epidemiological study. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **105**, 183-188
- [23] Haguenoer, J.M., Dubois, G., Frimat, P., Cantineau, A., Lefrancois, H. and Furon, D. (1982) Mortalité par cancer broncho-pulmonaire dans une fabrique de pigments à base de chromates de plomb et de zinc. Proceedings of the International Symposium on the Prevention of Occupational Cancer, Helsinki, 21-24/4/81. ILO Occupational Safety and Health Series, No 46. Geneva, ILO
- [24] Sheffet, A., Thind, I., Miller, A.M. and Louria, D.B. (1982) Cancer mortality in a pigment plant utilizing lead and zinc chromates. *Arch. Environ. Health*, **37**, 44-52

ΧΛΩΡΟΜΕΘΥΛΟ-ΜΕΘΥΛΛΑΙΘΕΡΑΣ

CAS No 00107-30-2

EINECS No 2034801

1. Εισαγωγικά σχόλια

Ο τεχνικός χλωρομεθυλο-μεθυλαιθέρας περιέχει 1-7% δις-χλωρομεθυλαιθέρα (βλέπε το κεφάλαιο για τον δις-χλωρομεθυλαιθέρα στον παρόντα τόμο) σαν πρόσμιξη [1]. Είναι αλκυλιωτικός παράγων και χρησιμοποιείται ευρέως στη βιομηχανία σαν χλωρομεθυλιωτικός παράγων [2]. Υπάρχουν πολύ λίγες πληροφορίες για τις ιδιότητες ή τις επιδράσεις της καθαρής ουσίας και η έκθεση αφορά συνήδως το τεχνικό προϊόν. Ο χλωρομεθυλο-μεθυλαιθέρας υδρολύεται πολύ γρήγορα [3].

Ο χλωρομεθυλο-μεθυλαιθέρας εξετάστηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1974 [4] και στην ενημέρωση του 1987 [5] αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του χλωρομεθυλο-μεθυλαιθέρα (τεχνικού) σε πειραματόζωα. Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του χλωρομεθυλο-μεθυλαιθέρα (τεχνικού) στον άνθρωπο. Η ουσία αυτή είναι καρκινογόνος για τον άνθρωπο (Ομάδα 1).

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Ο χλωρομεθυλο-μεθυλαιθέρας (επαναπεσταγμένο εμπορικό δείγμα) προκάλεσε τοπικά σαρκώματα στο σημείο της ένεσης σε 10/30 επίμυες στους οποίους χορηγήθηκαν εβδομαδιαίες υποδόριες δόσεις 300 μg σε λάδι [6]. Σε πείραμα έναρξης-προαγωγής της καρκινογένεσης σε επίμυες, βρέθηκε πως είναι ενεργός σαν παράγων έναρξης [6, 7].

Μιά ομάδα 74 επίμυων εκτέθηκε με εισπνοή σε τεχνικό χλωρομεθυλο-μεθυλαιθέρα (η καθαρότητα δεν αναφέρεται) σε συγκέντρωση 1 ppm στον αέρα. Οι επίμυες εκτέθηκαν 6 ώρες/ημέρα, 5 ημέρες την εβδομάδα για 565 συνολικά φορές στη διάρκεια 852 ημερών. Ένας επίμυς ανέπτυξε μαλπιγιακό καρκίνωμα του πνεύμονα και ένας άλλος κακοήδη όγκο του ρινο-οσφρητικού επιθηλίου. Δεν αναφέρθηκαν όγκοι σε 74 μάρτυρες. Παρα-

τηρήθηκε πλακώδης μεταπλασία της τραχείας συχνότερα στα εκτεθειμένα ζώα από ό,τι στους μάρτυρες (10% έναντι 3%). Μεταξύ 90 χάμστερ που εκτέθηκαν κατά όμοιο τρόπο, ένα ζώο ανέπτυξε αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα και ένα θήλωμα της τραχείας. Δεν παρατηρήθηκαν όγκοι μεταξύ 88 μαρτύρων [8].

3. Πληροφορίες για μεταλλαζογόνες και γονοτοξικές ιδιότητες

Έχει αναφερθεί ότι ο χλωρομεδυλο-μεδυλαιθέρας (ο τύπος και η καθαρότητα δεν αναφέρονται) ήταν μεταλλαζογόνος στη *Salmonella typhimurium* [9]. Βρέθηκε αύξηση της μη-προγραμματισμένης σύνδεσης DNA όταν ανδρώπινα λεμφοκύτταρα εκτέθηκαν στην υπό εξέταση ουσία (καθαρότητας 97-99%) [10]. Η δοκιμασία κυτταρικής εξαλλαγής με κύτταρα εμβρύου Syrian χάμστερ έδωσε θετικό αποτέλεσμα [11, 12].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Η κύρια επιδημιολογική μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του χλωρομεδυλο-μεδυλαιθέρα προέρχεται από μία σειρά μελετών που έγιναν σε επτά επιχειρήσεις των ΗΠΑ στις οποίες εγίνετο ευρείας κλίμακας χρήση του χλωρομεδυλο-μεδυλαιθέρα. Οι μελέτες αυτές είχαν σαν αφορμή την παρατήρηση το 1962 τριών καρκινωμάτων του πνεύμονα σε μία ομάδα 50 χειριστών σε ένα κτίριο όπου ο χλωρομεδυλο-μεδυλαιθέρας, που περιείχε μικρές ποσότητες προσμίξεων δις-χλωρομεδυλαιθέρα, χρησιμοποιείτο σαν αλκυλιωτικός παράγων. Στη διάρκεια των επόμενων δέκα ετών, ανιχνεύθηκαν 14 περιστατικά καρκίνου του πνεύμονα (περιλαμβανομένων και των αρχικών 3) σε μία ομάδα 125 εργαζομένων από όλα τα ύποπτα τμήματα του εργοστασίου. Δώδεκα από αυτά ήταν μικροκυτταρικά καρκινώματα. Τρία από τα περιστατικά καρκίνου του πνεύμονα ανευρέθησαν σε μη καπνιστές, ένα σε καπνιστή πίπας και τα υπόλοιπα σε άτομα που κάπνιζαν τουλάχιστο ένα πακέτο την ημέρα [1, 13, 14]. Στην αρχή της δεκαετίας του 1970 οργανώθηκε μία ευρεία αναδρομική μελέτη που κάλυπτε και τα επτά εργοστάσια που ασχολούνται με ευρείας κλίμακας εφαρμογή του χλωρομεδυλο-μεδυλαιθέρα. Συνολικά μελετήθηκαν 2460 εκτεθέντες και 3692 μη εκτεθέντες εργαζόμενοι από τα ίδια εργοστάσια, από το 1948 και μετά. Μέχρι το 1980 είχαν καταγραφεί 744 θάνατοι ενώ ελήφθησαν πιστοποιητικά θανάτου για το 98% από τα άτομα αυτά. Αν συνδυαστούν τα δεδομένα από όλα τα εργοστάσια τότε διαπιστώνεται σημαντική αύξηση στη θνησιμότητα

των εκτεθέντων εργαζομένων από κακοήδη νεοπλάσματα όλων των τύπων μαζί (SMR 160· διάστημα 95% αξιοπιστίας - 95% confidence interval (CI), 126-200). Αναφέρθηκε αύξηση των θανάτων από καρκίνους του αναπνευστικού (SMR 301, 95% CI 224-398), ιδιαίτερα σε δύο εργοστάσια όπου οι SMR ήσαν 430 (95% CI 296-616) και 603 (95% CI 276-1144). Οι καρκίνοι του αναπνευστικού που καταγράφηκαν αφορούσαν τους κωδικούς 160-163 της όγδης αναθεώρησης της Διεθνούς Ταξινόμησης Ασθενειών (International Classification of Disease - ICD8). Υπήρχαν 52 θάνατοι από καρκίνους του αναπνευστικού, για 32 από τους οποίους ταυτοποιήθηκε ο κυτταρικός τύπος και από αυτούς το 38% αφορούσε μικροκυτταρικά καρκινώματα. Στα δύο αυτά εργοστάσια υπήρξε ένδειξη αυξημένης συχνότητας καρκίνου του αναπνευστικού στις μέγιστες εκθέσεις [15].

Δύο εργοστάσια που παράγουν χλωρομεδυλο-μεθυλαιθέρα μελετήθηκαν στο Ηνωμένο Βασίλειο. Σε ένα από αυτά, σε μιά υποομάδα η οποία εκτιμήθηκε ότι υπέστη υψηλή έκθεση, ανιχνεύθηκαν έξη περιστατικά καρκίνου του πνεύμονα, που αντιστοιχεί σε SMR 598. Σε όλο το εργοστάσιο, αναφέρθηκαν 10 θάνατοι οφειλόμενοι σε καρκίνο του πνεύμονα. Εν τούτοις όταν χρησιμοποιήθηκαν για σύγκριση στοιχεία του τοπικού πληθυσμού (βασισμένα σε δυο υπολογισμούς), οι SMR ήταν 156 ή 92. Στο δεύτερο εργοστάσιο, στο οποίο τα επίπεδα έκθεσης εκτιμήθηκαν σαν χαμηλά, παρατηρήθηκε μόνο ένα περιστατικό καρκίνου του πνεύμονα [16]. Σε μιά ομάδα 168 εργαζομένων στη Γαλλία οι οποίοι εκτέθηκαν για τουλάχιστο έξη μήνες κατά τη διάρκεια παραγωγής και χρήσης χλωρομεδυλο-μεθυλαιθέρα, αναφέρθηκαν δυο θάνατοι από καρκίνους του αναπνευστικού (ICD8, 160/163), έναντι 0.92 που αναμένοντο [17]. Παρατηρήσεις έγιναν επίσης στη Σαγκάη, σε τέσσερα εργοστάσια που ασχολούνταν με εφαρμογές χλωρομεδυλο-μεθυλαιθέρα. Σε 318 εργαζομένους που εκτέθηκαν για ένα τουλάχιστον χρόνο κατά την περίοδο πριν το 1975, αναφέρθηκαν 12 θάνατοι από καρκίνο του πνεύμονα, έναντι 0.52 που αναμένοντο. Αυτό δίνει ένα SMR 2296. Περίπου το 70% των καρκίνων ήταν αδιαφοροποίητα καρκινώματα [18].

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Μια μελέτη σε επίμυες και χάμστερ που εκτέθηκαν σε χλωρομεδυλο-μεθυλαιθέρα με εισπνοή έδειξε ότι ο τεχνικός χλωρομεδυλο-μεθυλαιθέρας μπορεί να προκαλεί πνευμονικό και ρινικό καρκίνο. Παράγει τοπικά σαρκώματα μετά από υποδόρια χορήγηση σε μύες και είναι παράγων έναρξης όγκων του δέρματος σε επίμυες.

Ο χλωρομεθυλο-μεθυλαιθέρας είναι μεταλλαξογόνος σε βακτήρια. Σε συστήματα δοκιμασίας με καλλιέργειες κυττάρων, επάγει βλάβες στο DNA καθώς και κυτταρική εξαλλαγή.

Η επαγγελματική έκθεση σε τεχνικό χλωρομεθυλο-μεθυλαιθέρα συνδέεται αιτιολογικά με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του αναπνευστικού, κατά κύριο λόγο καρκίνο του πνεύμονα.

Ο τεχνικός χλωρομεθυλο-μεθυλαιθέρας περιέχει σαν πρόσμιξη δι-χλωρομεθυλαιθέρα (βλέπε το αντίστοιχο κεφάλαιο) και επομένως δεν είναι δυνατό να ειπωθεί με βεβαιότητα ότι οι επιδράσεις που παρατηρούνται με τον τεχνικό χλωρομεθυλο-μεθυλαιθέρα οφείλονται σαυτό καθεαυτό τον χλωρομεθυλο-μεθυλαιθέρα ή στο συνδυασμό των δύο ουσιών.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Βιβλιογραφία

- [1] Figueroa, W.G., Raszkowski, R. and Weiss, W. (1973) Lung cancer in chloromethyl methyl ether workers. *New Engl. J. Med.*, **288**, 1096-1097
- [2] Fishbein, L. (ed.) (1979) *Studies in Environmental Science. 4. Potential industrial carcinogens and mutagens.* Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam, Oxford, New York, 317-318
- [3] Tou, J.C. and Kallos, G.J. (1974) Kinetic study of the stabilities of chloromethyl methyl ether and bis (chloromethyl) ether in humid air. *Anal. Chem.*, **46**, 1866-1869
- [4] IARC (1974) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Vol. 4. Some aromatic amines, hydrazine and related substances, N-nitroso compounds and miscellaneous alkylating agents*, Lyon, 239-245
- [5] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement 7. Overall evaluations of carcinogenicity. An updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*, Lyon, 131-133
- [6] Van Duuren, B.L., Katz, C., Goldschmidt, B.M., Frenkel, K. and Sivak, A. (1972) Carcinogenicity of halo-ethers. II. Structure-activity relationships of analogs of bis (chloromethyl) ether. *J. Natl Cancer Inst.*, **48**, 1431-1439
- [7] Van Duuren, B.L., Sivak, A., Goldschmidt, B.M., Katz, C. and Melchionne, S. (1969) Carcinogenicity of haloethers. *J. Natl Cancer Inst.*, **43**, 481-486

- [8] Laskin, S., Drew, R.T., Cappiello, V., Kuschner, M. and Nelson, N. (1975) Inhalation carcinogenicity of alpha haloethers. II. Chronic inhalation studies with chloromethyl methyl ether. *Arch. Environ. Health*, **30**, 70-72
- [9] Norpoth, K.H., Reisch, A. and Heinecke, A. (1980) Biostatistics of Ames-Test Data. In: Norpoth, K.H. and Garner, R.C. (eds). *Short Term Test Systems for Detecting Carcinogens*, Springer, Berlin, 312-316
- [10] Perocco, P. and Prodi, G. (1981) DNA damage by haloalkanes in human lymphocytes cultured *in vitro*. *Cancer Lett.*, **13**, 213-218
- [11] Garrett, N.E., Stack, H.F., Gross, M.R. and Waters, M.D. (1984) An analysis of the spectra of genetic activity produced by known or suspected human carcinogens. *Mutat. Res.*, **134**, 89-111
- [12] Casto, B.C. (1981) Detection of chemical carcinogens and mutagens in hamster cells by enhancement of adenovirus transformation. In: Mishra, N., Dunkel, V. and Mehlman, M. (eds). *Advances in Modern Environmental Toxicology. Vol. I. Mammalian cell transformation by chemical carcinogens*. Princetown Junction, N.J., Senate Press Inc., 241-271
- [13] Weiss, W. and Figueroa, W.G. (1976) The characteristics of lung cancer due to chloromethyl ethers. *J. Occup. Med.*, **18**, 623-627
- [14] Weiss, W. (1982) Epidemic curve of respiratory cancer due to chloromethyl ethers. *J. Natl Cancer Inst.*, **69**, 1265-1270
- [15] Collingwood, K.W., Pasternack, B.S. and Shore, R.E. (1987) An industry-wide study of respiratory cancer in chemical workers exposed to chloromethyl ethers. *J. Natl Cancer Inst.*, **78**, 1127-1136
- [16] McCallum, R.I., Wooley, V. and Petrie, A. (1983) Lung cancer associated with chloromethyl methyl ether manufacture: an investigation at two factories in the United Kingdom. *Br. J. Ind. Med.*, **40**, 384-389
- [17] Schaffer, P., Lavillaureix, J., De Fonso, L.R., Maher, K.V., Weiss, W. and Bauer, R. (1984) Les registres du cancer dans la surveillance du risque professionnel de cancer. A propos d'une etude de l'incidence du cancer parmi les employes d'une usine de l'industrie chimique, exposes aux chlorométhyléthers. *Arch. Mal. Prof.*, **45**, 165-172
- [18] Hsueh, S. Z., Tong, G.F., Zhou, J.Z. Qie, C. and Dang, J. (1984) Lung cancer and exposure to chloro-methyl-ethers. An occupational epidemiological survey. *Environ. Sci. Res.*, **31**, 841-842

ο-ΔΙΑΝΙΣΙΔΙΝΗ
CAS No 00114-40-4
EINECS No 204-3554

1. Εισαγωγικά σχόλια

Η ο-διανισιδίνη (3,3'-διμεθοξυβενζιδίνη) χρησιμοποιείται κυρίως σαν χημικό ενδιάμεσο στην παραγωγή χρωστικών και χρωμάτων. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι χρωστικές που βασίζονται στην ο-διανισιδίνη μπορούν να μετατραπούν με το μεταβολισμό πίσω στην αρχική ουσία (ο-διανισιδίνη) σε επίμυες και σκύλους. Στα ούρα εκτεθέντων επίμυων ανιχνεύονται επίσης N-ακετυλο-παραγωγή [1].

Η ο-διανισιδίνη εξετάστηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1974 [2] και στην ενημέρωση του 1987 [3] αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης της ο-διανισιδίνης σε πειραματόζωα. Υπάρχει ανεπαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης της ο-διανισιδίνης στον άνθρωπο. Η ουσία αυτή είναι ενδεχόμενα καρκινογόνος για τον άνθρωπο (Ομάδα 2B)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Η ο-διανισιδίνη είναι μέλος μίας σειράς παραγώγων της βενζιδίνης που φέρουν έναν υποκαταστάτη στην ο-θέση ως προς την αμινομάδα και τα οποία συγκέντρωσαν το ενδιαφέρον σαν πιθανά καρκινογόνα της ουροδόχου κύστεως. Παλαιότερες εργασίες (συνήθως με ομάδες παραγώγων της βενζιδίνης και μικρό σχετικά αριθμό πειραματόζωων) έδειξαν ότι η ο-διανισιδίνη ήταν καρκινογόνος αλλά συνήθως όχι για την ουροδόχο κύστη. Έτσι σε πειράματα που αναφέρθηκαν το 1963 και 1965, χορηγήθηκε ο-διανισιδίνη σε δόσεις 30 mg διαλυμένη σε ηλιέλαιο με στομαχικό καθετηριασμό σε επίμυες 3 φορές την εβδομάδα για 13 μήνες (ο αριθμός των ζώων που χρησιμοποιήθηκε δεν αναφέρεται). Από τα 18 ζώα που επέζησαν, τα 4 ανέπτυξαν όγκους (2 επίμυες με όγκους του αδένος Zymbal, 1 με όγκο των ωοθηκών και 1 με ινοαδένωμα του μαστικού αδένου). Κανένας από τους 50 επίμυες που χρησιμοποιήθηκαν σαν μάρτυρες δεν ανέπτυξε όγκους στους ιστούς αυτούς [4, 5].

Σε άλλη μελέτη που αναφέρθηκε το 1968, η ο-διανισιδίνη χορηγήθηκε με στομαχικό καθετηριασμό σε αρσενικούς και θηλυκούς επίμυες Fischer σε 6 δόσεις που εκυμαίνοντο από 0.1 έως 30 mg/ζώο σε ένα «μέσο αιώρησης στεροειδών» (χλωριούχο νάτριο, μετά νατρίου άλας της καρβοξυμεθυλοκυτταρίνης, πολυσορβίτη 80, βενζυλική αλκοόλη και νερό) σε ημιλογαριθμικά διαστήματα, 5 ημέρες την εβδομάδα για 52 εβδομάδες (χρησιμοποιήθηκαν 30 αρσενικά και 30 θηλυκά ζώα). Έμφανίσθηκαν όγκοι μετά από 292 ημέρες, αλλά οι περισσότεροι βρέθηκαν μετά από νεκροψία στους 18 μήνες. Σε 6 επίμυες στους οποίους χορηγήθηκαν δόσεις του 1 mg και 6 επίμυες στους οποίους χορηγήθηκαν δόσεις των 3 mg, ανιχνεύθηκαν 8 όγκοι. Σε 6 επίμυες στους οποίους χορηγήθηκαν δόσεις των 30 mg ανιχνεύθηκαν 6 όγκοι. Τέλος σε 29 επίμυες στους οποίους χορηγήθηκαν δόσεις 10 mg ανιχνεύθηκαν 19 όγκοι. Κακοήδεις όγκοι ανιχνεύθηκαν σε διάφορους ιστούς, περιλαμβανομένης της ουροδόχου κύστεως (2 θηλώματα μόνο σε θηλυκά), του εντέρου (3 καρκινώματα), του δέρματος (7 καρκινώματα) και του εξωτερικού ακουστικού πόρου (πιθανά του αδένος Zymbal) (7 καρκινώματα). Τέτοιοι όγκοι δεν βρέθηκαν σε 360 μάρτυρες στους οποίους χορηγήθηκε μόνον ο διαλύτης [6].

Μια κανονική δοκιμασία καρκινογένεσης έγινε στα πλαίσια του Εθνικού Προγράμματος Τοξικολογίας των ΗΠΑ και ολοκληρώθηκε το 1985. Στη μελέτη αυτή η ο-διανισιδίνη χορηγήθηκε με το πόσιμο νερό για 91 εβδομάδες σε συγκεντρώσεις 0.008%, 0.017% και 0.033% σε ομάδες 45, 75 και 60 αρσενικών και θηλυκών επίμυων αντίστοιχα, ενώ 60 αρσενικοί και 60 θηλυκοί επίμυες χρησιμοποιήθηκαν σαν μάρτυρες. Το συμπέρασμα που βγήκε από τη μελέτη αυτή είναι ότι υπήρχε σαφής ένδειξη αύξησης στη συχνότητα των ακολούθων όγκων: καρκινώματα της ακροποσθίας και του κλειτοριδικού αδένος, καρκινώματα του αδένος Zymbal, βασικοκυτταρικά και μαλπιγιακά καρκινώματα του δέρματος στα αρσενικά, αδενοκαρκινώματα του μαστικού αδένος στα θηλυκά, νεοπλαστικά οζίδια του ήπατος στα αρσενικά, αδενοκαρκινώματα του λεπτού εντέρου και αδενωμάτων πολυποδών του παχέος εντέρου, μαλπιγιακά καρκινώματα και θηλώματα της στοματικής κοιλότητας στα αρσενικά [7].

Σε μία μελέτη που έγινε σε 30 αρσενικά και 30 θηλυκά χάμστερ χορηγήθηκαν με την τροφή συγκεντρώσεις 0.1% και 1% ο-διανισιδίνης. Ανιχνεύθηκε ένας όγκος της ουροδόχου κύστεως στην ομάδα της χαμηλής δόσης ενώ σε εκείνη της υψηλής δόσης δεν ανιχνεύθηκαν πρωτογενείς όγκοι της ουροδόχου κύστεως, άλλα θηλώματα του προστομάχου σε ποσοστό 2% [8, 9].

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες και γονοτοξικές ιδιότητες

Η ο-διανισιδίνη ήταν θετική στη δοκιμασία της *Salmonella typhimurium* με μεταβολική ενεργοποίηση [10- 14]. Επάγει μη-προγραμματισμένη σύνθεση DNA σε κύτταρα HeLa και σε πρωτογενείς καλλιέργειες ηπατοκυττάρων [14] και ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων και χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε κύτταρα ωοθήκης από chinese χάμστερ [15, 16]. Σε in vivo συστήματα δοκιμασίας προκαλεί αυξημένο αριθμό ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων στο μυελό των οστών μυών [17] αλλά είναι αρνητική στη δοκιμασία φιλοσύνδετων υπολειπόμενων θνησιγόνων μεταλλάξεων στην *Drosophila melanogaster* [18].

Μετά από χημική αναγωγή, οι χρωστικές διανισιδίνης αποδείχθηκαν μεταλλαξογόνες στη *Salmonella typhimurium* παρουσία διαφόρων συστημάτων ενεργοποίησης [11, 12, 19].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Δεν υπάρχουν επιδημιολογικά δεδομένα για εργαζομένους που εκτέθηκαν μόνο σε ο-διανισιδίνη. Περιπτώσεις έκθεσης στην ουσία αυτή υπήρξαν σε εργοστάσια στα οποία υπήρχε ταυτόχρονη παραγωγή βενζιδίνης και ο-τολιδίνης. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι απορροφάται εύκολα από το δέρμα [20]. Έχει επισημανθεί ο κίνδυνος έκθεσης σε ο-διανισιδίνη λόγω της χρησιμοποίησης χρωστικών που συντέθηκαν από την τελευταία, σαν μέρος του γενικότερου προβλήματος έκθεσης σε N-υποκατεστημένες αρυλοενώσεις [21].

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Η ο-διανισιδίνη είναι καρκινογόνος σε επίμευες μετά από στόματος χορήγηση, προκαλώντας όγκους σε διάφορους ιστούς.

Η ο-διανισιδίνη είναι μεταλλαξογόνος σε βακτήρια. Σε συστήματα δοκιμασίας με καλλιέργειες κυττάρων, προκαλεί βλάβες στο DNA, χρωμοσωμικές ανωμαλίες και αυξάνει τις ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων. Σε in vivo δοκιμασίες αυξάνει τις ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων.

Δεν υπάρχουν επαρκή επιδημιολογικά δεδομένα για να αξιολογηθεί ικανότητα καρκινογένεσης της ο-διανισιδίνης αυτής καθεαυτής στον άνθρωπο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Θα ήταν σημαντικό να συλλεγούν αναδρομικές πληροφορίες πάνω στην ύπαρξη καρκίνου της κύστεως σε εργαζομένους που εκτέθηκαν σε ο-διανισιδίνη ή χρωστικές ο-διανισιδίνης, λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση σε άλλες αρωματικές αμίνες.

Βιβλιογραφία

- [1] Lynn, R.K., Donielson, D.W., Ilies, A.M., Kennish, J.M., Wong, K. and Matthews, H.B. (1980) Metabolism of bisazobiphenyl dyes from benzidine, 3,3'-dimethylbenzidine, or 3,3'-dimethoxybenzidine to carcinogenic aromatic amines in the dog and rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **56**, 248-258
- [2] IARC (1974) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 4. Some aromatic amines, hydrazine and related substances, N-nitroso compounds and miscellaneous alkylating agents.* Lyon, 41-47
- [3] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement 7. Overall evaluations of Carcinogenicity. An updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42.* Lyon 198-199
- [4] Pliss, G.B. (1963) On some regular relationships between carcinogenicity of aminodiphenyl derivatives and the structure of substances. *Acta Un. Int. Cancer*, **19**, 499-501
- [5] Pliss, G.B. (1965) Concerning carcinogenic properties of o-tolidine and dianisidine (Russ.) *Gig. Tr. Prof. Zabol.*, **9**, 18-22
- [6] Hadidian, Z., Fredrickson, T.N., Weisburger, E.K., Weisburger, J.H., Glass, R.M. and Mantel, N. (1968) Tests for chemical carcinogens. Report on the activity of derivatives of aromatic amines, nitrosamines, quinolines, nitroalkanes, amides, epoxides, aziridines and purine antimetabolites. *J. Natl Cancer Inst.*, **41**, 985-1036
- [7] NTP (1985) Chronic bioassay study of 3,3-dimethoxybenzidine in rats. Pathology and statistical analysis of results. A report was made available to the working group
- [8] Saffiotti, U., Cefis, F., Montesano, R. and Sellakumar, A.R. (1967) Induction of bladder cancer in hamsters fed aromatic amines. In: Deichmann, W. and Lampe, K.F. (eds). *Bladder Cancer. A Symposium.* Birmingham, Alabama, Aesculapius Publ. Co., 129-134
- [9] Sellakumar, A.R., Montesano, R. and Saffiotti, U. (1969) Aromatic amines carcinogenicity in hamsters (Abstract No 309). *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*, **10**, 78
- [10] Garner, R.C., Walpole, A.L. and Rose, F.L. (1975) Testing of some benzidine analogues for microsomal activation to bacterial mutagens. *Cancer Lett.*, **1**, 39-42

- [11] Prival, M.J. and Mitchell, V.D. (1982) Analysis of a method for testing azo dyes for mutagenic activity in *Salmonella typhimurium* in the presence of flavin mononucleotide and hamster liver S9. *Mutat. Res.*, **97**, 103-116
- [12] Prival, M.J., Bell, S.J., Mitchell, V.D., Peiperl, M.D. and Vaughan, V.L. (1984) Mutagenicity of benzidine and benzidine-congener dyes and selected nonazo dyes in a modified *Salmonella* assay. *Mutat. Res.*, **136**, 33-47
- [13] Reid, T.M., Wang, C.Y., King, C.M. and Morton, K.C. (1984) Mutagenicity of some benzidine congeners and their N-acetylated and N,N-diacetylated derivatives in different strains of *Salmonella typhimurium*. *Environ. Mutagenesis*, **6**, 145-151
- [14] Probst, G.S., McMahon, R.E., Hill, L.E. Thompson, C.Z., Epp, J.K. and Neal, S.B. (1981) Chemically-induced unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures. A correlation with bacterial mutagenicity using 218 compounds. *Environ. Mutagenesis*, **3**, 11-32
- [15] Bloom, A., Galloway, S., Nakamura, F.T., Tetervin, A., Armstrong, M., Lavappa, K.L., Duk, S. and Ahmed, M.A. (1982) Comparison of results for SCE and chromosome aberrations for eleven compounds tested in two laboratories by a standardized protocol (Abstract). *Environ. Mutagenesis*, **4**, 397
- [16] Galloway, S.M., Bloom, A.D., Resnick, M., Margolin, B.H., Nakamura, F., Archer, P. and Zeiger, E. (1985) Development of a standard protocol for *in vitro* cytogenetic testing with Chinese hamster ovary cells. Comparison of results for 22 compounds in two laboratories. *Environ. Mutagenesis*, **7**, 1-51
- [17] Gorecka-Turska, D., Meckler, U. and Gorski, T. (1983) Sister-chromatid exchanges in BALB/c mice bone marrow under the influence of carcinogenic and non-carcinogenic products and half-finished products from dyestuff industry. *Bromatol. Chem. Toksykol.*, **16**, 37-42
- [18] Yoon, J.S., Mason, J.M., Valencia, R., Woodruff, R.C. and Zimmering, S. (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. IV. Results of 45 coded compounds tested for NTP. *Environ. Mutagenesis*, **7**, 349-367
- [19] Brown, J.P. and Dietrich, P.S. (1983) Mutagenicity of selected sulfonated azo dyes in the *Salmonella*/microsome assay. Use of aerobic and anaerobic activation procedures. *Mutat. Res.*, **116**, 305-315
- [20] Meigs, J.W., Sciarini, L.J. and Van Sandt, W.A. (1954) Skin penetration by diamines of the benzidine group. *Arch. Ind. Hyg.*, **9**, 111-132
- [21] Cartwright, R.A. (1983) Historical and modern epidemiological studies on populations exposed to N-substituted aryl compounds. *Environ. Health Perspect.*, **49**, 13-19

1,2-ΔΙΒΡΩΜΟ-3-ΧΛΩΡΟΠΡΟΠΑΝΙΟ

CAS No 00096-12-8

EINECS No 2024-793

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το 1,2-διβρωμο-3-χλωροπροπάνιο χρησιμοποιείται κυρίως για την απολύμανση του εδάφους και σαν νηματοειδοκτόνο καθώς και σαν ενδιάμεσο στην οργανική σύνδεση [1]. Το 1,2-διβρωμο-3-χλωροπροπάνιο εξετάστηκε από επιτροπές εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1977 [2] και το 1979 [3] και στην ενημέρωση του 1987 [4] αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του 1,2-διβρωμο-3-χλωροπροπανίου σε πειραματόζωα. Υπάρχει ανεπαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του 1,2-διβρωμο-3-χλωροπροπανίου στον άνθρωπο. Η ουσία αυτή είναι ενδεχόμενα καρκινογόνος για τον άνθρωπο (Ομάδα 2B)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Το 1,2-διβρωμο-3-χλωροπροπάνιο χορηγήθηκε με στομαχικό καθετηριασμό σε επίμυες για 64 εβδομάδες (μέση χρονικά σταθμισμένη υψηλή δόση 29 mg/kg βάρους σώματος) ή για 78 εβδομάδες (αρσενικά) ή για 73 εβδομάδες (θηλυκά) (μέση χρονικά σταθμισμένη χαμηλή δόση 15 mg/kg βάρους σώματος), 5 ημέρες την εβδομάδα και τα ζώα παρατηρήθηκαν επί 83 εβδομάδες. Ανιχνεύθηκαν μαλπιγιακά καρκινώματα του προστομάχου σε 47/50 αρσενικά που εκτέθηκαν είτε σε υψηλή είτε σε χαμηλή δόση, 38/50 στα χαμηλής και 29/49 στα υψηλής δόσης θηλυκά, με συχνές μεταστάσεις στα κοιλιακά σπλάχνα και στους πνεύμονες. Στα θηλυκά, ανιχνεύθηκαν αδενοκαρκινώματα του μαστικού αδένου σε 24/50 ζώα της χαμηλής δόσης και 31/50 ζώα της υψηλής δόσης. Σε 20 θηλυκούς μάρτυρες ανιχνεύθηκαν δύο αδενοκαρκινώματα των μαστικών αδένων. Δεν ανιχνεύθηκαν όγκοι του προστομάχου σε δύο ομάδες 20 αρσενικών ή 20 θηλυκών μαρτύρων στους οποίους έγινε χορήγηση διαλύτη ή δεν έγινε καμμία χορήγηση [5].

Στην ίδια μελέτη εξετάστηκαν οι επιδράσεις σε μύες. Οι μέσες χρονικά σταθμισμένες δόσεις ήταν 114 και 219 mg/kg βάρους για τα αρσενικά

και 110 και 209 mg/kg βάρους για τα δηλυκά. Τα ζώα στα οποία χορηγήθηκε η υψηλή δόση πέθαναν με όγκους μετά από 27 εβδομάδες. Ανιχνεύθηκαν μαλπιγιακά καρκινώματα του προστομάχου σε 43/46 αρσενικά χαμηλής δόσης, 47/49 αρσενικά υψηλής δόσης, 50/50 δηλυκά χαμηλής δόσης και 47/48 δηλυκά υψηλής δόσης, με συχνές μεταστάσεις στα κοιλιακά σπλάγχνα και τους πνεύμονες. Δεν ανιχνεύθηκαν όγκοι του προστομάχου σε 2 ομάδες 20 αρσενικών και 20 δηλυκών μαρτύρων [5].

Επίμυες και μύες εκτέθηκαν με εισπνοή (0.6 ή 3.0 ppm, 6 ώρες/ημέρα, 5 ημέρες την εβδομάδα) σε 1,2-διβρωμο-3-χλωροπροπάνιο για 76-103 εβδομάδες. Όγκοι της ρινικής κοιλότητας και της γλώσσας ανιχνεύθηκαν σε αρσενικούς επίμυες, όγκοι της ρινικής κοιλότητας, της γλώσσας και του φάρυγγα σε δηλυκούς επίμυες, όγκοι της ρινικής κοιλότητας και του πνεύμονα σε μύες και των δύο φύλων και αδενώματα των επινεφριδίων και ινοαδενώματα του μαστικού αδένα σε δηλυκούς επίμυες. Η επίπτωση των όγκων (κυρίως κακοήθων) της ρινικής κοιλότητας στους μύες ήταν 0/45, 1/42 και 19/48 στα αρσενικά και 0/50, 11/50 και 38/50 στα δηλυκά, στις ομάδες μαρτύρων, χαμηλής δόσης και υψηλής δόσης, αντίστοιχα. Στους επίμυες οι αντίστοιχες αναλογίες ήταν 0/50, 40/50, 39/49 στα αρσενικά και 1/50, 27/50 και 42/50 στα δηλυκά [6].

3. Πληροφορίες για μεταλλαζογόνες και γονοτοξικές ιδιότητες

Το 1,2-διβρωμο-3-χλωροπροπάνιο ήταν μεταλλαζογόνο μετά από μεταβολική ενεργοποίηση στη *Salmonella typhimurium* [7]. Επάγει φυλοσύνδετες υπολειπόμενες θνησιγόνες μεταλλάξεις στη *Drosophila melanogaster* [9, 10], και χρωμοσωμικές ανωμαλίες και ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων σε κύτταρα chinese χάμστερ in vitro [11].

Το 1,2-διβρωμο-3-χλωροπροπάνιο προκάλεσε μη-προγραμματισμένη σύνδεση DNA σε γεννητικά κύτταρα μυός [12] και ήταν θετικό σε δοκιμασία μετάλλαξης κηλίδας μυός [13]. Ήταν αρνητικό σε δοκιμασία επικρατούς θνησιγόνου μετάλλαξης σε μύες [14, 15] και στη δοκιμασία μετάλλαξης ειδικού τύπου σε μύες [14, 17], ενώ προκάλεσε μικροπυρήνες στο μυελό οστών επίμυων [18].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Μιά μελέτη θνησιμότητας από καρκίνο έγινε στις Ηνωμένες Πολιτείες σε ομάδα 550 εργαζομένων που απασχολήθηκαν στην παραγωγή ή συσκευασία 1,2-διβρωμο-3-χλωροπροπανίου. Εάν εξαιρεθούν οι εργαζόμενοι οι οποίοι είχαν εκτεθεί επίσης σε ενώσεις του αρσενικού, μεταξύ των 511 που απέμειναν παρατηρήθηκαν 3 θάνατοι από καρκίνο του αναπνευστικού συστήματος ενώ αναμένοντο 2.1. Σε μία υπο-ομάδα ατόμων που εκτέθηκαν άμεσα, για τουλάχιστον ένα χρόνο, ανιχνεύθηκαν 2 θάνατοι από καρκίνο του πνεύμονα (αναμένοντο 0.7) [19].

Μιά μελέτη έγινε σε 3612 εργαζόμενους που εκτέθηκαν σε ενώσεις βρωμίου σε μία βιομηχανική μονάδα. Για μία υπο-ομάδα 1034 εργαζομένων που απασχολούνταν στην παραγωγή τριμεθυλενο-χλωροβρωμιδίου υπήρχε το ενδεχόμενο έκθεσης σε ίχνη 1,2-διβρωμο-3-χλωροπροπανίου σαν πρόσμιξης. Παρατηρήθηκαν 19 θάνατοι από καρκίνο, έναντι 15.20 που αναμένοντο. Ένας θάνατος οφείλετο σε καρκίνο των όρχεων έναντι 0.17 που αναμένοντο. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι υπήρχαν αδυναμίες στη μελέτη και ως εκ τούτου δεν ήταν δυνατόν να βγουν ασφαλή συμπεράσματα για την αιτία της παρατηρούμενης αύξησης της θνησιμότητας [20].

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Το 1,2-διβρωμο-3-χλωροπροπάνιο είναι καρκινογόνο σε μύες και επίμυες μετά από εισπνοή και από στόματος έκθεση, προκαλώντας όγκους στην αρχική θέση επαφής και κατόπιν μεταστάσεις.

Το 1,2-διβρωμο-3-χλωροπροπάνιο είναι μεταλλαξογόνο σε βακτήρια. Σε συστήματα δοκιμασίας που βασίζονται σε καλλιέργειες κυττάρων, η ουσία αυτή προκαλεί χρωμοσωμικές ανωμαλίες και αυξάνει τις ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων. Σε *in vivo* δοκιμασίες προκαλεί βλάβες στο DNA και αυξάνει τον αριθμό των μικροπυρήνων. Οι δοκιμασίες της επικρατούς θνησιγόνου μετάλλαξης σε επίμυες και της μετάλλαξης κελίδας σε μύες ήταν δετικές, σε αντίθεση με τη δοκιμασία μετάλλαξης ειδικού τύπου σε μύες που ήταν αρνητική.

Οι επιδημιολογικές μελέτες υποδηλώνουν ότι η επαγγελματική έκθεση στο 1,2-διβρωμο-3-χλωροπροπάνιο θα μπορούσε να συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο αναπνευστικού καρκίνου.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Βιβλιογραφία

- [1] Fishbein, L. (ed.) (1979) *Studies in Environmental Science 4. Potential industrial carcinogens and mutagens*. Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam, Oxford, New York, 317-318
- [2] IARC (1977) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 15. Some fumigants, the herbicides 2,4-D and 2,4,5-T, chlorinated dibenzodioxins and miscellaneous industrial chemicals*, Lyon, 139-147
- [3] IARC (1979) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 20. Some halogenated hydrocarbons*, Lyon, 83-96
- [4] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement 7. Overall evaluations of carcinogenicity. An updating of the IARC Monographs Volumes 1 to 42*, Lyon, 191-192
- [5] National Cancer Institute (1978) Bioassay of dibromochloropropane for possible carcinogenicity. Carcinogenesis Technical Report Series Number 28, National Institutes of Health, US Department of Health, Education and Welfare, DHEW Publication No. (NIH) 78-828
- [6] National Toxicology Program (1982) Carcinogenesis bioassay of 1,2-dibromo-3-chloropropane (CAS No. 96-12-8) in F344 rats and B6C3F1 mice (inhalation studies), NTP Technical Report 206; (NIH Publ. Number 82-1762), Research Triangle Park, NC
- [7] Rosenkranz, H.S. (1975) Genetic activity of 1,2-dibromo-3-chloropropane, a widely used fumigant. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **14**, 8-12
- [8] Prival, M.J., McCoy, E.C., Gutter, B. and Rosenkranz, H.S. (1977) Tris (2,3-dibromopropyl)phosphate: mutagenicity of a widely used flame retardant. *Science*, **195**, 76-78
- [9] Inoue, T., Miyazawa, T., Tanahashi, N., Moriya, M. and Shirasu, Y. (1982) Induction of sex-linked recessive lethal mutations in *Drosophila melanogaster* males by gaseous 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP). *Mutat. Res.*, **105**, 89-94
- [10] Zimmering, S. (1983) 1,2-Dibromo-3-chloropropane (DBCP) is positive for sex-linked recessive lethals, heritable translocations and chromosome loss in *Drosophila*. *Mutat. Res.*, **119**, 287-288
- [11] Tezuka, H., Ando, N. Suzuki, R., Terahata, M., Moriya, M. and Shirasu, Y. (1980) Sister chromatid exchanges and chromosomal aberrations in cultured Chinese hamster cells treated with pesticides positive in microbial reversion assays. *Mutat. Res.*, **78**, 177-191
- [12] Lee, I.P. and Suzuki, K. (1979) Induction of unscheduled DNA synthesis in mouse

- germ cells following 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP) exposure. *Mutat. Res.*, **68**, 169-173
- [13] Sasaki, Y.F., Imanishi, H., Watanabe, M., Sekiguchi, A., Moriya, M., Shirasu, Y. and Tutikawa, K. (1986) Mutagenicity of 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP) in the mouse spot test. *Mutat. Res.*, **174**, 145-147
- [14] Teramoto, S., Saito, R., Aoyama, H. and Shirasu, Y. (1980) Dominant lethal mutation induced in male rats by 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP). *Mutat. Res.*, **77**, 71-78
- [15] Generoso, W.M., Cain, K.T. and Hughes, L.A. (1985) Tests for dominant-lethal effects of 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP) in male and female mice. *Mutat. Res.*, **156**, 103-108
- [16] Russell, L.B., Hunsicker, P.R. and Cacheiro, N.L.A. (1986) Mouse specific-locus test for the induction of heritable gene mutations by dibromochloropropane (DBCP). *Mutat. Res.*, **170**, 161-166
- [17] Saito-Suzuki, R., Teramoto, S. and Shirasu, Y. (1982) Dominant lethal studies in rats with 1,2-dibromo-3-chloropropane and its structurally related compounds. *Mutat. Res.*, **101**, 321-327
- [18] Albanese, R., Mirkova, E., Gatehouse, D. and Ashby, J. (1988) Species-specific response to the rodent carcinogens 1,2-dimethylhydrazine and 1,2-dibromo-3-chloropropane in rodent bone-marrow micronucleus assays. *Mutagenesis*, **3**, 35-38
- [19] Hearn, S., Ott, M.G., Kolesar, R.C. and Cook, R.R. (1984) Mortality experience of employees with occupational exposure to DBCP. *Arch. Environ. Health*, **39**, 49-55
- [20] Wong, O., Brocker, W., Davis, H.V., and Nagle, G.S. (1984) Mortality of workers potentially exposed to organic and inorganic brominated chemicals, DBCP, TRIS, PBB and DDT. *Br. J. Ind. Med.*, **41**, 15-24

3,3'-ΔΙΧΛΩΡΟΒΕΝΖΙΔΙΝΗ

CAS No 00091-94-1

EINECS No 2021090

1. Εισαγωγικά σχόλια

Η 3,3'-διχλωροβενζιδίνη (3,3'-διχλωροδιφαινυλο-4,4'-ξυλενοδιαμίνη) χρησιμοποιείται κυρίως σαν χημικό ενδιάμεσο στην παραγωγή χρωστικών και χρωμάτων καθώς και σαν υλικό σκλήρυνσης των ελαστομερών πολυουρεθάνης μαζί με την 4,4'-μεθυλενο-δισ-(2-χλωροανιλίνη).

Η 3,3'-διχλωροβενζιδίνη εξετάστηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1974 [1] και το 1982 [2] και στην ενημέρωση του 1987 [3] αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης της 3,3'-διχλωροβενζιδίνης σε πειραματόζωα. Υπάρχει ανεπαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης της 3,3'-διχλωροβενζιδίνης στον άνθρωπο. Η ουσία αυτή είναι ενδεχόμενα καρκινογόνος για τον άνθρωπο (Ομάδα 2B)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Παλαιότερες μελέτες που έγιναν στην ΕΣΣΔ σε ομάδες επίμυων (15-35) στους οποίους χορηγήθηκε από το στόμα κρέμα που περιείχε 3,3'-διχλωροβενζιδίνη σε επίπεδα 20-120 mg/ημέρα (ολική δόση 4.5 g/επίμυ) υποδήλωναν ότι η ουσία δημιουργεί όγκους κυρίως στο δέρμα και τους σχετικούς με αυτό ιστούς (περιλαμβανομένων των σμιγματογόνων μαστικών αδένων και του αδένος Zymbal) καθώς και στην ουροδόχο κύστη [4]. Όμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν και μετά από υποδόρια χορήγηση [4]. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν σε κάποιο βαθμό από μία μελέτη με 50 αρσενικούς και 50 θηλυκούς επίμυες και ίσο αριθμό μαρτύρων στους οποίους χορηγήθηκαν 1000 ppm 3,3'-διχλωροβενζιδίνης στην τροφή τους για ένα περίπου χρόνο. Τα ζώα που επέζησαν θανατώθηκαν στους 15 μήνες, ενώ οι μάρτυρες διατηρήθηκαν για 24 μήνες. Βρέθηκε σημαντική συχνότητα ($p < 0.05$) εμφάνισης κοκκιοκυτταρικής λευχαιμίας (9/44), αδενοκαρκινωμάτων του μαστού (7/44) και καρκινωμάτων του αδένος Zymbal (8/44) στα αρσενικά εκτεθέντα ζώα. Οι αντίστοιχες συχνότητες στους μάρτυρες

ήταν 2/44, 0/44 και 0/44. Στους θηλυκούς επίμυες ανιχνεύθηκαν αδενοκαρκινώματα του μαστού σε 26/44 εκτεθέντα ζώα, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 3/44 στους μάρτυρες. Ανιχνεύθηκε 1 καρκίνωμα του αδένος Zymbal στα εκτεθημένα ζώα, ενώ κανένα δεν βρέθηκε μεταξύ των μαρτύρων. Δεν παρατηρήθηκαν όγκοι της ουροδόχου κύστεως [5]. Σε καμμία από τις μελέτες αυτές δεν αναφέρεται η καθαρότητα της ουσίας.

Σε 30 αρσενικά και 30 θηλυκά χάμστερ δόθηκε 0.1% 3,3' - διχλωροβενζιδίνη στην τροφή (η καθαρότητα δεν αναφέρεται) για ολόκληρη τη ζωή τους. Δεν παρατηρήθηκε καμμία στατιστικά σημαντική αύξηση όγκων στα εκτεθέντα ζώα σε σχέση με τους μάρτυρες. Σε μία επέκταση της μελέτης αυτής με χορήγηση 0.3% της ουσίας στην τροφή, ανιχνεύθηκαν τέσσερα καρκινώματα μεταβατικών κυττάρων της ουροδόχου κύστεως καθώς και ηπατοκυτταρικοί όγκοι και 2 χολαγγειώματα. Δεν βρέθηκαν όγκοι στους μάρτυρες [6, 7].

Σε έξη σκύλους beagle ηλικίας 1 έτους χορηγήθηκαν κάμουλες που περιείχαν 100 mg καθαρής 3,3' - διχλωροβενζιδίνης 5 φορές την εβδομάδα για περίπου 7 χρόνια. Ένας σκύλος που θανατώθηκε μετά από 3.5 χρόνια δεν εμφάνισε όγκους, ενώ ένας άλλος που θανατώθηκε στα 6.6 χρόνια είχε ένα αδιαφοροποίητο καρκίνωμα της ουροδόχου κύστεως. Οι τέσσερις υπόλοιποι σκύλοι θανατώθηκαν στα 7.1 χρόνια, οπότε και ανιχνεύθηκαν σε όλους θηλοειδή καρκινώματα των μεταβατικών κυττάρων της ουροδόχου κύστεως, ενώ 3/4 είχαν και ηπατοκυτταρικά καρκινώματα. Στους 6 μάρτυρες δεν βρέθηκαν όγκοι αλλά 4/6 που θανατώθηκαν στα 8-9 χρόνια εμφάνισαν όγκους του μαστού [8].

3. Πληροφορίες για μεταλλαζογόνες και γονοτοξικές ιδιότητες

Η 3,3' -διχλωροβενζιδίνη και άλλα παράγωγα της βενζιδίνης έχουν μελετηθεί εκτενώς σε συστήματα δοκιμασίας στη *Salmonella typhimurium*. Η ουσία εμφανίζει κάποια άμεση μεταλλαζογόνο δράση, η οποία αυξάνει σημαντικά με προσθήκη συστημάτων μεταβολικής ενεργοποίησης [9, 10, 11, 12]. Έχει αποδειχθεί ότι επάγει μη-προγραμματισμένη σύνδεση DNA σε κύτταρα *HeLa*. Μια μοναδική, από στόματος δόση 3,3' -διχλωροβενζιδίνης επάγει μακρόβια σύμπλοκα DNA στο ήπαρ και το νεφρό επίμυων [14].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Τρεις αναδρομικές επιδημιολογικές μελέτες μικρών σχετικά ομάδων (35, 205 και 225 εργαζομένων) που εκτέθηκαν σε 3,3'-διχλωροβενζιδίνη δεν έδωσαν καμιά ένδειξη καρκίνου της κύστεως μέχρι το 1974/75. Οι ομάδες αυτές είχαν καταγραφεί και παρακολουθηθεί ελλιπώς και γι' αυτό δεν μπορούν να βγουν αξιόπιστα αρνητικά συμπεράσματα [15, 16, 17]. Μιά ανασκόπηση των αποτελεσμάτων από επιδημιολογικές μελέτες σε πληθυσμούς που εκτέθηκαν σε N-υποκατεστημένες αρυλο-ενώσεις επέστησε την προσοχή στα προβλήματα των μικτών εκθέσεων και στην ανάγκη να μελετηθούν όγκοι εκτός εκείνων του ουροποιητικού συστήματος. Το συμπέρασμα σε ό,τι αφορά την 3,3'-διχλωροβενζιδίνη ήταν ότι υπήρχε περιορισμένη μαρτυρία καρκινογόνου δράσης αλλά οι εκθέσεις ήταν μικτές με άλλες αμίνες [18]. Παλαιότερες μελέτες σε ένα εργοστάσιο παραγωγής βενζιδίνης και παραγώγων της έδειξαν ότι οι ουσίες αυτές μπορούσαν εύκολα να απορροφηθούν μέσω του δέρματος, ακόμα και από μολυσμένα παπούτσια, όπως βρέθηκε από μετρήσεις των συγκεντρώσεων στα ούρα. Μια τυχαία έκθεση σε 3,3'-διχλωροβενζιδίνη έδειξε ότι, ακόμα και με γρήγορο πλύσιμο, η ουσία αιτή μπορεί εύκολα να απορροφηθεί από το δέρμα. Η απορρόφηση μέσω εισπνοής είναι λιγώτερο πιθανή [19].

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Η 3,3'-διχλωροβενζιδίνη είναι καρκινογόνος σε επίμυες, χάμστερ και σκύλους μετά εισό στόματος χορήγηση και προκαλεί όγκους σε διάφορα σημεία.

Η 3,3'-διχλωροβενζιδίνη είναι μεταλλαξογόνος σε βακτήρια. Σε σύστημα δοκιμασίας με καλλιέργειες κυττάρων καθώς και σε in vivo δοκιμασία προκαλεί βλάβες στο DNA.

Δεν υπάρχουν επαρκή επιδημιολογικά δεδομένα για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης της 3,3'-διχλωροβενζιδίνης αυτής καθεαυτής στον άνθρωπο. Υπάρχουν όμως υπόνοιες καρκινογόνου ικανότητας εξαιτίας της χημικής ομοιότητάς της με τη βενζιδίνη, ένα αναγνωρισμένο καρκινογόνο της ουροδόχου κύστεως για τον άνθρωπο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Υπάρχει ανάγκη να διευκρινισθεί η μεταβολική τύχη της 3,3'-διχλωροβενζιδίνης. Πρέπει να γίνει εκ νέου καταγραφή και παρακολούθηση των ομάδων εργαζομένων που μελετήθηκαν στο παρελθόν, τώρα που έχουν περάσει αρκετά χρόνια από την έκθεσή τους.

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1974) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 4. Some aromatic amines, hydrazine and related substances, N-nitroso compounds and miscellaneous alkylating agents*, Lyon, 49-55
- [2] IARC (1982) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 29. Some industrial Chemicals and Dyestuffs*, Lyon, 239-256
- [3] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement 7. Overall evaluations of Carcinogenicity. An updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*, Lyon, 193-194
- [4] Pliss, G.B. (1959) The blastomogenic action of dichlorobenzidine. *Vop. Onkol.*, **5**, 524-533
- [5] Stula, E.F., Sherman, H., Zapp, J.A., Jr and Clayton, J.W., Jr (1975) Experimental neoplasia in rats from oral administration of 3,3'-dichlorobenzidine, 4,4'-methylene bis(2-chloroaniline), and 4,4'-methylene bis(2-methylaniline). *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **31**, 159-176
- [6] Saffiotti, U., Cefis, F., Montesano, R. and Sellakumar, A.R. (1967) Induction of bladder cancer in hamsters fed aromatic amines. In: Deichmann, W.B. and Lampe, K.F. (eds). *Bladder Cancer: A Symposium*, Birmingham, AL, Aesculapius Publ. Co, 129-135
- [7] Sellakumar, A.R., Montesano, R. and Saffiotti, U. (1969) Aromatic amines carcinogenicity in hamsters (Abstract N. 309). *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **10**, 78
- [8] Stula, E.F., Barnes, J.R., Sherman, H., Reinhardt, C.F. and Zapp, J.A. Jr (1978) Liver and urinary bladder tumors in dogs from 3,3'-dichlorobenzidine. *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, **1**, 475-490
- [9] Garner, R.C., Walpole, A.L. and Rose, F.L. (1975) Testing of some benzidine analogues for microsomal activation to bacterial mutagens. *Cancer Lett.*, **1**, 39-42
- [10] Purchase, I.F.H., Longstaff, E., Ashby, J., Styles, J.A., Anderson, D., Lefevre P.A. and Westwood, F.R. (1978) An evaluation of 6 short-term tests for detecting organic chemical carcinogens. *Br. J. Cancer*, **37**, 873-903

- [11] Prival, M.J., Bell, S.J., Mitchell, V.D., Peipertl, M.D. and Vaughan, V.L. (1984) Mutagenicity of benzidine and benzidine-congener dyes and selected monoazo dyes in a modified *Salmonella* assay. *Mutat. Res.*, **136**, 33-47
- [12] Reid, T.M., Wang, C.Y., King, C.M. and Morton, K.C. (1984) Mutagenicity of some benzidine congeners and their N-acetylated and N,N'-diacetylated derivatives in different strains of *Salmonella typhimurium*. *Environ. Mutagenesis*, **6**, 145-151
- [13] Martin, C.N., McDermid, A.C. and Garner, R.C. (1978) Testing of known carcinogens and noncarcinogens for their ability to induce unscheduled DNA synthesis in HeLa cells. *Cancer Res.*, **38**, 2621-2627
- [14] Tullis, D.L. and Sikka, H.C. (1983) Formation and persistence of 3,3'-dichlorobenzidine-DNA adducts in target and nontarget tissues of the rat (Abstract). *Environ. Health Perspect.*, **49**, 241
- [15] Gerarde H.W. and Gerarde, D.F. (1974) Industrial experience with 3,3'-dichlorobenzidine: an epidemiological study of a chemical manufacturing plant. *J. Occup. Med.*, **16**, 322-344
- [16] Gadian, T. (1975) Carcinogens in industry, with special reference to dichlorobenzidine. *Chem. Ind.*, 4 October, 821-831
- [17] MacIntyre, I. (1975) Experience of tumors in a British plant handling 3,3'-dichlorobenzidine. *J. Occup. Med.*, **17**, 23-26
- [18] Cartwright, R.A. (1983) Historical and modern epidemiological studies on populations exposed to N-substituted aryl compounds. *Environ. Health Perspect.*, **49**, 13-19
- [19] Meigs, J.W., Sciarini, L.J. and Van Sandt, W.A. (1954) Skin penetration by diamines of the benzidine group. *Arch. Ind. Hyg.*, **9**, 122-132

ΘΕΙΪΚΟΣ ΔΙΑΙΘΥΛΕΣΤΕΡΑΣ

CAS No 00064-67-5

EINECS No 2005896

1. Εισαγωγικά σχόλια

Ο θειϊκός διαιθυλεστέρας (θειϊκό διαιθύλιο) είναι ένα δραστικό αλκυλιωτικό μέσο και χρησιμοποιείται στη βιομηχανική παρασκευή μιάς ποικιλίας προϊόντων όπως ίνες κυταρίνης, τροποποιημένο άμυλο, κατιοντικές τασιοενεργές ενώσεις, ρητίνες και ζιζανιοκτόνα. Στο νερό διασπάται προς θειϊκό μονοαιθυλεστέρα και αιθυλική αλκοόλη με χρόνο ημιζωής μερικών ωρών σε θερμοκρασία δωματίου.

Ο θειϊκός διαιθυλεστέρας εξετάστηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1974 [1] και στην ενημέρωση του 1987 [2] αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του θειϊκού διαιθυλεστέρα σε πειραματόζωα. Υπάρχει περιορισμένη μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του θειϊκού διαιθυλεστέρα στον άνθρωπο. Η ουσία αυτή είναι πιθανά καρκινογόνος για τον άνθρωπο (Ομάδα 2A)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Σε μία εκτενή μελέτη 12 αλκυλιωτικών ουσιών που χορηγήθηκαν από διάφορες οδούς σε ομάδες 12-30 επίμυων, ελήφθησαν τα ακόλουθα αποτελέσματα όσον αφορά τον θειϊκό διαιθυλεστέρα [3]: Χορήγηση με στομαχικό καθετηριασμό 25-50 mg/kg βάρους εβδομαδιαία, για 81 εβδομάδες προκάλεσε ένα μαλπιγιακό καρκίνωμα του προστομάχου σε κάθε εκτεθείσα ομάδα 12 επίμυων οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για όλη τους τη ζωή. Έξη από τα 24 ζώα ανέπτυξαν καλοήθη δηλώματα του προστομάχου.

Εβδομαδιαία υποδόρια χορήγηση 25 ή 50 mg/kg βάρους σε λάδι για 49 εβδομάδες προκάλεσε 6/12 και 11/12 τοπικά σαρκώματα, αντίστοιχα, με μεταστάσεις στον πνεύμονα σε 2 επίμυες στην ομάδα που πήρε την υψηλότερη δόση. Στις δυο αυτές μελέτες δεν δόθηκαν πληροφορίες σχετικά με την ύπαρξη μαρτύρων.

Μιά μοναδική υποδόρια δόση 85 mg/kg βάρους σε 3 επίμυες την 15η μέρα της κυοφορίας προκάλεσε όγκους του νευρικού συστήματος σε 2/30 απογόνους. Δεν αναφέρθηκαν αυθόρμητα δημιουργηθέντες όγκοι αυτού του τύπου στους μάρτυρες. Δεν υπάρχουν άλλα ανάλογα στοιχεία σχετικά με το αποτέλεσμα χορήγησης θειϊκού διαιθυλεστέρα σε επίμυες ή άλλα ζώα [3].

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες και γονοτοξικές ιδιότητες

Ο θειϊκός διαιθυλεστέρας είναι ένα από τα αλκυλιωτικά μέσα που χρησιμοποιήθηκαν ευρέως στις παλαιότερες μελέτες της χημικής μεταλλαξογένεσης, ιδίως σε φυτά, έντομα όπως η *Drosophila melanogaster* και βακτήρια. Εξαιτίας της χρήσης του σαν κλασσικού εργαλείου έρευνας, έχει ελεγχθεί στα περισσότερα συμβατικά συστήματα δοκιμασίας [4]. Είναι θετικός σε δοκιμασίες μεταλλάξεων επαναφοράς και πρόσω μεταλλάξεων στη *Salmonella typhimurium* [5, 6, 7] καθώς και σε άλλα καθιερωμένα βακτηριακά συστήματα δοκιμασίας. Προκάλεσε μιτωτικό ανασυνδυασμό σε ζύμες [4], μη-προγραμματισμένη σύνδεση DNA σε ανθρώπινους ινοβλάστες, ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων σε ινοβλάστες από *Xeroderma Pigmentosum* [4, 8] καθώς και γονιδιακές μεταλλάξεις σε κύτταρα από χάμστερ [9].

Ο θειϊκός διαιθυλεστέρας είναι μία από τις λίγες χημικές ενώσεις που έχουν ελεγχθεί στη δοκιμασία μετάλλαξης ειδικού τόπου σε μύες που μπορεί να θεωρηθεί σαν η καθοριστική δοκιμασία για την ικανότητα μεταλλαξογένεσης σε θηλαστικά. Μετά από ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση σε αρσενικούς μύες 5 mg/kg, δύο φορές την εβδομάδα για 10 εβδομάδες, προκάλεσε μεταλλάξεις ειδικού τόπου (1 μεταλλαγμένο στέλεχος και 4 μωσαϊκά στελέχη μεταξύ 5042 F1 απογόνων, ενώ στους μάρτυρες δεν υπήρχε κανένα) [10]. Μιά πρόσφατη μελέτη επιβεβαίωσε ότι ο θειϊκός διαιθυλεστέρας είναι οπωσδήποτε θετικός στη δοκιμασία μετάλλαξης ειδικού τόπου σε μύες [11]. Σε μία άλλη μελέτη, μετά από χορήγηση σε αρσενικούς μύες εβδομαδιαίων ενδοπεριτοναϊκών δόσεων 6-200 mg/kg για 6 εβδομάδες, παρατηρήθηκαν μεταβολές στην ιστοσυμβατότητα. Στατιστικά σημαντική αύξηση στην απόρριψη μοσχευμάτων αναφέρθηκε μεταξύ 2101 F1 απογόνων και έδειξε ότι ο θειϊκός διαιθυλεστέρας επάγει μεταλλάξεις στα συστήματα του τόπου H [12].

Μιά μοναδιαία, ενδο-οσχεακή χορήγηση 6, 30 ή 150 mg/kg σε μύες προκάλεσε επικρατείς θνησιγόνες μεταλλάξεις στη χαμηλή και την υψηλή δόση,

με οριακές επιδράσεις στην ενδιάμεση δόση [13]. Ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση 100, 200 ή 300 mg/kg θειϊκού διαιθυλεστέρα σε διάφορα στάδια της γαμπετογένεσης προκάλεσε στατιστικά πολύ σημαντική αύξηση των επικρατών θνησιγόνων μεταλλάξεων, ιδιαίτερα μετά από ζευγάρωμα 5-8 ημέρες μετά τη χορήγηση [11].

Ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση 150-200 mg/kg σε μύες προκάλεσε ανευπλοϊδία σε κύτταρα του μυελού των οστών [14]. Εντούτοις, χορήγηση 177 mg/kg δεν προκάλεσε αύξηση των χρωμοσωμικών ανακατατάξεων στα σπερματογόνια [15], μολονότι μιά δόση 200 mg/kg ελάττωσε σημαντικά την σύνδεση DNA στους όρχεις [16].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Μιά αναδρομική μελέτη έγινε σε ομάδα εργαζομένων σε ένα διυλιστήριο χημικών ουσιών. Μεταξύ όλων των εργαζομένων που είχαν απασχοληθεί σε μονάδες παραγωγής αλκοόλης (αιθανόλης με τη μέθοδο ισχυρού οξέος και ισοπροπανόλης με τη μέθοδο ασθενούς οξέος), βρέθηκαν 7 περιστατικά καρκίνου του λάρυγγα έναντι 2.2 που αναμένοντο. Όταν η ανάλυση περιορίστηκε στους εργάτες παραγωγής αυτής καθεαυτής, βρέθηκαν 4 περιστατικά έναντι 0.8 που αναμένοντο, δηλαδή ο σχετικός κίνδυνος αυξήθηκε σε πενταπλάσιο. Τα τέσσερα περιστατικά που ανιχνεύθηκαν στην υπο-ομάδα αυτή είχαν περάσει το 70% της απασχόλησής τους σε ένα ειδικό τμήμα που παρασκεύαζε αιθανόλη με τη μέθοδο του ισχυρού οξέος, ενώ η αντίστοιχη αναλογία απασχόλησης στην υπο-ομάδα σαν σύνολο ήταν 20%. Αφού στη μέθοδο ισχυρού οξέος σχηματίζονται σημαντικές ποσότητες θειϊκού διαιθυλεστέρα, και αφού αναφέρθηκε ότι η έκθεση στην ουσία αυτή κατά τη διάρκεια ορισμένων χειρισμών ήταν συχνή, οι συγγραφείς συμπέραναν ότι ο θειϊκός διαιθυλεστέρας μπορεί να είχε παίξει αιτιολογικό ρόλο στον αυξημένο κίνδυνο καρκίνου που παρατηρήθηκε.

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Από στόματος χορήγηση θειϊκού διαιθυλεστέρα σε μύες προκαλεί μικρό αριθμό θηλωμάτων και καρκινωμάτων του προστομάχου. Υποδόρια ένεση σε επίμυες προκαλεί τοπικά σαρκώματα με μεταστάσεις σε συχνότητα ανάλογη της δόσης. Η διαπλακουντική έκθεση επίμυων προκαλεί όγκους του νευρικού συστήματος στους απογόνους.

Ο δειϊκός διαιθυλεστέρας είναι ισχυρό μεταλλαζογόνο και προκαλεί βλάβες στο DNA. Είναι θετικός σε ένα μεγάλο αριθμό in vivo και in vitro συστημάτων ελέγχου, περιλαμβανομένης και της δοκιμασίας μεταλλαζογένεσης ειδικού τύπου σε μύες.

Μιά επιδημιολογική μελέτη έδωσε ενδείξεις ότι η έκθεση σε δειϊκό διαιθυλεστέρα μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του καρκίνου του λάρυγγα. Τα δεδομένα αυτά δεν αποτελούν απόδειξη ότι ο δειϊκός διαιθυλεστέρας είναι καρκινογόνος για τον άνθρωπο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Στοιχεία για άλλες ομάδες ατόμων που εκτέθηκαν σε δειϊκό διαιθυλεστέρα θα ήταν πολύτιμα.

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1974) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk Of Chemicals to Humans. Vol. 4. Some aromatic amines, hydrazine and related substances, N-nitroso compounds and miscellaneous alkylating agents.* Lyon, 277-281
- [2] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement 7. Overall evaluations of Carcinogenicity. An updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42.* Lyon, 198
- [3] Druckrey, H., Kruse, H., Preussmann, R. Ivankovic, S. and Landschuetz, C. (1970) Cancerogene alkylierende Substanzen. III. Alkyl-halogenide, -sulfate, -sulfonate und ringgespannte Heterocyclen. *Z. Krebsforsch.*, **74**, 241-273
- [4] Hoffmann, G.R. (1980) Genetic effects of dimethyl sulfate, diethyl sulfate, and related compounds. *Mutat. Res.*, **75**, 63-129
- [5] McCann, J. Spingarn, N.E., Kobori, J. and Ames, B.N. (1975) Detection of carcinogens as mutagens. Bacterial tester strains with R factor plasmids. *Proc. Natl Acad. Sci., (USA)* **72**, 979-983
- [6] Skopek, T.R., Liber, H.L., Kaden, D.A. and Thilly, W.G. (1978) Relative sensitivities of forward and reverse mutation assays in *Salmonella typhimurium*. *Proc. Natl Acad. Sci., (USA)* **75**, 4465-4469
- [7] Rinkus, S.J. and Legator, M.S. (1979) Chemical characterization of 465 known or suspected carcinogens and their correlation with mutagenic activity in the *Salmonella typhimurium* system. *Cancer Res.*, **39**, 3289-3318

- [8] Wolf, S., Rodin, B. and Cleaver, J.E. (1977) Sister chromatid exchanges induced by mutagenic carcinogens in normal and xeroderma pigmentosum cells. *Nature*, **265**, 347-349
- [9] Couch, D.B., Forbes, N.L. and Hsie, A.W. (1978) Comparative mutagenicity of alkylsulfate and alkanesulfonate derivatives in Chinese hamster ovary cells. *Mutat. Res.*, **57**, 217-224
- [10] Malashenko, A.M. (1976) Mutagenic effect of small doses of diethylsulfate in laboratory mice studied by specific locus method. *Sov. Genet.*, **12 (3)**, 163-165
- [11] Ehling, U.H. and Neuhaeuser-Klaus, A. (1988) Induction of specific-locus and dominant lethal mutations in male mice by diethyl sulfate (DES). *Mutat. Res.*, **199**, 191-198
- [12] Egorov, I.K. and Blandova, Z.K. (1972) Histocompatibility mutations in mice. Chemical induction and linkage with the H-2 locus. *Genet. Res.*, **19**, 133-143
- [13] Malashenko, A.M. and Surkova, N.I. (1973) Induction of dominant lethals with diethyl sulfate in male mice of different genotypes. *Sov. Genet.*, **9**, 518-520
- [14] Surkova, N.I. and Malashenko, A.M. (1972) Effects of diethyl sulphate on the chromosome apparatus of mouse bone marrow cells. *Sov. Genet.*, **8**, 1386-1389
- [15] Léonard, A. Deknudt, Gh. and Linden, G. (1971) Failure to detect chromosome rearrangement in male mice given chemical mutagens. *Mutat. Res.*, **13**, 89-92
- [16] Seiler, J.P. (1977) Inhibition of testicular DNA synthesis by chemical mutagens and carcinogens. Preliminary results in the validation of a novel short-term test. *Mutat. Res.*, **46**, 305-310
- [17] Lynch, J.L., Hanis, N.M., Bird, M.G., Murray, K.J. and Walsh, J.P. (1979) An association of upper respiratory cancer with exposure to diethyl sulfate. *J. Occup. Med.*, **21**, 333-341

ΔΙΜΕΘΥΛΟ-ΚΑΡΒΑΜΥΛΟΧΛΩΡΙΔΙΟ

CAS No 00079-447

EINECS No 2012086

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το διμεθυλο-καρβαμυλοχλωρίδιο χρησιμοποιείται στην παραγωγή φαρμάκων και εντομοκτόνων. Είναι ένα ερεθιστικό υγρό και πολύ δραστικό αλκυλιωτικό μέσο. Υδρολύεται γρήγορα, με χρόνο ημιζωής της τάξης των λεπτών ή και λιγότερο σε φυσιολογικό pH και θερμοκρασία [1].

Το διμεθυλο-καρβαμυλοχλωρίδιο εξετάστηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1976 [2] και στην ενημέρωση του 1987 [3] αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του διμεθυλο-καρβαμυλοχλωριδίου σε πειραματόζωα. Υπάρχει περιορισμένη μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του διμεθυλο-καρβαμυλοχλωριδίου στον άνθρωπο. Η ουσία αυτή είναι πιθανά καρκινογόνος για τον άνθρωπο (Ομάδα 2A)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Σε μία μελέτη επάλειψης στο δέρμα, ομάδες 50 θηλυκών μυών εκτέθηκαν σε 2 mg καθαρού διμεθυλο-καρβαμυλοχλωριδίου διαλυμένου σε 0.1 ml ακετόνης, 3 φορές την εβδομάδα για χρονικό διάστημα 492 ημερών. Εικοσιτέσσερα εκτεθέντα στην ουσία ζώα και 41 από τους εκτεθέντες στον διαλύτη μάρτυρες επιβίωσαν για 385 ημέρες. Σαράντα από τα εκτεθέντα στην ουσία ζώα ανέπτυξαν θηλώματα στη θέση επάλειψης τα οποία σε 30 περιπτώσεις εξελίχθηκαν σε καρκινώματα. Δύο μύες εμφάνισαν θηλώματα του πνεύμονα. Κανένας από τους μάρτυρες στους οποίους χορηγήθηκε μόνον ο διαλύτης ή τίποτα (88/100 επιζώντα ζώα) δεν ανέπτυξε τέτοιους όγκους (για προκαταρκτική έκθεση βλ. [1], για πλήρη έκθεση βλ. [4]). Στα πλαίσια της ίδιας σειράς πειραμάτων, σε 50 θηλυκούς μύες έγινε μία υποδόρια χορήγηση 5 mg καθαρού διμεθυλο-καρβαμυλοχλωριδίου διαλυμένου σε 0.05 ml τρικαπρυλίνης επί 26 εβδομάδες. Τρία ζώα εξακολούθησαν να είναι ζωντανά μετά από 1 χρόνο έναντι 26/30 μαρτύρων στους οποίους χορηγήθηκε μόνο ο διαλύτης. Από τα ζώα στα οποία χορηγήθηκε η ουσία, τα 39 ανέπτυξαν

τοπικούς κακοήδεις όγκους, 36 σαρκώματα και 3 μαλπιγιακά καρκινώματα (έναντι 1 σαρκώματος σε εκτεθέντα σε διαλύτη μάρτυρα). Υπήρχαν επίσης 4 θηλοειδείς όγκοι του πνεύμονα. Δεν υπήρχαν τέτοιου τύπου όγκοι στους μάρτυρες [4]. Σε ένα τρίτο πείραμα, σε 30 θηλυκούς μύες χορηγήθηκε με ενδοπεριτοναϊκή ένεση 1 mg διμεθυλο-καρβαμυλοχλωρίδιο διαλυμένο σε 0.05 ml τρικαπρυλίνης, μία φορά την εβδομάδα για χρονικό διάστημα 64 εβδομάδων. Δεκατέσσερις μύες εμφάνισαν θηλοειδείς όγκους του πνεύμονα (έναντι 10 στους μάρτυρες στους οποίους χορηγήθηκε μόνο διαλύτης και 29/100 στους μη εκτεθέντες μάρτυρες), 8 ανέπτυξαν τοπικά σαρκώματα (έναντι 1 στους μάρτυρες) και 1 ζώο ανέπτυξε ένα τοπικό μαλπιγιακό καρκίνωμα. Οι συγγραφείς εκτιμούν ότι συνολικά στη μελέτη δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ της συχνότητας των όγκων σε δέσεις μακριά από τα σημεία χορήγησης και της συχνότητας όγκων στους μάρτυρες [1].

Σε μία μελέτη έκθεσης με εισπνοή, 100 αρσενικά χάμστερ (με 50 μάρτυρες που εκτέθηκαν παράλληλα μόνο σε αέρα και 120 άλλους μάρτυρες) εκτέθηκαν σε 1 ppm διμεθυλο-καρβαμυλοχλωρίδιο (καθαρότητα > 95%) για 6 ώρες/ημέρα, 5 ημέρες/εβδομάδα για 100 εβδομάδες. Κατά τη διάρκεια του δεύτερου χρόνου έκθεσης (από 58-110 εβδομάδες) ανιχνεύθηκαν μαλπιγιακά καρκινώματα του ρινικού σωλήνα σε 50/99 ζώα ενώ κανένα δεν ανιχνεύθηκε στους μάρτυρες. Ένα θήλωμα του λάρυγγα παρατηρήθηκε μετά από δύο χρόνια σε ένα από τα εκτεθέντα ζώα. Σε ένα παράλληλο πείραμα με επίμυες (δεν αναφέρεται το φύλο) που εκτέθηκαν στην ίδια συγκέντρωση, 77% των επίμυων πέθαναν μέσα σε 40 εβδομάδες (ενώ στα χάμστερ το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 4%) λόγω ρινικών όγκων του ιδίου τύπου. Ο πρώτος όγκος εμφανίσθηκε σε 28 εβδομάδες στους επίμυες (58 στα χάμστερ), προσβλήθηκε δε το 96% των ζώων [5].

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες και γονοτοξικές ιδιότητες

Το διμεθυλο-καρβαμυλοχλωρίδιο ήταν μεταξύ των 42 ενώσεων που μελετήθηκαν στο Διεθνές Συνεργατικό Πρόγραμμα Αξιολόγησης των Σύντομων Δοκιμασιών για Καρκινογόνα [6]. Έδωσε θετική απόκριση στις περισσότερες δοκιμασίες, συνήθως απουσία μεταβολικής ενεργοποίησης. Έχει προταθεί ότι ο μεγαλύτερος αριθμός των αρνητικών αποκρίσεων που παρατηρήθηκαν μπορεί να οφείλετο σε διάσπαση πριν από την δοκιμασία, αφού η ουσία αυτή έχει χαρακτηριστεί σαν μία από τις πιο δραστικές των 42 που μελετήθηκαν. Έτσι, ήταν θετική στη *Salmonella typhimurium*, άλλα βακτηριακά συστήματα δοκιμασίας και σε συστήματα με ζύμες. Εν τούτοις,

δεν προκάλεσε μη-προγραμματισμένη σύνδεση DNA σε δύο δοκιμασίες, ενώ έδωσε αμφίβολο αποτέλεσμα σε ένα τρίτο. Είναι θετικό σε 2 από 13 in vitro συστήματα δοκιμασίας για τη μελέτη των ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων (η θετική απόκριση στη δοκιμασία επιβεβαιώθηκε πιο πρόσφατα [7]) καθώς και σε 1 από 2 in vitro συστήματα δοκιμασίας χρωμοσωμικών ανωμαλιών. Προκάλεσε σημειακές μεταλλάξεις σε καλλιέργειες κυττάρων θηλαστικών (πράγμα που επιβεβαιώθηκε πρόσφατα [8]). Έχει ακόμα αναφερθεί σαν θετικό σε δοκιμασίες κυτταρικής εξαλλαγής με κύτταρα εμβρύου Syrian χάμστερ [9].

Σε in vivo συστήματα ήταν αρνητικό στη *Drosophila melanogaster* και στην επαγωγή ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων, αλλά 2 από 3 δοκιμασίες μικροπυρήνων ήταν θετικές [6]. Μιά μελέτη σε 10 άτομα που εκτέθηκαν σε άγνωστα επίπεδα διμεθυλο-καρβαμυλοχλωριδίου για 4-7 χρόνια δεν έδειξε αύξηση χρωμοσωμικών βλαβών [10].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Σε ένα εργοστάσιο στο οποίο η παραγωγή διμεθυλο-καρβαμυλοχλωριδίου άρχισε το 1961, δεν βρέθηκαν ενδείξεις νεοπλασμάτων του αναπνευστικού συστήματος μεταξύ 39 ατόμων που εξακολουθούσαν να εργάζονται στις μονάδες παραγωγής ή μεταξύ 26 ανδρών που εξακολουθούσαν να εργάζονται στο εργαστήριο. Εντοπίσθηκαν επίσης 42 πρώην εργαζόμενοι. Από αυτούς, οι 6 είχαν πεθάνει, όχι όμως από καρκίνο. Η διάρκεια της έκθεσής τους εκυμαίνεται μεταξύ 2 και 9 ετών [11]. Σε περαιτέρω μελέτη μίας πρόσδετης ομάδας η οποία είχε μερική αλληλεπικάλυψη με την προαναφερθείσα και που παρακολούθηθηκε μέχρι το 1976, από 100 εργαζόμενους που εκτέθηκαν σε διμεθυλο-καρβαμυλοχλωρίδιο στο ίδιο εργοστάσιο, πέθαναν 2 (η αναμενόμενη θνησιμότητα ήταν 2.64) αλλά κανένας θάνατος δεν οφείλετο σε κακοήγη νεοπλασμάτα. Μόνο ένας μικρός αριθμός από τους εργαζόμενους αυτούς είχε εκτεθεί για 10 ή περισσότερα χρόνια. Καμμία περαιτέρω παρακολούθηση της ομάδας αυτής δεν αναφέρθηκε [12].

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Το διμεθυλο-καρβαμυλοχλωρίδιο είναι καρκινογόνο σε επίμυες και χάμστερ μετά από εισπνοή και προκαλεί κακοήθεις όγκους της ρινικής κοιλότητας. Υποδόρια, ενδοπεριτοναϊκή και δερματική έκθεση σε μύες προκαλεί κακοήθεις όγκους στο σημείο της χορήγησης.

Το διμεθυλο-καρβαμυλοχλωρίδιο προκαλεί βλάβες στο DNA και είναι μεταλλαζογόνο σε βακτήρια. Σε καλλιέργειες κυττάρων θηλαστικών είναι μεταλλαζογόνο και προκαλεί χρωμοσωμικές βλάβες και ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων. Σε in vivo συστήματα δοκιμασίας προκαλεί αύξηση των μικροπυρήνων.

Δεν υπάρχουν επαρκή επιδημιολογικά στοιχεία για να αξιολογηθεί η ικανότητα καρκινογένεσης του διμεθυλο-καρβαμυλοχλωριδίου στον άνθρωπο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Επιβάλλεται εκ νέου καταγραφή και παρακολούθηση των ομάδων εργαζομένων των παλαιότερων μελετών, τώρα που έχουν περάσει περισσότερα χρόνια από την έκθεση.

Βιβλιογραφία

- [1] Van Duuren, B.L., Goldschmidt, B.M., Katz, C., Seidman, I. and Paul, J.S. (1974) Carcinogenic activity of alkylating agents. *J. Natl Cancer Inst.*, **53**, 695-700
- [2] IARC (1976) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Vol. 12. Some carbamates, thiocarbamate and carbazides*. Lyon, 77-84
- [3] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement 7, Overall evaluations of Carcinogenicity. An updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*. Lyon, 199-200
- [4] Van Duuren, B.L., Goldschmidt, B.M., Katz, C. and Seidman, I. (1972) Brief communication: dimethylcarbamoyl chloride, a multipotential carcinogen. *J. Natl Cancer Inst.*, **48**, 1539-1541
- [5] Sellakumar A.R., Laskin, S., Kuschner, M., Rusch, G., Katz, G.V., Snyder, C.A. and Alber, R.E. (1980) Inhalation carcinogenesis by dimethylcarbamoyl chloride in Syrian golden hamsters. *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, **4**, 107-115
- [6] de Serres, F.J. and Ashby, J., (eds), (1981) Evaluation of Short-term Tests for Carcinogens. Report of the International Collaborative Programme, *Progr. Mutat. Res.*, **I**, New-York, Elsevier, 121-126, 159-161
- [7] Baker, R.S.U., Mitchell, G.A., Meher-Homji, K.M. and Podobna, E. (1983) Sensitivity of two chinese hamster cell lines to SCE induction by a variety of chemical mutagens. *Mutat. Res.*, **118**, 103-116

- [8] Amacher, D.E. and Turner, G.N. (1982) Mutagenic evaluation of carcinogens and non-carcinogens in the L5178Y/TK assay utilizing post mitochondrial fractions (S9) from normal rat liver. *Mutat. Res.*, **97**, 49-65
- [9] Pienta, R.J., Poiley, J.A. and Leberz III, W.B. (1977) Morphological transformation of early passage golden Syrian hamster embryo cells derived from cryopreserved primary cultures as a reliable *in vitro* bioassay for identifying diverse carcinogens. *Int. J. Cancer*, **19**, 642-655
- [10] Fleig, I., Thiess, A.M. (1978) Chromosome investigations of persons exposed to dimethylcarbamoyl chloride and diethylcarbamoyl chloride. *J. Occup. Med.*, **20**, 745-746
- [11] Hey, von, W., Thiess, A.M. and Zeller, H. (1974) Zur Frage etwaiger Gesundheitsschädigungen bei der Herstellung und Verarbeitung von Dimethylcarbaminsäurechlorid. *Zbl. Arbeitsmed.*, **24**, 71-77
- [12] Frentzel-Beyme, R. and Thiess, A.M. (1976) Mortality of workers exposed to dimethylcarbamoyl chloride (DMCC) and diethylcarbamoyl chloride (DECC). Report 14 from the Medical Department of BASF AG, Ludwigshafen, Federal Republic of Germany

N,N'-ΔΙΜΕΘΥΛΥΔΡΑΖΙΝΗ

CAS No 00057-14-7

EINECS No 2003160

1. Εισαγωγικά σχόλια

Η N,N'-διμεθυλδραζίνη είναι φυσικό συστατικό του καπνού. Είναι προϊόν της διάσπασης του δαμινοσιδίου, μιάς ευρέως χρησιμοποιούμενης φυτικής ορμόνης που επιταχύνει την ωρίμανση των φρούτων και των λαχανικών [1]. Συντίθεται κυρίως για χρήση σαν χημικό ενδιάμεσο και σαν συστατικό του καυσίμου των πυραύλων [2]. Η τάση ατμών της N,N'-διμεθυλδραζίνης είναι 100 mm Hg στους 16°C. Είναι διαβρωτική και απορροφάται γρήγορα από το δέρμα [3].

Η N,N'-διμεθυλδραζίνη εξετάστηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1974 [3] και στην ενημέρωση του 1987 [4] αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης της N,N'-διμεθυλδραζίνης σε πειραματόζωα. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να αξιολογηθεί η ικανότητα καρκινογένεσης της N,N'-διμεθυλδραζίνης στον άνθρωπο. Η ουσία αυτή είναι ενδεχόμενα καρκινογόνος για τον άνθρωπο (Ομάδα 2B)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Χορήγηση σε μύες 0.01% N,N'-διμεθυλδραζίνης στο πόσιμο νερό οδήγησε σε σημαντική συχνότητα αγγειοσαρκωμάτων (79/100) σε διάφορους ιστούς. Παρατηρήθηκαν ακόμα όγκοι του πνεύμονα (71/100), του νεφρού (10/100) και του ήπατος (6/100). Σε μάρτυρες η συχνότητα των όγκων των αιμοφόρων αγγείων ήταν 6/220 και εκείνη των όγκων του πνεύμονα 25/220 [5]. Σε ένα παρόμοιο πείραμα με χάμστερ στους οποίους χορηγήθηκε 0.1% N,N'-διμεθυλδραζίνης στο πόσιμο νερό, 10/50 δηλυκά ανέπτυξαν καλοήθεις ή κακοήθεις όγκους του τυφλού και 2/50 αγγειακούς όγκους. Στα αρσενικά, 15/50 είχαν όγκους του τυφλού και 14/50 αγγειακούς όγκους (11 αγγειοσαρκώματα). Ένας όγκος του τυφλού εμφανίσθηκε στην ομάδα των μαρτύρων (100 αρσενικά και 100 δηλυκά) [6]. Όταν σε επίμυες χορηγήθηκε N,N'-διμεθυλδραζίνη στο πόσιμο νερό (70 mg βάρους ζώου ανά

ημέρα) για όλη τους τη ζωή, ανιχνεύθηκαν καρκινώματα του ήπατος σε 3/20 ζώα [7].

Σε ομάδες 15 αρσενικών και 15 θηλυκών χάμστερ χορηγήθηκαν εβδομαδιαίες υποδόριες ενέσεις 34.3 και 32.5 mg/kg βάρους αντίστοιχα (1/10 της LD50) σε διάλυμα 0.9% χλωριούχου νατρίου ισοβίως. Ανιχνεύθηκαν κακοήδεις όγκοι του ελύτρου των περιφερικών νεύρων σε θέσεις μακριά από το σημείο χορήγησης σε 6 αρσενικά (43%) και 6 θηλυκά (40%) ζώα. Δεν βρέθηκαν τέτοιοι όγκοι σε 8 αρσενικούς και 8 θηλυκούς μη εκτεθέντες μάρτυρες [1].

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες και γονοτοξικές ιδιότητες

Η N,N'-διμεθυλδραζίνη είναι ήπιος αλκυλιωτικός παράγων [8]. Είναι ήπιο μεταλλαξογόνο για την *Salmonella typhimurium* και την *Escherichia coli* [8, 9, 10]. Προκάλεσε γονιδιακές μεταλλάξεις σε κύτταρα λεμφώματος μύος [11, 12] και μη-προγραμματισμένη σύνδεση DNA σε ανθρώπινα κύτταρα W1-38 in vitro [11].

Μετά από in vivo χορήγηση ανιχνεύθηκαν βλάβες του DNA σε κύτταρα από πνεύμονα μύος [10]. Ήταν αρνητική σε δοκιμασία ξενιστού σε μύες με *Salmonella typhimurium* [13], καθώς επίσης και στη δοκιμασία της επικρατούς θνησιγόνου μετάλλαξης [11, 14] και τη δοκιμασία μικροπυρήνων σε μυελό των οστών [15].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Από εξέταση της βιβλιογραφίας δεν βρέθηκαν σχετικές αναφορές. Το 1987 δεν υπήρχαν επιδημιολογικά δεδομένα διαθέσιμα στην ομάδα εργασίας της IARC.

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Η N,N'-διμεθυλδραζίνη είναι καρκινογόνος σε μύες, επίμυες και χάμστερ μετά από στόματος και υποδόρια χορήγηση, και προκαλεί όγκους σε διάφορα σημεία.

Η Ν,N'-διμεθυλδραζίνη είναι μεταλλαζογόνος σε βακτήρια. Σε συστήματα δοκιμασίας με καλλιέργειες κυττάρων είναι μεταλλαζογόνος και προκαλεί βλάβες στο DNA. Σε in vivo δοκιμασίες προκάλεσε βλάβες στο DNA σε μιά από αυτές, αλλά ήταν αρνητική σε ένα αριθμό άλλων.

Δεν υπάρχουν επιδημιολογικά στοιχεία για να αξιολογηθεί η ικανότητα καρκινογένεσης της Ν,N'-διμεθυλδραζίνης στον άνθρωπο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Πρέπει να αναζητηθούν περαιτέρω πληροφορίες για τις πιθανές πηγές και την έκταση της ανδρώπινης έκθεσης.

Βιβλιογραφία

- [1] Ernst, H., Rittinghausen, S., Wahnschaffe, U. and Mohr, U. (1987) Induction of malignant peripheral nerve sheath tumors in European hamsters with N,N-dimethylhydrazine (UDMH). *Cancer Lett.*, **35**, 303-311
- [2] Fishbein, L. (ed.) (1979) Studies in Environmental Science 4. Potential industrial carcinogens and mutagens. Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam, Oxford, New York, 317-318
- [3] IARC (1974) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Vol. 4. Some aromatic amines, hydrazine and related substances, N-nitroso compounds and miscellaneous alkylating agents*, Lyon, 137-141
- [4] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement 7. Overall evaluations of carcinogenicity. An updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*, Lyon, 62
- [5] Toth, B. (1973) N,N-Dimethylhydrazine (unsymmetrical) carcinogenesis in mice. Light microscopic and ultrastructural studies on neoplastic blood vessels. *J. Natl Cancer Inst.*, **50**, 181-194
- [6] Toth, B. (1977) The large bowel carcinogenic effects of hydrazines and related compounds occurring in nature and in the environment. *Cancer*, **40**, 2427-2431
- [7] Druckrey, H., Preussmann, R., Ivankovic, S. and Schmaehl, D. with Afkham, J., Blum, G., Mennel, H.D., Mueller M., Petropoulos, P. and Schneider, H. (1967) Organotrope carcinogene Wirkungen bei 65 verschiedenen N-Nitroso-Verbindungen an BD-Ratten. *Z.Krebsforsch.*, **69**, 103-201

- [8] Hemminki, K., Falck, K. and Vainio, H. (1980) Comparison of alkylation rates and mutagenicity of directly acting industrial and laboratory chemicals. *Arch. Toxicol.*, **46**, 277-285
- [9] De Flora, S. (1981) Study of 106 organic and inorganic compounds in the *Salmonella*/microsome test. *Carcinogenesis*, **2**, 283-298
- [10] Parodi, S., De Flora, S., Cavanna, M., Pino, A., Robbiano, L., Bennicelli, C. and Brambilla, G. (1981) DNA-damaging activity *in vivo* and bacterial mutagenicity of sixteen hydrazine derivatives as related quantitatively to their carcinogenicity. *Cancer Res.*, **41**, 1469-1482
- [11] Matheson, D., Brusick, D. and Jagannath, D. (1978) Genetic activity of N,N-dimethylhydrazine and methylhydrazine in a battery of *in vitro* and *in vivo* assays (Abstract). *Mutat. Res.*, **53**, 93-94
- [12] Rogers, A.M. and Back, K.C. (1981) Comparative mutagenicity of hydrazine and three methylated derivatives in L5178Y mouse lymphoma cells. *Mutat. Res.*, **89**, 321-328
- [13] Von Wright, A. and Tikkanen, L. (1980) The comparative mutagenicities of hydrazine and its mono- and dimethyl derivatives in bacterial test systems. *Mutat. Res.*, **78**, 17-23
- [14] Epstein, S. S., Arnold, E., Andrea, J., Bass, W. and Bishop, Y. (1972) Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **23**, 288-325
- [15] Heddle, J.A. and Bruce, W.R. (1977) Comparison of tests for mutagenicity and carcinogenicity using assays for sperm abnormalities, formation of micronuclei and mutations in *Salmonella*. In: Hiatt, H. H., Watson, J.D. and Winsten, J.A. (eds). *Origins of Human Cancer, Book C, Human Risk Assessment*, Cold Spring Harbor Laboratory, Vol 4, 1549-1557

ΘΕΙΪΚΟΣ ΔΙΜΕΘΥΛΕΣΤΕΡΑΣ

CAS No 00077-781

EINECS No 2010581

1. Εισαγωγικά σχόλια

Ο θειϊκός διμεθυλεστέρας χρησιμοποιείται ευρέως σαν μεθυλιωτικός παράγων τόσο στην βιομηχανία όσο και στο εργαστήριο. Οι χρήσεις του ποικίλουν από την μεθυλίωση της κυτταρίνης, την παρασκευή αλκυλιωμένων ενώσεων του μολύβδου και αλκυλο-αιθέρων του αμύλου, μέχρι την χρήση του σαν διαλύτη για την εκχύλιση αρωματικών υδρογονανθράκων.

Σαν αλκυλιωτικός παράγων, ο θειϊκός διμεθυλεστέρας αντιδρά με τα πυρηνόφιλα άτομα των πρωτεϊνών και των νουκλεϊνικών οξέων. Είναι περισσότερο διαλυτός στα λιπαρά μέσα παρά στο νερό. Στο νερό, και, κατά πάσαν πιθανότητα, όταν έρχεται σε επαφή με τους ιστούς, ο θειϊκός διμεθυλεστέρας διασπάται γρήγορα προς θειϊκό μονομεθυλεστέρα και μεθανόλη.

Ο θειϊκός διμεθυλεστέρας θεωρείται εξαιρετικά επικίνδυνος. Προκαλεί φλύκταινες και νέκρωση στο δέρμα. Οι ατμοί του, που είναι άοσμοι, προκαλούν βλάβες στους πνεύμονες που μπορούν να οδηγήσουν στον θάνατο μετά από μία λανθάνουσα περίοδο χωρίς συμπτώματα.

Το θειϊκός διμεθυλεστέρας εξετάστηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1974 [1] και στην ενημέρωση του 1987 [2] αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του θειϊκού διμεθυλεστέρα σε πειραματόζωα. Υπάρχει ανεπαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του θειϊκού διμεθυλεστέρα στον άνθρωπο. Η ουσία αυτή είναι πιθανά καρκινογόνος για τον άνθρωπο (Ομάδα 2A)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Στα πλαίσια μίας ευρύτερης μελέτης των επιδράσεων των αλκυλιωτικών παραγόντων μετά από χορήγηση με εισπνοή, 27 και 20 μύες (δεν χρησιμοποιήθηκαν μάρτυρες) εκτέθηκαν σε 10 ppm ή 3 ppm θειϊκού διμεθυλεστέρα

για 1 ώρα, 5 φορές την εβδομάδα για 19 εβδομάδες, αντίστοιχα. Από τα 15 ζώα που επιβίωσαν μετά την υψηλή δόση, τα 3 ανέπτυξαν μαλπιγιακά καρκινώματα της ρινικής κοιλότητας, 1 ανέπτυξε ένα γλίωμα της παρεγκεφαλίδος και ένα λεμφοσάρκωμα του θώρακα με μεταστάσεις στους πνεύμονες. Στη χαμηλή δόση παρατηρήθηκε ένα μαλπιγιακό καρκίνωμα της ρινικής κοιλότητας, ένα αισθησιονευροεπιδηλίωμα του οσφρητικού νεύρου και ένα νευρίνωμα του τριδιδύμου νεύρου [3].

Σε μία άλλη μελέτη, επίμυες, χάμστερ και μύες εκτέθηκαν με εισπνοή σε 0.6 και 1.7 ppm θειϊκού διμεθυλεστέρα (3.1 και 8.7 mg/m³) για 15 μήνες. Η ομάδα της χαμηλής δόσης εκτέθηκε για 6 ώρες, δύο φορές την εβδομάδα, ενώ εκείνη της υψηλής δόσης για 6 ώρες, μία φορά ανά δεκαπενθήμερο. Η μελέτη διήρκεσε 30 μήνες. Παρατηρήθηκε μείωση της διάρκειας ζωής στους επίμυες και σε μικρότερο βαθμό στους μύες. Ανιχνεύθηκαν όγκοι της ρινικής κοιλότητας και του πνεύμονα στην ομάδα που εκτέθηκε στην υψηλή δόση - 6/27 ρινικά καρκινώματα στους επίμυες (0/36 στους μάρτυρες), 3/25 καρκίνοι του πνεύμονα στους μύες (0/19 στους μάρτυρες) και 1/22 καρκίνοι του πνεύμονα στους χάμστερ (0/15 στους μάρτυρες). Όσον αφορά την ομάδα που εκτέθηκε στην χαμηλή δόση, στους επίμυες ανιχνεύθηκαν 3/37 καρκινώματα της ρινός και του πνεύμονα, στους μύες 1/32 καρκίνωμα του πνεύμονα και 1/32 σάρκωμα του θώρακα, ενώ δεν παρατηρήθηκαν κακοήθεις όγκοι σε 28 χάμστερ. Δεν υπήρχαν κακοήθεις όγκοι του πνεύμονα στους μάρτυρες (υπήρχαν 2 κακοήθεις όγκοι σε άλλους ιστούς) [4].

Μετά από υποδόρια χορήγηση 8 και 16 mg/kg βάρους θειϊκού διμεθυλεστέρα σε λάδι σε 12 και 8 επίμυες, αντίστοιχα, μία φορά την εβδομάδα για περίπου 13 εβδομάδες, ανιχνεύθηκαν τοπικά σαρκώματα σε 7/11 και 4/6 επιζώντα ζώα. Σε έναν επίμυ της ομάδας χαμηλής δόσης ανιχνεύθηκε καρκίνωμα του ήπατος με μεταστάσεις στον σπλήνα και τον πνεύμονα. Δεν δίνονται πληροφορίες για τους μάρτυρες [5]. Σε ένα άλλο πείραμα, μία μοναδιαία υποδόρια χορήγηση 50 mg/kg βάρους της ουσίας σε υδατικό διάλυμα προκάλεσε τοπικά σαρκώματα σε 7/15 επίμυες, με πολλαπλές μεταστάσεις στους πνεύμονες σε 3 ζώα [3].

Μια μοναδιαία ενδοφλέβια χορήγηση 20 mg/kg βάρους σε 8 επίμυες την 15η ημέρα της κύσεως προκάλεσε όγκους του νευρικού συστήματος σε 3/59 απογόνους που παρακολούθηθηκαν επί ένα χρόνο μετά την γέννησή τους. Τέσσερα ζώα ανέπτυξαν κακοήθεις όγκους σε άλλα σημεία (1 αδενοκαρκίνωμα του θυρεοειδούς, 2 ηπατοκυτταρικά καρκινώματα και ένα σάρκω-

μα της μήτρας). Οι συγγραφείς επισημαίνουν ότι η αυθόρμητη εμφάνιση όγκου του νευρικού συστήματος ήταν σπάνια σε ιστορικούς μάρτυρες [3].

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες και γονοτοξικές ιδιότητες

Ο δειϊκός διμεθυλεστέρας είναι πολύ δραστικός παράγων αλκυλίωσης του DNA in vivo και in vitro και έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για τη μελέτη της μοριακής βάσης της μεταλλαξογένεσης σε διάφορα είδη. Οι μελέτες αυτές έχουν ανασκοπηθεί λεπτομερώς [6, 7].

Έχει αναφερθεί ότι είναι μεταλλαξογόνος και προκαλεί βλάβες στο DNA σε πολλά προκαρυωτικά και ευκαρυωτικά συστήματα δοκιμασίας, περιλαμβανομένης της *Salmonella typhimurium* [8, 9] και της ζύμης [10] καθώς επίσης και σε in vitro συστήματα με καλλιέργειες κυττάρων θηλαστικών όπου επάγει σημειακές μεταλλάξεις [11], μη-προγραμματισμένη σύνδεση DNA [12], χρωμοσωμικές ανωμαλίες [13] και ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων [14, 15].

Ο δειϊκός διμεθυλεστέρας επάγει μεταλλάξεις και χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε φυτά, στη *Drosophila melanogaster* και σε γάρια [6, 16]. Ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση 100 mg/kg δειϊκού διμεθυλεστέρα σε αρσενικούς μύες ελάττωσε σημαντικά την σύνδεση DNA στους όρχεις [17]. Εν τούτοις, μιά χαμηλότερη δόση (23 mg/kg) δεν προκάλεσε επικρατείς θνησιγόνες μεταλλάξεις σε μύες [18].

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες βρέθηκαν στο μυελό των οστών στο 64% των επίμυων στους οποίους χορηγήθηκε σε δόση 0.35 mg/kg έναντι του 1-2% των μαρτύρων [19].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Σε μιά ομάδα εργαζομένων που είχαν εκτεθεί σε δειϊκό διμεθυλεστέρα, παρατηρήθηκαν τρία περιστατικά αναπνευστικού καρκίνου έναντι 0.8 που αναμένοντο όταν η ανάλυση περιορίσθηκε σε παρατηρήσεις 15 ετών μετά την αρχική έκθεση. Η αύξηση αυτή ήταν στατιστικά οριακής σημαντικότητας (δύο από τα περιστατικά αφορούσαν καπνιστές), σημειώνεται όμως ότι η στατιστική εμβέλεια της μελέτης ήταν περιορισμένη [20]. Αναφορές που βασίζονται σε περιστασιακές παρατηρήσεις συνδέουν την επαγγελματική

έκθεση σε δειϊκό διμεθύλιο με καρκίνο των βρόγχων [5] και χοριογενές μελάνωμα [21].

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Ο δειϊκός διμεθυλεστέρας είναι καρκινογόνος σε μύες και επίμυες μετά από έκθεση με εισπνοή και προκαλεί όγκους του αναπνευστικού συστήματος. Η υποδόρια χορήγηση της ουσίας προκαλεί τοπικά σαρκώματα στο σημείο της χορήγησης σε επίμυες με κάποιες μεταστάσεις. Η διαπλακουντική έκθεση επίμυων προκαλεί όγκους του νευρικού συστήματος στους απογόνους.

Το δειϊκός διμεθυλεστέρας είναι ισχυρός επαγωγέας βλαβών του DNA και μεταλλάξεων σε συστήματα βακτηρίων και καλλιέργειες κυττάρων. Στις τελευταίες προκαλεί χρωμοσωμικές βλάβες και αυξάνει τις ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων. Σε *in vivo* δοκιμασίες προκαλεί βλάβες του DNA και χρωμοσωμικές ανωμαλίες, αλλά είναι αρνητικό στη δοκιμασία της επικρατούς θνησιγόνου μετάλλαξης.

Δεν υπάρχουν επαρκή επιδημιολογικά στοιχεία για να αξιολογηθεί η ικανότητα καρκινογένεσης του δειϊκού διμεθυλεστέρα στον άνθρωπο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Μια συμπληρωματική αναθεώρηση των ήδη αναφερθεισών επιδημιολογικών μελετών θα ήταν πολύ ενδιαφέρουσα.

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1974) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 4. Some aromatic amines, hydrazine and related substances, N-nitroso compounds and miscellaneous alkylating agents*, Lyon, 271-276
- [2] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement 7. Overall evaluations of Carcinogenicity. An updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*, Lyon, 200-201
- [3] Druckrey, H., Kruse, H., Preussmann, R., Ivankovic, S. and Landschutz, C. (1970) Carcinogenic alkylating agents. III. Alkyl halides, -sulfates and strained heterocyclic compounds. *Z. Krebsforsch.*, **74**, 241-273

- [4] Schloegel, F.A. (1972) Carcinogenicity and chronic toxicity of inhaled dimethyl sulphate. Würzburg, Julius-Maximilian University, 77pp. (inaugural dissertation) (in German) (cited in 7)
- [5] Druckrey, H., Preussmann, R., Nashed, N. and Ivankovic, S. (1966) Carcinogenic alkylating agents. I. Dimethyl sulphate. Carcinogenic action in rats and probable cause of occupational cancer. *Z. Krebsforsch.*, **68**, 103-111
- [6] Hoffmann, G.R. (1980) Genetic effects of dimethyl sulfate, diethyl sulfate and related compounds. *Mutat. Res.*, **75**, 63-129
- [7] World Health Organization (1985) Environmental Health Criteria n° 48, Dimethyl sulphate. International Program on Chemical Safety, Geneva, W.H.O.
- [8] Skopek, T.R., Liber, H.L., Kaden, D.A. and Thilly, W.G. (1978) Relative sensitivities of forward and reverse mutation assays in *Salmonella typhimurium*. *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.*, **75**, 4465-4469
- [9] Braun, R., Fischer, G.W. and Schoeneich, J. (1977) The mutagenicity and DNA-damaging activity of cyclic aliphatic sulfuric acid esters. *Chem.-Biol. Interactions*, **19**, 241-252
- [10] Brusick, D.J. and Zeiger, E. (1972) A comparison of chemically induced reversion patterns of *Salmonella typhimurium* and *Saccharomyces cerevisiae* mutants, using *in vitro* plate tests. *Mutat. Res.*, **14**, 271-275
- [11] Couch, D.B., Forbes, N.L. and Hsie, A.W. (1978) Comparative mutagenicity of alkylsulfate and alkane sulfonate derivatives in Chinese hamster ovary cells. *Mutat. Res.*, **57**, 217-224
- [12] Cleaver, J.E. (1977) Repair replication and sister-chromatid exchanges as indicators of excisable and nonexcisable damage in human (xeroderma pigmentosum) cells. *J. Toxicol. Environ. Health*, **2**, 1387-1394
- [13] Schoeneich, V.J., Michaelis, A. and Rieger, R. (1970) Coffein und die chemische Induktion von Chromatiden-Aberrationen bei *Vicia faba* und Ascitestumoren der Maus. *Biol. Zentralbl.*, **89**, 49-63
- [14] Wolff, S., Rodin, B. and Cleaver, J.E. (1977) Sister chromatid exchanges induced by mutagenic carcinogens in normal and xeroderma pigmentosum cells. *Nature*, **265**, 347-349
- [15] Natarajan, A.T., Simons, J.W.I.M., Vogel, E.W. and van Zeeland, A.A. (1984) Relationship between cell killing, chromosomal aberrations, sister-chromatid exchanges and point mutations induced by monofunctional alkylating agents in Chinese hamster cells. A correlation with different ethylation products in DNA. *Mutat. Res.*, **128**, 31-40
- [16] Vogel, E and Natarajan, A.T. (1979) The relation between reaction kinetics and mutagenic

action of mono-functional alkylating agents in higher eukaryotic systems, I. Recessive lethal mutations and translocations in *Drosophila*. *Mutat. Res.*, **62**, 51-100

- [17] Seiler, J.P. (1977) Inhibition of testicular DNA synthesis by chemical mutagens and carcinogens. Preliminary results in the validation of a novel short term test. *Mutat. Res.*, **46**, 305-310
- [18] Epstein, S.S. and Shafner, H. (1968) Chemical mutagens in the human environment. *Nature* (London), **219**, 385-387
- [19] Sharma, G.P., Sobti, R.C. and Sahi, K. (1980) Mutagenic effect of dimethyl sulphate on rat bone marrow chromosomes (Abstract). *Natl Acad. Sci. Lett.* (India), **3**, 187
- [20] Pell, S. (1976) Mortality of workers exposed to dimethyl sulfate, 1932-1974. Wilmington, Delaware, E.I. du Pont de Nemours and Co., Inc. The report was available to the working group
- [21] Albert, D.M. and Puliafito, C.A (1977) Choroidal melanoma: possible exposure to industrial toxins. *New Engl. J. Med.*, **296**, 634-635

ΕΠΙΧΛΩΡΥΔΡΙΝΗ
CAS No 00106-89-8
EINECS No 2034398

1. Εισαγωγικά σχόλια

Η επιχλωρυδρίνη (1-χλωρο-2,3-εποξυ-προπάνιο) χρησιμοποιείται ευρέως σαν διαλύτης, π.χ. για φυσικές και συνθετικές ρητίνες, εστέρες και αιθέρες της κυτταρίνης, χρώματα και βερνίκια καθώς και σαν παράγων σχηματισμού σταυροδεσμών σε βιομηχανικές διεργασίες. Είναι ένα πολύ δραστικό αλκυλιωτικό μέσο διπλής δράσης (bifunctional), ερεθιστικό για τα μάτια, το δέρμα και το αναπνευστικό σύστημα.

Η επιχλωρυδρίνη εξετάστηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1976 [1] και στην ενημέρωση του 1987 [2] αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης της επιχλωρυδρίνης σε πειραματόζωα. Υπάρχει ανεπαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης της επιχλωρυδρίνης στον άνθρωπο. Η ουσία αυτή είναι πιθανά καρκινογόνος για τον άνθρωπο (Ομάδα 2Α)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Μιά μελέτη έγινε με χορήγηση της ουσίας σε 72 αρσενικούς επίμους σε 3 επίπεδα έκθεσης στο πόσιμο νερό (375, 750 και 1500 ppm) για 81 εβδομάδες, ενώ χρησιμοποιήθηκε και ομάδα μαρτύρων [3]. Στη δόση των 1500 ppm, και τα 12 επιζώντα ζώα είχαν ιστολογικά χαρακτηρισμένα υπερπλασία του στομάχου, 7 είχαν δηλώματα και 2 καρκινώματα του στομάχου. Στη δόση των 750 ppm βρέθηκαν 9/10 με υπερπλασία, 1/10 με δηλώματα και 1 καρκίνωμα, ενώ στα 375 ppm βρέθηκαν 7/9 με υπερπλασία και κανένα με όγκους. Οι συγγραφείς θεωρούν ότι 2/12 μαλπιγιακά καρκινώματα της στοματικής κοιλότητας στην ομάδα των ζώων της υψηλής δόσης μπορεί να προκλήθηκαν από την επιχλωρυδρίνη. Οι συγγραφείς θεωρούν επίσης ότι η υπερπλασία δεν ήταν αποτέλεσμα εξέλκωσης αφού έλκος του προστομάχου βρέθηκε μόνο σε ένα επίμου της ομάδας της μέγιστης δόσης.

Σε μία άλλη μελέτη [4], σε 50 αρσενικούς και 50 θηλυκούς επίμυες χορηγήθηκαν με στομαχικό καθετηριασμό 0, 2 και 10 mg επιχλωρυδρίνης ανά kg βάρους σε απεσταγμένο νερό, 5 φορές την εβδομάδα για 104 εβδομάδες. Η θνησιμότητα ήταν υψηλή, φθάνοντας το 60% σε μία από τις ομάδες. Αναφέρθηκε δοσολογικά εξαρτώμενη επαγωγή καρκινωμάτων του στομάχου που έφθασε το 60% στα θηλυκά και το 70% στα αρσενικά ζώα της υψηλής δόσης. Η επίπτωση θηλωμάτων στο πείραμα αυτό ήταν μικρότερη από εκείνη που αναφέρθηκε στην προηγούμενη μελέτη.

Σε μία άλλη μελέτη, 140 αρσενικοί επίμυες εκτέθηκαν με εισπνοή σε 100 ppm επιχλωρυδρίνης για 6 ώρες την ημέρα, 5 ημέρες την εβδομάδα, 30 συνολικά φορές και παρακολούθηθηκαν ισοβίως. Βρέθηκαν όγκοι της ρινικής κοιλότητας σε 17/140, που περιλάμβαναν 15 μαλπιγιακά καρκινώματα και 2 θηλώματα. Βρέθηκε επίσης ένα βρογχικό θήλωμα. Μία δεύτερη ομάδα 100 αρσενικών επίμυων εκτέθηκε σε 10 και 30 ppm επιχλωρυδρίνης για 6 ώρες/ημέρα, 5 ημέρες/εβδομάδα ισοβίως. Στην ομάδα των 30 ppm βρέθηκαν 1 κακόηδες μαλπιγιακό καρκίνωμα και 1 θήλωμα της ρινικής κοιλότητας, ενώ δεν βρέθηκαν παρόμοιοι όγκοι στην ομάδα των 10 ppm. Οι συγγραφείς παρατήρησαν αύξηση των νεφρικών βλαβών των εκτεθέντων ζώων και στα δύο πειράματα [5].

3. Πληροφορίες για μεταλλαζογόνες και γονοτοξικές ιδιότητες

Η επιχλωρυδρίνη ήταν μία από τις χημικές ενώσεις που μελετήθηκαν στη Διεθνή Συνεργατική Μελέτη για την Αξιολόγηση των Σύντομων Δοκιμασιών για Καρκινογόνα [6]. Τα αποτελέσματα από 63 εργαστήρια και σε περισσότερα από είκοσι διαφορετικά συστήματα δοκιμασίας έδειξαν ότι η επιχλωρυδρίνη ήταν θετική στις περισσότερες *in vitro* δοκιμασίες. Τα αρνητικά αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν αποδίδονται στην αντίδραση της επιχλωρυδρίνης με το νερό ή με άλλα μόρια πριν τη διεξαγωγή της δοκιμασίας. Κατά συνέπεια, η μελέτη αυτή επιβεβαίωσε προηγούμενα ευρήματα σύμφωνα με τα οποία η επιχλωρυδρίνη είναι μεταλλαζογόνος στη *Salmonella typhimurium* και στην *Escherichia coli*, ότι προκαλεί βλάβες στο DNA σύμφωνα με τις δοκιμασίες *rec* και *pol* [6] και ότι είναι θετική σε πολλές δοκιμασίες ζύμης [7]. Σε καλλιέργειες κυττάρων θηλαστικών είναι μεταλλαζογόνος και επάγει μη-προγραμματισμένη σύνδεση DNA, ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων και χρωμοσωμικές ανωμαλίες [8].

Αντίθετα, σε *in vivo* δοκιμασίες έδωσε αλληλοσυγκρουόμενα αποτελέσματα.

Στην προαναφερθείσα Διεθνή Μελέτη βρέθηκε μόνο ένα θετικό αποτέλεσμα (επαγωγή ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων) μεταξύ 5 δοκιμασιών. Έχει αναφερθεί ότι είναι αρνητική σε μελέτες επαγωγής χρωμοσωμικών ανωμαλιών στο μυελό των οστών επίμυων αλλά όχι πάντα σε μύες, ενώ ήταν θετική για το μυελό οστών χάμστερ [6, 7, 9]. Επάγει φιλοσύνδετες θνησιγόνες μεταλλάξεις στην *Drosophila melanogaster*[6]. Έχει προταθεί ότι η φαινομενική απουσία ευαισθησίας των *in vivo* δοκιμασιών πιθανά οφείλεται σε γρήγορη αντίδραση και αδρανοποίηση της ουσίας από μη-κρίσιμα μακρομόρια *in vivo* [6].

Μελέτες εργαζομένων που εκτέθηκαν σε επιχλωρυδρίνη έχουν δείξει αύξηση των χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε περιφερικά λεμφοκύτταρα. Επί του παρόντος οι μελέτες αυτές είναι δύσκολο να ερμηνευθούν [10, 11].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Μια πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη 606 εργαζομένων που εκτέθηκαν σε επιχλωρυδρίνη σε 4 ευρωπαϊκές βιομηχανίες δεν έδωσε ενδείξεις ικανότητας καρκινογένεσης. Πλην όμως η στατιστική δύναμη της μελέτης αυτής ήταν χαμηλή και ως εκ τούτου δεν μπορεί να θεωρηθεί επαρκής για την εξαγωγή αναμφίβολα αρνητικής απάντησης. Έχουν διατυπωθεί αμφιβολίες ως προς την πληρότητα της καταγραφής των ατόμων που αποχώρησαν από την μελέτη, ακόμα δε η ομάδα που μελετήθηκε ήταν σχετικά μικρής ηλικίας (μέσος όρος 42 ετών) κατά την εποχή της εξέτασης [12].

Η ανάλυση των στοιχείων θνησιμότητας σε μία ομάδα 474 εργαζομένων στις Ηνωμένες Πολιτείες που ασχολούνται με την παραγωγή επιχλωρυδρίνης έδειξε 6 θανάτους από καρκίνο του πνεύμονα έναντι 4.19 που αναμένοντο. Η πλειοψηφία των υπό εξέτασιν ατόμων είχε προηγουμένως εργασθεί στην παραγωγή ισοπροπυλικής αλκοόλης [13]. Τα αποτελέσματα από μία άλλη ομάδα εργαζομένων στις ΗΠΑ έδειξαν 4 θανάτους από καρκίνο του πνεύμονα έναντι 3.09 που αναμένοντο [14]. Καμμία από τις αυξήσεις αυτές δεν είναι στατιστικά σημαντική.

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Η επιχλωρυδρίνη είναι καρκινογόνος σε επίμυες μετά από εισπνοή και από στόματος χορήγηση και προκαλεί όγκους στη θέση της αρχικής επαφής με δοσολογική σχέση.

Η επιχλωρυδρίνη προκαλεί μεταλλάξεις και βλάβες στο DNA βακτηρίων. Σε καλλιέργειες κυτάρων θηλασικών προκαλεί βλάβες στο DNA και χρωμοσωμικές ανωμαλίες και αυξάνει τις ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων. Αν και σε *in vivo* δοκιμασίες έχουν βρεθεί αλληλοσυγκρουόμενα αποτελέσματα, ίσως οφειλόμενα στην μεγάλη χημική δραστηριότητά της, έχει σταθερά παρατηρηθεί ότι η επιχλωρυδρίνη προκαλεί χρωμοσωμικές ανωμαλίες.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Λόγω της διαδεδομένης χρήσης της επιχλωρυδρίνης υπάρχει ανάγκη για περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες.

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1976) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Vol. 11. Cadmium, nickel, some epoxides, miscellaneous industrial chemicals and general considerations on volatile compounds*, Lyon, 131-139
- [2] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement 7. Overall evaluations of carcinogenicity. An updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*, Lyon, 202-203
- [3] Konishi, Y., Denda, A., Maruyama, H., Kawabata, A., Katada, H. and Higashiguchi, R. (1981) Forestomach tumours induced by an oral administration of epichlorohydrin in male Wistar rats. Proc. of the International Symposium on the Prevention of Occupational Cancer, Helsinki, 21-24/4/81. ILO Safety and Health Series No 46, Geneva, ILO.
- [4] Wester, P.W., Van der Heijden, C.A., Bisschop, A. and Van Esch, G.J. (1985) Carcinogenicity study with epichlorohydrin (CEP) by gavage in rats. *Toxicology*, **36**, 325-339
- [5] Laskin, S., Sellakumar, A.R., Kuschner, M., Nelson, N., La Mendola, S., Rusch, G.M., Katz, G.V., Dulak, N.C. and Albert, R.E. (1980) Inhalation carcinogenicity of epichlorohydrin in noninbred Sprague-Dawley rats. *J. natl Cancer Inst.*, **65**, 751-757
- [6] De Serres, F.J. and Ashby, J., (eds). (1981) Evaluation of short-term tests for carcinogens. *Progress Mutat. Res.*, **1**, Amsterdam, Elsevier, 146, 149, 154
- [7] Srám, R.J., Tomatis, L., Clemmesen, J. and Bridges, B.A. (1981) An evaluation of the genetic toxicity of epichlorohydrin. International Commission for Protection Against Environmental Mutagens and Carcinogens. *Mutat. Res.*, **87**, 299-319
- [8] Amacher, D.E. and Zelljadt, I. (1984) Mutagenic activity of some clastogenic chemicals

at the hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase locus of Chinese hamster ovary cells. *Mutat. Res.*, **136**, 137-145

- [9] Rossi, A.M., Migliore, L., Lascialfari, D., Sbrana, I., Loprieno, N., Tortoreto, M., Bidoli, F. and Pantarotto, C. (1983) Genotoxicity, metabolism and blood kinetics of epichlorohydrin in mice. *Mutat. Res.*, **118**, 213-226
- [10] Picciano, D. (1979) Cytogenetic investigation of occupational exposure to epichlorohydrin. *Mutat. Res.*, **66**, 169-173
- [11] Srám, R.J., Zudová, Z. and Kuleshov, N.P. (1980) Cytogenetic analysis of peripheral lymphocytes in workers occupationally exposed to epichlorohydrin. *Mutat. Res.*, **70**, 115-120
- [12] Tassignon, J.P., Bos, G.D., Craigen, A.A., Jacquet, B., Kueng, H.L., Lanouziere-Simon, C. and Pierre, C. (1983) Mortality in an European cohort occupationally exposed to epichlorohydrin (ECH). *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **51**, 325-336
- [13] Enterline, P. E. (1982) Importance of sequential exposure in the production of epichlorohydrin and isopropanol. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **381**, 344-349
- [14] Who International Programme on Chemical Safety (UNEP-ILO-WHO) (1984) Environmental Health Criteria 33, Epichlorohydrin. Geneva, WHO

ΔΙΒΡΩΜΟΑΙΘΑΝΙΟ

CAS No 00106-93-4

EINECS No 2034445

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το διβρωμοαιθάνιο (1,2-διβρωμοαιθυλένιο) χρησιμοποιείται στη μολυβδωμένη βενζίνη και σαν απολυμαντικό εδάφους και σπόρων [1]. Συνδέεται με τη γλουταθειόνη και δίνει ένα ιόν θειϊρανίου. Το τελευταίο οδηγεί στο σχηματισμό συμπλόκων παρουσία μακρομορίων, συμπεριλαμβανομένου και του DNA [2].

Το διβρωμοαιθάνιο εξετάστηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer, IARC) το 1977 [1] και στην ενημέρωση του 1987 [3] αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του διβρωμοαιθανίου σε πειραματόζωα. Υπάρχει ανεπαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του διβρωμοαιθανίου στον άνθρωπο. Η ουσία είναι πιθανά καρκινογόνος για τον άνθρωπο (Ομάδα 2A)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Το διβρωμοαιθάνιο χορηγήθηκε σε επίμυες με στομαχικό καθετηριασμό (επαναλαμβανόμενες μέσες ημερήσιες δόσεις 41 και 38 mg/kg βάρους για τα αρσενικά, 39 και 37 mg/kg βάρους για τα θηλυκά). Σημειώνεται ότι το χρονοδιάγραμμα χορήγησης ήταν περίπλοκο. Τα ζώα θανατώθηκαν μετά από 49 (αρσενικά) ή 61 (θηλυκά) εβδομάδες. Στα αρσενικά παρατηρήθηκαν μαλπιγιακά καρκινώματα του προστομάχου σε 45/50 στη χαμηλή δόση, 33/50 στην υψηλή δόση και κανένα στους μάρτυρες. Οι αντίστοιχοι αριθμοί για τα θηλυκά ήταν 40/50, 29/50 και 0/20. Παρατηρήθηκαν επίσης αυξημένες συχνότητες εμφάνισης αιμαγγειοσαρκωμάτων και ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων [4]. Σε μύες οι οποίοι υποβλήθηκαν σε έκθεση στην ουσία (επαναλαμβανόμενη μέση ημερήσια δόση 107 και 62 mg/kg βάρους για 53 εβδομάδες), ανιχνεύθηκαν μαλπιγιακά καρκινώματα του προστομάχου σε 45/50 στη χαμηλή δόση και 29/49 στην υψηλή δόση στα αρσενικά. Αντίστοιχα, στα θηλυκά οι αριθμοί ήσαν 46/69 και 28/50, ενώ δεν ανιχνεύ-

θηκε κανένα στους μάρτυρες. Οι συχνότητες εμφάνισης βρογχοκυελιδικών αδενωμάτων ήσαν επίσης αυξημένες στους μύες [4].

Όταν χορηγήθηκε διβρωμοαιδάνιο σε μύες στο πόσιμο νερό (μέση πρόσληψη 103 και 116 mg/kg βάρους/ημέρα στα δηλυκά και αρσενικά, αντίστοιχα), παρατηρήθηκε υψηλή συχνότητα εμφάνισης καρκινωμάτων του προστομάχου τόσο στα δηλυκά (22/29) όσο και στα αρσενικά (26/28). Επιπρόσθετα, βρέθηκαν αυξημένες συχνότητες οισοφαγικών θηλωμάτων σε τρία δηλυκά και καρκινώματα του αδενώδους στομάχου σε οκτώ αρσενικά [5].

Σε μία μελέτη εισπνοής, επίμυες και μύες εκτέθηκαν σε 10 και 40 ppm διβρωμοαιδανίου 16 ώρες/ημέρα, 5 ημέρες την εβδομάδα, επί 78-103 εβδομάδες. Στους επίμυες, η χορήγηση συσχετίστηκε με σημαντικές αυξήσεις στις συχνότητες εμφάνισης όγκων της ρινικής κοιλότητας (0/50, 39/50, 41/50 και 1/50, 34/50, 43/50 στους μάρτυρες και τις ομάδες χαμηλής και υψηλής δόσης, αρσενικά και δηλυκά ζώα, αντίστοιχα). Οι όγκοι ήσαν κυρίως καρκινώματα και αδενοκαρκινώματα. Σε μύες και των δύο φύλων οι συχνότητες εμφάνισης βρογχο-κυελιδικών καρκινωμάτων αυξήθηκαν στα εκτεθέντα ζώα (0/41, 3/48, 19/46 στα αρσενικά και 1/49, 5/49 και 37/50 στα δηλυκά για τις ομάδες μαρτύρων και ζώων χαμηλής και υψηλής δόσης, αντίστοιχα). Στους εκτεθέντες δηλυκούς μύες παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στις συχνότητες εμφάνισης αιμαγγειοσαρκωμάτων, υποδόριων ινοσαρκωμάτων και καρκινωμάτων της ρινικής κοιλότητας [6,7].

Σε μία άλλη μελέτη εισπνοής, επίμυες εκτέθηκαν σε 20 ppm διβρωμοαιδανίου (7 ώρες/ημέρα, 5 ημέρες/εβδομάδα) για 18 μήνες. Η συχνότητα εμφάνισης σπληνικών αιμαγγειοσαρκωμάτων αυξήθηκε στους αρσενικούς (10/48) και δηλυκούς (6/48) επίμυες σε σύγκριση με τους μάρτυρες (0/48) όπως επίσης αυξήθηκε και η συχνότητα εμφάνισης μεσεγγυματικών όγκων στα αρσενικά (3/48 στους μάρτυρες, 11/48 στα εκτεθέντα ζώα). Υπήρξαν επίσης αυξημένες συχνότητες εμφάνισης όγκων διαφόρων ιστολογικών τύπων, συγκεκριμένα επινεφριδιακών όγκων σε εκτεθέντα ζώα και των δύο φύλων και όγκων του μαστικού αδένου στα δηλυκά [8].

Όταν το διβρωμοαιδάνιο χορηγήθηκε με επάλειψη (τρεις φορές την εβδομάδα, 440-594 ημέρες) στο δέρμα της ράχης μυών, παρατηρήθηκαν αυξημένες συχνότητες θηλωμάτων του δέρματος και πνευμονικών αδενωμάτων [9].

3. Πληροφορίες για μεταλλαζογόνες και γονοτοξικές ιδιότητες

Το διβρωμοαιθάνιο ήταν μεταλλαζογόνο στη *Salmonella typhimurium* [10], στην *E. coli* [11], στον *Aspergillus nidulans*, στα *Saccharomyces cerevisiae* και *Neurospora crassa* [11], στην κυτταρική σειρά L5178Y από λέμφωμα μύος [12], σε κύτταρα Chinese χάμστερ [13] και στη *Drosophila melanogaster* [14]. Προκάλεσε ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων σε ανδρώπινα λεμφοκύτταρα *in vitro* [15].

Το διβρωμοαιθάνιο δεσμεύεται στο DNA των κυττάρων του ήπατος, των νεφρών και των πνευμόνων επίμυος μετά από έκθεση *in vitro* [16]: ανέστειλε τη σύνθεση του DNA και προκάλεσε μη-προγραμματισμένη σύνθεση DNA σε ανδρώπινα λεμφοκύτταρα *in vitro* [17]. Προκάλεσε μονόκλωνα και δίκλωνα ρήγματα και σταυροδεσμούς στο DNA των σπερματικών κυττάρων επίμυων *in vitro* και *in vivo* [18]. Δεσμεύτηκε στο DNA του ήπατος και των νεφρών επίμυων *in vivo* [19].

Το διβρωμοαιθάνιο προκάλεσε ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων και χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε κύτταρα μυελού των οστών αρσενικών μυών *in vivo* [20]. Σε μία μελέτη επαγωγής επικρατών θνησιγόνων μεταλλάξεων σε μύες και επίμυες [21] και σε δοκιμασία επαγωγής μικροπυρήνων σε κύτταρα μυελού των οστών αρσενικών μυών [20] τα αποτελέσματα ήταν αρνητικά.

Δεν παρατηρήθηκε αύξηση των ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων και χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε λεμφοκύτταρα εργατών που είχαν εκτεθεί σε μέση συγκέντρωση διβρωμοαιθανίου 60 ppm (8 ώρες/ημέρα για 14 ημέρες) [22] ούτε σε 60 εργάτες που είχαν εκτεθεί κατά τη διάρκεια απολύμανσης με ατμούς βρωμοαιθυλενίου καρπών παπάγιας μετά τη συγκομιδή σε μέση συγκέντρωση 88 ppm (8 ώρες/ημέρα για 5 χρόνια) [23].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Μια μελέτη της θνησιμότητας από καρκίνο σε δύο μικρές ομάδες εργατών (συνολικά 161 ατόμων) εκτεθέντων σε διβρωμοαιθάνιο, αποκάλυψε 7 θανάτους από καρκίνο ενώ αναμένοντο 5.8. Μεταξύ των εργατών οι οποίοι εργάστηκαν για 6 ή περισσότερα χρόνια, παρατηρήθηκαν 4 θάνατοι από καρκίνο (αναμένοντο 4.6), αλλά τα 4 περιστατικά αφορούσαν διαφορετικές θέσεις: 1 καρκίνο του στομάχου, 1 του παγκρέατος, 1 των πνευμόνων και 1 σάρκωμα

των δικτυωτών κυττάρων [24]. Αυτή η μελέτη είναι πολύ περιορισμένη για να αξιολογηθεί ο κίνδυνος συγκεκριμένων τύπων καρκίνου. Σε μία άλλη μελέτη, διερευνήθηκε η θνησιμότητα 2510 αρσενικών εργατών οι οποίοι εργάστηκαν σε ένα χημικό εργοστάσιο παραγωγής τετραιδυλιούχου μολύβδου (πρόσδετου καυσίμων). Το διβρωμοαιθάνιο ήταν ένα από διάφορα χημικά σε χρήση και φαίνεται ότι αποτελούσε δευτερεύον συστατικό μικτής έκθεσης. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση καρκίνου σε οποιαδήποτε θέση [25].

Μία μελέτη των πιστοποιητικών θανάτου 1114 λευκών ανδρών οι οποίοι κατά τον χρόνο του θανάτου ήσαν μέλη της American Federation of Grain Millers' Life Insurance Plan απεκάλυψε 252 θανάτους από καρκίνο σε σύγκριση με 236 (αναλογισμένος λόγος θνησιμότητας, PMP, της τάξης του 107). Υπήρξε στατιστικά σημαντικά αυξημένος κίνδυνος κακοήθων νεοπλασμάτων του λεμφικού και του αιμοποιητικού συστήματος (παρατηρήθηκαν 32, αναμένοντο 21.5, PMR 149, διάστημα 95% αξιοπιστίας 106-209). Η αύξηση αυτή προήλθε κυρίως από λεμφοσαρκώματα και δικτυοσαρκώματα (παρατηρήθηκαν 7, αναμένοντο 3.7) και από άλλα λεμφικά νεοπλασμάτα (παρατηρήθηκαν 12, αναμένοντο 6.8). Η αύξηση των κακοήθων νεοπλασμάτων του λεμφικού και αιμοποιητικού συστήματος ήταν εντοπισμένη στους εργάτες μύλων αλέσεως και σε εργάτες οι οποίοι δεν εργάζονταν σε καθορισμένη βιομηχανία [26]. Εκτός από το απολυμαντικό διβρωμοαιθάνιο, οι εργάτες των μύλων αλέσεως μπορούν να εκτεθούν και σε άλλα ζιζανιοκτόνα, σε σκόνη από τους κόκκους και το άλευρο και σε βιομηχανικούς διαλύτες.

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Το διβρωμοαιθάνιο είναι καρκινογόνο σε μύες και επίμυες μετά από έκθεση από το στόμα και μέσω εισπνοής, προκαλώντας όγκους κυρίως στη θέση της αρχικής επαφής. Το διβρωμοαιθάνιο είναι μεταλλαξογόνο σε βακτήρια. Σε κύτταρα θηλασικών σε καλλιέργεια προκαλεί μεταλλάξεις και βλάβες του DNA, και αυξάνει τις ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων. Σε δοκιμασίες in vivo είναι κλαστογονικό και προκαλεί βλάβες του DNA και αυξάνει τις ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων αλλά όχι τους μικροπυρήνες ή τις επικρατείς θνησιγόνες μεταλλάξεις.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης του διβρωμοαιθανίου στον άνθρωπο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1977) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 15. Some fumigants, the herbicides 2,4-D and 2,4,5-T, chlorinated dibenzodioxins and miscellaneous industrial chemicals*, Lyon, 195-209
- [2] Van Bladeren, P.J., Breimer, D.D., Rotteveel-Smijs, G.M.T., De Jong, R.A.W., Buijs, W., Van der Gen, A. and Mohn, G.R. (1980) The role of glutathione conjugation in the mutagenicity of 1,2-dibromoethane. *Biochem. Pharmacol.*, **29**, 2975-2982
- [3] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement 7. Overall evaluations of carcinogenicity. An updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*, Lyon, 204-205
- [4] National Cancer Institute (1978) Bioassay of 1,2-dibromoethane for possible carcinogenicity. Tech. Report Number 86, Number (NIH 78-1336) DHEW, Washington DC
- [5] Van Duuren, B.L., Seidman, I., Melchionne, S. and Kline, S.A. (1985) Carcinogenicity bioassays of bromoacetaldehyde and bromoethanol-potential metabolites of dibromoethane. *Teratog. Carcinog. Mutagenesis*, **5**, 393-403
- [6] National Toxicology Program (1982) Carcinogenesis bioassay of 1,2-dibromoethane in F344 rats and B6C3F1 mice (inhalation study). Technical Report Series No 210, NTP 8028, Washington DC
- [7] Stinson, S.F., Reznik, G. and Ward, J.M. (1981) Characteristics of proliferative lesions in the nasal cavities of mice following chronic inhalation of 1,2-dibromoethane. *Cancer Lett.*, **12**, 121-129
- [8] Wong, L.C.K., Winston, J.M., Hong, C.B. and Plotnick, H. (1982) Carcinogenicity and toxicology of 1,2-dibromoethane in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **63**, 155-165
- [9] Van Duuren, B.L., Goldschmidt, B.M., Loewengart, G., Smith, A.C., Melchionne, S., Seidman, I. and Roth, D. (1979) Carcinogenicity of halogenated olefinic and aliphatic hydrocarbons in mice. *J. Natl Cancer Inst.*, **63**, 1433-1439
- [10] Barber, E.D., Donish, W.H. and Mueller, K.R. (1981) A procedure for the quantitative measurement of the mutagenicity of volatile liquids in the *Ames Salmonella*/microsome assay. *Mutat. Res.*, **90**, 31-48
- [11] Rannug, U. (1980) Genotoxic effects of 1,2-dibromoethane and 1,2-dichloroethane. *Mutat. Res.*, **76**, 269-295
- [12] Clive, D., Johnson, K.O., Spector, J.F.S., Batxon, A.G. and Brown, M.M.M. (1979)

Validation and characterization of the L5178Y/TK + / - mouse lymphoma mutagen assay system. *Mutat. Res.*, **59**, 61-108

- [13] Tan, E.-L. and Hsie, A.W. (1981) Sensitivity of *Drosophila melanogaster* to low concentrations of gaseous mutagens. III. Dose-rate effects. *Environ. Mutagenesis*, **3**, 65-70
- [15] Tucker, J.D., Xu, J., Stewart, J. and Ong, T. (1984) Detection of sister-chromatid exchanges in human peripheral lymphocytes induced by ethylene dibromide vapour. *Mutat. Res.*, **138**, 93-98
- [16] Colacci, A., Mazzullo, M., Arfellini, G., Prodi, G. and Grilli, S. (1985) *In vitro* microsome and cytosol-mediated binding of 1,2-dichloroethane and 1,2-dibromoethane with DNA. *Cell Biol. Toxicol.*, **1**, 45-55
- [17] Perocco, P. and Prodi, G. (1981) DNA damage by haloalkanes in human lymphocytes cultured *in vitro*. *Cancer Lett.*, **13**, 213-218
- [18] Bradley, M.O. and Dysart, G. (1985) DNA single-strand breaks, double-strand breaks, and crosslinks in rat testicular germ cells. Measurements of their formation and repair by alkaline and neutral filter elution. *Cell Biol. Toxicol.*, **1**, 181-195
- [19] Inskeep, P.B., Koga, N., Cmarik, J.L. and Guengerich, F.P. (1986) Covalent binding of 1,2-dihaloalkanes to DNA and stability of the major DNA adduct, S-(2-(N7-guanyl)ethyl)glutathione. *Cancer Res.*, **46**, 2839-2844
- [20] Krishna, G., Xu, J., Nath, J., Petersen, M. and Ong, T. (1985) *In vivo* cytogenetic studies on mice exposed to ethylene dibromide. *Mutat. Res.*, **158**, 81-87
- [21] Teratomo, S., Saito, R., Aoyama, H. and Shirasu, Y. (1980) Dominant lethal mutation induced in male rats by 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP). *Mutat. Res.*, **77**, 71-78
- [22] Steenland, K., Carrano, A., Clapp, D., Ratcliffe, J., Ashworth, L. and Meinhardt, T. (1985) Cytogenetic studies in humans after short-term exposure to ethylene dibromide. *J. Occup. Med.*, **27**, 729-732
- [23] Steenland, K., Carrano, A., Ratcliffe, J., Clapp, D., Ashworth, L. and Meinhardt, T. (1986) A cytogenetic study of papaya workers exposed to ethylene dibromide. *Mutat. Res.*, **170**, 151-160
- [24] Ott, M.G., Scharnweber, H.C. and Langner, R.R. (1980) Mortality experience of 161 employees exposed to ethylene dibromide in two production units. *Br. J. Ind. Med.*, **37**, 163-168
- [25] Sweeney, M.H., Beaumont, J. J., Waxweiler, R. J. and Halperin, W. E. (1986) An investigation of mortality from cancer and other causes of death among workers employed at an East Texas chemical plant. *Arc. Environ. Health*, **41**, 23-28
- [26] Alavanja, M.C.R., Rush, G.A., Stewart, P. and Blair, A. (1987) Proportionate mortality study of workers in the grain industry. *J. Natl Cancer Inst.*, **78**, 247-252

ΑΙΘΥΛΕΝΟΞΕΙΔΙΟ

CAS No 75-21-8

EINECS No 2008499

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το αιθυλενοξειδίο χρησιμοποιείται ευρέως σαν μυκητοκτόνο και για την αποστείρωση ορισμένων τροφών και ευαίσθητων χειρουργικών οργάνων. Χρησιμοποιείται επίσης ευρέως σαν ενδιάμεσο στην παραγωγή της αιθυλενογλυκόλης (αντι-ψυκτικού παράγοντα) και στις βιομηχανίες πολυεστερικών ινών και φιλμ [1,2]. Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει αιθυλενοξειδίο [1].

Το αιθυλενοξειδίο σχηματίζει σύμπλοκα με την αιμοσφαιρίνη στον άνθρωπο, αν και η υδροξυαιθυλίωση της αιμοσφαιρίνης σε ορισμένους άλλους εργατές [3] και σε καπνιστές [4] θα μπορούσε να προκληθεί και σαν αποτέλεσμα της έκθεσης σε άλλους παράγοντες (για παράδειγμα στο αιθυλένιο). Η μεταβολική μετατροπή του αιθυλενίου σε αιθυλενοξειδίο φαίνεται να είναι η κύρια οδός που οδηγεί σε υδροξυαιθυλίωση της αιμοσφαιρίνης στους καπνιστές [4].

Το αιθυλενοξειδίο εξετάστηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer, IARC) το 1976 [5], 1985 [1] και στην ενημέρωση του 1987 [6] αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του αιθυλενοξειδίου σε πειραματόζωα. Υπάρχει περιορισμένη μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του αιθυλενοξειδίου για τον άνθρωπο. Η ουσία είναι πιθανά καρκινογόνος στον άνθρωπο (Ομάδα 2A)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Όταν αιθυλενοξειδίο διαλυμένο σε βρώσιμο λάδι χορηγήθηκε σε επίμυες με στομαχικό καθετηριασμό (30 ή 7.5 mg/kg βάρους, δύο φορές την εβδομάδα επί 79 εβδομάδες έως 3 χρόνια), 29/50 ζώα της υψηλότερης δόσης και 8/50 της χαμηλότερης δόσης ανέπτυξαν μαλπιγιακά καρκινώματα του προστομάχου [7].

Όταν επίμυες εκτέθηκαν σε 10, 33 ή 100 ppm αιθυλενοξειδίου μέσω

εισπνοής (6 ώρες/ημέρα, 5 ημέρες/εβδομάδα επί 2 χρόνια), υπήρξε μία δοσο-εξαρτώμενη αύξηση των πρωτογενών νεοπλασμάτων του εγκεφάλου στα αρσενικά, με 1/181, 1/92, 5/85, 7/87 στις ομάδες μαρτύρων, χαμηλής, μέσης και υψηλής έκθεσης αντίστοιχα. Για τα θηλυκά, οι αντίστοιχοι αρθμοί ήταν 1/188, 1/94, 3/92 και 4/80 [8]. Η συχνότητα εμφάνισης μονοπυρηνικής λευχαιμίας αυξήθηκε και στα δύο φύλα, καθώς επίσης και εκείνη του περιτοναϊκού μεσοθηλώματος στα αρσενικά [9]. Σε μία άλλη μελέτη εισπνοής, η συχνότητα εμφάνισης όγκων του εγκεφάλου, περιτοναϊκών μεσοθηλωμάτων και μονοπυρηνικών λευχαιμιών ήταν επίσης αυξημένη σε επίμυες εκτεθέντες σε 50 ή 100 ppm αιθυλενοξειδίου [10].

Σε μύες που εκτέθηκαν μέσω εισπνοής για 6 ώρες/ημέρα, 5 ημέρες/εβδομάδα σε 50 ή 100 ppm αιθυλενοξειδίου υπήρξε μία δοσο-εξαρτώμενη αύξηση των πνευμονικών αδενωμάτων ή καρκινωμάτων και αύξηση των κυσταδενωμάτων του αδένου του Harder τόσο στα αρσενικά όσο και στα θηλυκά. Στα θηλυκά υπήρξε επίσης αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αδενοκαρκινωμάτων της μήτρας, καρκινωμάτων του μαστικού αδένου καθώς και κάποια αύξηση των κακοήθων λεμφωμάτων [11].

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες και γονοτοξικές ιδιότητες

Το αιθυλενοξείδιο αλκυλιώνει τα νουκλεϊνικά οξέα *in vitro* [12]. Στην *Salmonella typhimurium* [13] και στον *Bacillus subtilis* [14] ήταν άμεσα δρών μεταλλαξογόνο και στον τελευταίο προκάλεσε βλάβες του DNA.

Ήταν μεταλλαξογόνο στον *Schizosaccharomyces pombe*, στη *Neurospora crassa* και στην *Drosophila melanogaster* [15,16,17].

Η ουσία προκάλεσε γονιδιακές μεταλλάξεις σε κύτταρα ωοθήκης από chinese χάμστερ και χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε ανθρώπινα αμνιοκύτταρα [18,19].

In vivo μελέτες έδειξαν ότι μπορεί να αλκυλιώσει το DNA του μυός [20]. Προκάλεσε ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων στον επίμυ, τον πίθηκο και ανθρώπινα λεμφοκύτταρα καθώς και μικροπυρήνες σε πολυχρωματικά ερυθροκύτταρα από μύες και επίμυες [21, 22, 23, 24, 25].

Η δοκιμασία της επικρατούς θνησιγόνου μετάλλαξης έδωσε θετικό αποτέλεσμα σε μύες και επίμυες [26,27], όπως επίσης ήταν θετική και δοκιμασία

κληρονομήσιμης μετατόπισης σε μύες [26]. Η δοκιμασία μεταλλαζογένεσης ειδικής θέσης σε μύες ήταν αρνητική [28].

Υπάρχει σειρά μελετών σε μικρές ομάδες εργατών όπου αναφέρθηκαν αυξήσεις στις συχνότητες χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε περιφερικά λεμφοκύτταρα μετά από έκθεση σε αιθυλενοξειδίο [1, 29]. Δύο πρόσφατες μελέτες σε μεγαλύτερες ομάδες εκτεθείσες σε αιθυλενοξειδίο κατά τη διάρκεια διαδικασιών αποστείρωσης έχουν επεκτείνει τις παρατηρήσεις αυτές, δίνοντας ιδιαίτερη προσοχή σε ενδεχόμενους συγχυτικούς παράγοντες όπως το κάπνισμα, η λήψη φαρμάκων και η διαγνωστική έκθεση σε ακτίνες Χ [29, 39]. Στην πρώτη [29] μελετήθηκε μιά ομάδα 28 εκτεθέντων ατόμων (20 μάρτυρες). Τα κατά οκτώχρο σταθμισμένα μέσα επίπεδα έκθεσης δεν υπερβαίνουν το 1 ppm κατά τη διάρκεια των 2.5 ετών τα οποία προηγήθηκαν της μελέτης. Τα επίπεδα έκθεσης πιθανά να ήταν υψηλότερα σε 13 περιπτώσεις πριν από αυτή την περίοδο. Σ' αυτά τα χαμηλά επίπεδα έκθεσης βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερες συχνότητες χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος και υπήρξαν επίσης αυξήσεις στις συχνότητες μικροπυρήνων στα ερυθροποιητικά κύτταρα του μυελού των οστών. Δεν βρέθηκαν σημαντικές αλλαγές στις συχνότητες των ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων ή των μικροπυρήνων σε λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος. Μιά ενδιαφέρουσα παρατήρηση ήταν ότι υπήρξε σημαντική αύξηση στη συχνότητα μικροπυρήνων σε λεμφοκύτταρα και ερυθροβλάστες καπνιστών. Δεν βρέθηκε καμιά άλλη σημαντική επίπτωση σε καπνιστές [29].

Η δεύτερη μελέτη εξέτασε περιφερικά λεμφοκύτταρα από δείγματα αίματος εργατών εκτεθέντων σε αιθυλενοξειδίο σε 8 νοσοκομεία. Βρέθηκαν δύο επίπεδα έκθεσης, 10.7 + 4.9 ppm (19 εργάτες) και 0.35 + 0.12 ppm (22 εργάτες), και τα δύο εκπεφρασμένα σαν μέσες, χρονικά σταθμισμένες συγκεντρώσεις για εργάσιμη ημέρα των 8 ωρών. Βρέθηκε μιά άκρως σημαντική αύξηση στις μέσες συχνότητες ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων στις ομάδες οι οποίες εκτέθηκαν σε υψηλές δόσεις σε σύγκριση με τους αντίστοιχους μάρτυρες. Οι ομάδες χαμηλότερης έκθεσης εμφάνισαν χαμηλότερη (αλλά σημαντική) αύξηση στις ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων. Οι συνολικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες ήσαν επίσης σημαντικά αυξημένες και στις δύο ομάδες. Παρ' όλα αυτά, οι ανωμαλίες χρωματίδων ήσαν αυξημένες μόνο στην ομάδα των υψηλότερων επιπέδων έκθεσης. Οι αυξημένες κυτταρογενετικές βλάβες (συχνότητα τόσο των ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων όσο και των χρωμοσωμικών ανωμαλιών) παρέμειναν σε κάποιους εργάτες 12-18 μήνες αφού είχε μειωθεί η διακοπή ή έκθεση. Επίσης μελετήθηκε πιθανή σύγχυση των επιπτώσεων αυτών από το κάπνισμα [30].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Η θνησιμότητα από καρκίνο και η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου μελετήθηκαν σε τρεις ομάδες εκτεθέντων σε αιθυλενοξειδίο εργατών στη Σουηδία. Οι ομάδες συγκροτήθηκαν από εργάτες οι οποίοι θεωρήθηκε ότι είχαν υποστεί συνεχή έκθεση κατά τη διάρκεια της εργάσιμης ημέρας καθώς και από άλλους (όπως εργάτες συντήρησης ή χειρισμού αποστειρωμένων υλικών) για τους οποίους η έκθεση εκρίθηκε ως διακεκομμένη. Μεταξύ των 733 εργατών οι οποίοι εσυμπεριλαμβάνοντο σαυτές τις τρεις ομάδες παρατηρήθηκαν συνολικά 49 θάνατοι ενώ αναμένοντο 42.2. Παρατηρήθηκαν 8 περιστατικά λευχαιμίας ενώ με βάση τους εθνικούς πίνακες για τη Σουηδία αναμένοντο 0.83. Εμφανίσθηκε αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του στομάχου μεταξύ των εργατών της μίας ομάδας, με 5 παρατηρηθέντα περιστατικά έναντι 0.6 αναμενομένων [31, 32, 33].

Σε μία μελέτη ομάδας 767 εργατών μονάδας παραγωγής αιθυλενίου στις ΗΠΑ οι οποίοι είχαν εργαστεί για τουλάχιστον 5 χρόνια, παρατηρήθηκαν 46 θάνατοι έναντι 80 αναμενομένων. Δεν παρατηρήθηκε κανένας θάνατος από λευχαιμία ενώ αναμένοντο 0.70. Αυτή η μελέτη συμπεριελάμβανε άτομα με μόνο πιθανή έκθεση σε αιθυλενοξειδίο και η χαμηλή γενική θνησιμότητα δείχνει ότι η μελέτη καλύπτει μία επιλεγμένη ομάδα ατόμων [34].

Μία μελέτη σ' ένα εργοστάσιο στην Ομοσπονδιακή Δημοκρατία της Γερμανίας 602 εργατών οι οποίοι είχαν απασχοληθεί για τουλάχιστον 6 μήνες στην παραγωγή και επεξεργασία αιθυλενοξειδίου και προπυλενοξειδίου αποκάλυψε 56 θανάτους σε σύγκριση με 76.6 αναμενόμενους. Παρατηρήθηκαν τέσσερις θάνατοι από καρκίνο του στομάχου ενώ αναμένοντο 2.7, και 2 θάνατοι από όγκους του αιμοποιητικού και λεμφικού ιστού ενώ αναμένοντο 1.2 [35].

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Το αιθυλενοξειδίο είναι καρκινογόνο σε μύες μετά από εισπνοή και σε επίμυες μετά από εισπνοή και έκθεση από το στόμα, προκαλώντας κακοήδεις όγκους σε διάφορες θέσεις.

Το αιθυλενοξειδίο είναι μεταλλαζογόνο σε δοκιμασίες *in vitro*. Προκαλεί βλάβες στο DNA σε *in vitro* και *in vivo* δοκιμασίες.

Μιά δοκιμασία κληρονομίσιμης μετατόπισης σε μύες ήταν θετική αλλά μία δοκιμασία μεταλλαζογένεσης ειδικού γενετικού τόπου σε μύες απέβη αρνητική.

Επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ότι εργάτες εκτεθέντες σε αιθυλενοξειδίο εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα λευχαιμίας και καρκίνου του στομάχου. Το αιθυλενοξειδίο επάγει κυτταρογενετικές βλάβες σε περιφερικά λεμφοκύτταρα και αυξάνει τη συχνότητα μικροπυρήνων σε ερυθροκύτταρα εκτεθέντων εργατών.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Με δεδομένη την ευρεία χρήση αυτής της ουσίας, επιβάλλεται να ενθαρρυνθούν περαιτέρω επιδημιολογικές μελέτες.

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1985) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 36. Allyl compounds, aldehydes, epoxides and peroxides*, Lyon, 189-226
- [2] Hemminki, K., Mutanen, P., Saloniemi, I., Niemi, M-L. and Vainio, H. (1982) Spontaneous abortions in hospital staff engaged in sterilising instruments with chemical agents. *Br. Med. J.*, **285**, 1461-1463
- [3] Farmer, P.B., Bailey, E., Gorf, S.M., Toernqvist, M., Osterman-Golkar, S., Kautiainen, A. and Lewis-Enright, D.P. (1986) Monitoring human exposure to ethylene oxide by determination of haemoglobin adducts using gas chromatography-mass spectrometry. *Carcinogenesis*, **7**, 637-640
- [4] Toernqvist, M., Osterman-Golkar, S., Kautiainen, A., Jensen, S., Farmer, P.B. and Ehrenberger, L. (1986) Tissue doses of ethylene oxide in cigarette smokers determined from adduct levels of hemoglobin. *Carcinogenesis*, **7**, 1519-1521
- [5] IARC (1976) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 11. Cadmium, nickel, some epoxides, miscellaneous industrial chemicals and general considerations on volatile anaesthetics*, Lyon, 157-167
- [6] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement 7. Overall evaluations of carcinogenicity. An updating of IARC Monographs Vol. 1 to 42*, Lyon, 205-207
- [7] Dunkelberg, H. (1982) Carcinogenicity of ethylene oxide and 1,2-propylene oxide upon intragastric administration to rats. *Br. J. Cancer*, **46**, 924-933

- [8] Garman, R.H., Snellings, W.M. and Maronpot, R.R. (1986) Frequency, size and location of brain tumours in F-344 rats chronically exposed to ethylene oxide. *Food Chem. Toxicol.*, **24**, 145-153
- [9] Snellings, E.M., Weil, C.S. and Maronpot, R.R. (1984) A two-year inhalation study of the carcinogenic potential of ethylene oxide in Fischer 344 Rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **75**, 105-117
- [10] Lynch, D.W., Lewis T.R., Moorman, W.J., Burg, J.R., Groth, D.H., Khan, A., Ackerman, L.J. and Cockrell, B.Y. (1984) Carcinogenic and toxicologic effects of inhaled ethylene oxide and propylene oxide in F 344 Rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **76**, 69-84
- [11] National Toxicology Program (1987) Toxicology and carcinogenesis studies of ethylene oxide (CAS no 75-21-8) in B6C3F1 mice (inhalation studies). (NTP TR 326; NIH Publ. No. 88-2582), Research Triangle Park, NC
- [12] Brookes, P. and Lawley, P.D. (1961) The alkylation of guanosine and guanylic acid. *J. Chem. Soc.*, 3923-3928
- [13] Pfeiffer, E.H. and Dunkelberg, H. (1980) Mutagenicity of ethylene oxide and propylene oxide and of the glycols and halohydrins formed from them during the fumigation of foodstuffs. *Food Cosmet. Toxicol.*, **18**, 115-118
- [14] Tanooka, H. (1979) Application of *Bacillus subtilis* spores in the detection of gas mutagens: a case of ethylene oxide. *Mutat. Res.*, **64**, 433-435
- [15] Migliore, L. Rossi, A.M. and Loprieno, N. (1982) Mutagenic action of structurally related alkene oxides on *Schizosaccharomyces pombe*. The influence *in vitro* of mouse-liver metabolizing system. *Mutat. Res.*, **102**, 425-437
- [16] Kolmark, H.G. and Kilbey, B.J. (1968) Kinetic studies of mutation induction by epoxides in *Neurospora crassa*. *Molec. Gen. Genet.*, **101**, 89-98
- [17] Nakao, Y. and Auerbach, C. (1961) Test of a possible correlation between cross linking and chromosome breaking abilities of chemical mutagens. *Z. Vererb.*, **92**, 457-461
- [18] Zamora, P.O. Benson, J.M., Li, A.P. and Brooks, A.L. (1983) Evaluation of an exposure system using cells grown on collagen gels for detecting highly volatile mutagens in the CHO/HGPRT mutation assay. *Environ. Mutagenesis*, **5**, 795-801
- [19] Poirier, V. and Papadopoulo, D. (1982) Chromosomal aberrations induced by ethylene oxide in a human amniotic cell line *in vitro*. *Mutat. Res.*, **104**, 255-260
- [20] Segerbaeck, D. (1983) Alkylation of DNA and hemoglobin in the mouse following exposure to ethene and ethene oxide. *Chem.-Biol. Interactions*, **45**, 139-151
- [21] Kligerman, A.D., Erexson, G.L., Phelps, M.E. and Wilmer, J.L. (1983) Sister-chromatid

exchange induction in peripheral blood lymphocytes of rats exposed to ethylene oxide by inhalation. *Mutat. Res.*, **120**, 37-44

- [22] Lynch, D.W., Lewis, T.R., Moorman, W.J., Burg, J.R., Gulati, D.K., Kaur, P. and Sabharwal, P.S. (1984) Sister-chromatid exchanges and chromosome aberrations in lymphocytes from monkeys exposed to ethylene oxide and propylene oxide by inhalation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **76**, 85-95
- [23] Sarto, F., Clonfero, E., Bartolucci, G.B., Franceschi, C., Chiricolo, M. and Levis, A.G. (1987) Sister chromatid exchanges and DNA repair capability in sanitary workers exposed to ethylene oxide. Evaluation of the soe-effect relationship. *Am. J. Ind. Med.*, **12**, 625-637
- [24] Janssen, D. and Ramel, C. (1980) The micronucleus test as part of a short-term mutagenicity test program for the prediction of carcinogenicity evaluated by 143 agents tested. *Mutat. Res.*, **75**, 191-202
- [25] Appelgrn, L.E., Eneroth, G., Grant, C., Landstroem, L.E. and Tenghagen, K. (1978) Testing of ethylene oxide for mutagenicity using the micronucleus test in mice and rats. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **43**, 69-71
- [26] Generoso, W.M., Cain, K.T., Krishna, M., Sheu, C.W. and Gryder, R.M. (1980) Heritable translocation and dominant-lethal mutation induction with ethylene oxide in mice. *Mutat. Res.*, **73**, 133-142
- [27] Embree, J.W., Lyon, J.P. and Hine, C.H. (1977) The mutagenic potential of ethylene oxide using the dominant-lethal assay in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **40**, 261-267
- [28] Russell, L.B., Cumming, R.B. and Hunsicker, P.R. (1984) Specific-locus mutation rates in the mouse following inhalation of ethylene oxide, and application of the results to estimation of human genetic risk. *Mutat. Res.*, **129**, 381-388
- [29] Hoegstedt, B., Gullberg, B., Hedner, K., Kolnig, A-M., Mitelman, F., Skefving, S. and Widegren, B. (1983) Chromosome aberrations and micronuclei in bone marrow cells and peripheral blood lymphocytes in humans exposed to ethylene oxide. *Hereditas*, **98**, 105-113
- [30] Sarto, F., Cominato, I., Pinton, A.M., Brovedani, P.G., Faccioli, C.M., Bianchi, V. and Lewis, A.G. (1984) Cytogenetic damage in workers exposed to ethylene oxide. *Mutat. Res.*, **138**, 185-195
- [31] Hoegstedt, C., Aringer, L. and Gustavsson, A. (1986) Epidemiologic support for ethylene oxide as a cancer-causing agent. *J.Am.Med. Assoc.*, **255**, 1575-1578
- [32] Divine, B.J. and Amanollahi, K.S. (1986) Ethylene oxide and cancer. *J.Am.Med. Assoc.*, **256**, 1726-1727
- [33] Hoegstedt, C. (1986) Ethylene oxide and cancer. *J. Am. Med. Assoc.*, **256**, 1727

- [34] Morgan, R.W., Claxton, K.W., Divine, B.J., Kaplan, S.D. and Harris, V.B. (1981) Mortality among ethylene oxide workers. *J. Occup. Med.*, **23**, 767-770
- [35] Thiess, A. M., Frentzel-Beyme, R., Link, R. and Stocker, W. G. (1982) Mortality study on employees exposed to alkylene oxides (ethylene oxide/propylene oxide) and their derivatives. *Occupational Safety and Health series No. 46 International Labour Organization*, Geneva, 249-259

ΕΞΑΜΕΘΥΛΟΦΩΣΦΟΡΙΚΟ ΤΡΙΑΜΙΔΙΟ

CAS No 06080-31-9

EINECS No 2116538

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το εξαμεθυλαιφωσφορικό τριαμίδιο (εξαμεθυλοφωσφοραμίδιο) χρησιμοποιείται σαν διαλύτης πολυμερών, σαν επιλεκτικός διαλύτης αερίων, σαν καταλύτης πολυμερισμού και σαν σταθεροποιητής έναντι της θερμικής διάσπασης του πολυστυρολίου.

Το εξαμεθυλοφωσφορικό τριαμίδιο εξετάστηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer, IARC) το 1977 [1], 1985 [1] και στην ενημέρωση του 1987 αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του εξαμεθυλοφωσφορικού τριαμιδίου σε ζώα. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την ικανότητα καρκινογένεσης του εξαμεθυλοφωσφορικού τριαμιδίου για τον άνθρωπο. Η ουσία αυτή είναι ενδεχόμενα καρκινογόνος στον άνθρωπο (Ομάδα 2B)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Μια μελέτη της ικανότητας καρκινογένεσης του εξαμεθυλοφωσφορικού τριαμιδίου μετά από χορήγηση από το στόμα δεν ανέφερε σημαντική αύξηση των όγκων. Ωστόσο η μελέτη αυτή θεωρήθηκε ανεπαρκής για να δεμελιώσει την απουσία επίδρασης [1]. Σε μία εκτεταμένη μελέτη η οποία αφορούσε σχεδόν 2000 επίμυες, ομάδες 120 αρσενικών και 120 θηλυκών επίμυων εκτέθηκαν σε 0, 50 400 ή 4000 ppb (0, 0.66, 2.93 ή 29.3 mg/m³) της ουσίας σε θαλάμους έκθεσης για 9-24 μήνες. Άλλες ομάδες 100 αρσενικών και 100 θηλυκών εκτέθηκαν σε 0, 10, 50 ppb για 6-13 μήνες. Η έκθεση ήταν διάρκειας 6 ωρών την ημέρα, επί 5 ημέρες/εβδομάδα. Όγκοι της ρινός (μαλπιγιακά θηλώματα, επιδερμοειδή καρκινώματα, μαλπιγιακά αδενοκαρκινώματα, αδενοσαρκώματα, καρκινώματα των μεταβατικών κυττάρων και μη διαφοροποιημένα καρκινώματα, μικτοί όγκοι) εμφανίστηκαν στο 83% των ζώων τα οποία είχαν εκτεθεί σε 4000 ppb για 9 μήνες, 82% των εκτεθέντων σε 400 ppb για 10 μήνες ζώων, 19% των εκτεθέντων σε 100 ppb για 6 μήνες ζώων, 56% των εκτεθέντων σε 100 ppb για 13 μήνες

ζώων, 15.7% των εκτεθέντων σε 50 ppb για 12 μήνες ζώων και 25.7% των εκτεθέντων σε 50 ppb για 24 μήνες ζώων. Δεν εμφανίσθηκε κανένας τέτοιος όγκος σε ζώα των ομάδων οι οποίες είχαν εκτεθεί σε 0 και 10 ppb [3].

3. Πληροφορίες για μεταλλαζογόνες και γονοτοξικές ιδιότητες

Το εξαμεθυλοφωσφορικό τριαμίδιο ήταν ένα από 42 χημικά που μελετήθηκαν στη Διεθνή Συνεργατική Μελέτη για την Αξιολόγηση των Σύντομων Δοκιμασιών για Καρκινογόνα [4]. Ήταν επίσης ένα από 10 χημικά στην επακόλουθη συνεργατική μελέτη *in vitro* δοκιμασιών του Διεθνούς Προγράμματος για την Ασφάλεια των Χημικών Ουσιών [5]. Στην πρώτη μελέτη, τα αποτελέσματα από 63 εργαστήρια και πάνω από 20 διαφορετικά συστήματα δοκιμασιών επιβεβαίωσαν ότι το εξαμεθυλοφωσφορικό τριαμίδιο είναι αρνητικό στις συνήθεις δοκιμασίες στην *Salmonella typhimurium* και σε άλλα βακτηριακά συστήματα. Ήταν ωστόσο θετικό σε ένα σημαντικό ποσοστό ευκαρυωτικών δοκιμασιών, συνήθως με την προσθήκη συστήματος μεταβολικής ενεργοποίησης. Ήταν θετικό σε τρεις *in vivo* δοκιμασίες - στην *Drosophila melanogaster* (3 εργαστήρια), μικροπυρήνες (3 εργαστήρια) και την δοκιμασία ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων (1 εργαστήριο).

Η δεύτερη μελέτη επιβεβαίωσε ότι το εξαμεθυλοφωσφορικό τριαμίδιο είναι ανανεργό στις συνήθεις δοκιμασίες σε *Salmonella typhimurium* και, αν και ήταν θετικό σε πολλά συστήματα *in vitro* δοκιμασιών, κάποια εργαστήρια ανέφεραν αρνητικά αποτελέσματα. Έτσι αναφέρθηκε ως θετικό στα ακόλουθα συστήματα δοκιμασίας και στις δύο μελέτες: μη-προγραμματισμένη σύνδεσης DNA, χρωμοσωμικών ανωμαλιών, ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων, γονιδιακών μεταλλάξεων σε κύτταρα δηλαστικών σε καλλιέργεια και κυτταρικού μετασχηματισμού.

Το γενικό συμπέρασμα από όλες αυτές τις εκτεταμένες έρευνες ήταν ότι το εξαμεθυλοφωσφορικό τριαμίδιο είναι δύσκολο να ενεργοποιηθεί σε ηλεκτρονιόφιλα είδη *in vitro*, και ότι τα προβλήματα που ανέκυψαν με τις βακτηριακές δοκιμές οφείλοντο πιθανά σε αδυναμία του βακτηριακού μεταβολικού συστήματος και των ενζυμικών συστημάτων του μίγματος S9 να παρέχουν τα απαραίτητα ένζυμα ενεργοποίησης. Η κατάσταση αυτή μπορεί να ανατραπεί, τουλάχιστον εν μέρει, σε κάποια συστήματα ευκαρυωτικών δοκιμασιών. Έτσι, για τον έλεγχο πιθανών καρκινογόνων του τύπου του εξαμεθυλοφωσφορικού τριαμιδίου, συστήματα δοκιμασίας σε ολόκληρα ζώα θα ήταν πλέον κατάλληλα. Επί πλέον, σε δύο πιο πρόσφατες έρευνες

έχουν μελετηθεί σε μεγαλύτερο βάθος οι μεταλλαζογόνες και γονοτοξικές επιδράσεις του εξαμεδυλοφωσφορικού τριαμιδίου σε *in vivo* συστήματα, το ένα στην *Drosophila melanogaster* [6] και το άλλο σε μιά δοκιμασία μικροπυρήνων στον μυ [7]. Έχει επίσης αναφερθεί ως θετικό στη δοκιμασία επικρατούς θνησιγόνου μετάλλαξης στον μυ [8]

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Σε μιά ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν βρέθηκε καμιά σχετική αναφορά. Το 1987 οι ομάδες εργασίας της IARC δεν διέδεται επιδημιολογικά δεδομένα. Αναφέρθηκε μιά επιδημιολογική μελέτη του εξαμεδυλοφωσφορικού τριαμιδίου η οποία βρισκόταν εν εξελίξει το 1980 [9].

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Το εξαμεδυλοφωσφορικό τριαμίδιο είναι καρκινογόνο σε επίμυες μετά από έκθεση με εισπνοή, προκαλώντας κακοήθεις όγκους της ρινικής κοιλότητας με δόσο-εξαρτώμενη σχέση.

Το εξαμεδυλοφωσφορικό τριαμίδιο δεν είναι γενικά δραστικό σε συνήδεις δοκιμασίες πρόκλησης βλαβών στο DNA ή μεταλλάξεων σε βακτήρια. Σε κύτταρα θηλαστικών σε καλλιέργεια, προκαλεί βλάβες στο DNA, είναι μεταλλαζογόνο, κλαστογονικό, προκαλεί ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων και επάγει κυτταρικό μετασχηματισμό. Σε *in vivo* συστήματα ελέγχου, προκαλεί αύξηση των μικροπυρήνων, ενώ μιά δοκιμασία επικρατούς θνησιγόνου μετάλλαξης στον μύ ήταν θετική. Δεν υπάρχουν επιδημιολογικά στοιχεία για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης του εξαμεδυλοφωσφορικού τριαμιδίου στον άνθρωπο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Υπάρχει ανάγκη για πληροφορίες σχετικά με τις επιπτώσεις της έκθεσης του ανθρώπου σε εξαμεδυλοφωσφορικό τριαμίδιο και οι υπεύθυνοι της μελέτης η οποία αναφέρθηκε ως εν εξελίξει το 1980 θα έπρεπε να ενδιαφερθούν να ανακοινώσουν τα πιο πρόσφατα ευρήματά τους.

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1977) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Vol. 15. Some fumigants, the herbicides, 2,4-D and 2,4,5-T, chlorinated dibenzodioxins and miscellaneous industrial chemicals.* Lyon, 211-222
- [2] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement 7. Overall evaluations of Carcinogenicity. An updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42.* Lyon, 64
- [3] Lee, K.P. and Trochimowicz, H.J. (1982) Induction of nasal tumours in rats exposed to hexamethylphosphoramide by inhalation. *J. Natl Cancer Inst.*, **68**, 157-171
- [4] De Serres, F.J. and Ashby, J. (eds). (1981) Evaluation of Short-term Tests for Carcinogens. Report of the International Collaborative Program. *Progr. Mutat. Res.*, **1**, New-York, Elsevier, 118-120 and 157
- [5] Ashby, J., de Serres, F.J., Draper, M., Ishidate, M., Jr, Margolin, B.M., Matter, B.E. and Shelby, M.D. (eds). (1985) Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Programme on Chemical Safety's collaborative study on *in vitro* assays. *Progr. Mutat. Res.*, **5**, New-York, Elsevier, 5-8, 150-153, 171-172
- [6] Vogel, E.W., Van Zeeland, A.A., Raaymakers-Jansen Verplanke, C.A. and Zijlstra, J.A. (1985) Analysis of hexamethylphosphoramide (HMPA) — induced genetic alterations in relation to DNA damage and DNA repair in *Drosophila melanogaster*, *Mutat. Res.*, **150**, 241-260
- [7] Styles, J.A., Richardson, C.R. and Burlinson, B. (1983) A comparison of the incidence of micronuclei in blood and bone marrow in 3 strains of mouse dosed with cyclophosphamide or hexamethylphosphoramide (HMPA). *Mutat. Res.*, **122**, 143-147
- [8] Srám, R.J., Benes, V. and Zudová, Z. (1970) Induction of dominant lethals in mice by TEPA and HEMPA. *Folia Biol. (Prague)*, **16**, 407-415
- [9] Karstadt, M., Boda, R. and Selikoff, I.J. (1981) A survey of availability of epidemiological data on humans exposed to animal carcinogens. In: Banbury Report 9, Quantification of Occupation Cancer. Cold Spring Harbor Laboratory, NY

ΧΡΩΜΙΚΟΣ ΜΟΛΥΒΔΟΣ

CAS No 07758-97-6

EINECS No 2318460

1. Εισαγωγικά σχόλια

Ο χρωμικός μόλυβδος (κίτρινο του χρωμίου) χρησιμοποιείται για την παραγωγή χρωμάτων και βαφών και σαν συστατικό της εκτυπωτικής μελάνης. Τα κίτρινα του χρωμίου (τα οποία περιέχουν 52-98% χρωμικό μόλυβδο) είναι οι πιο κοινές ανόργανες χρωστικές. Είναι πρακτικά αδιάλυτος στο νερό και αντιδρά με τα περισσότερα οξέα και αλκάλια, όχι όμως με το οξικό οξύ ή την αμμωνία.

Κλειδί για την κατανόηση των τοξικολογικών ιδιοτήτων του χρωμίου στις διάφορες καταστάσεις του αποτελεί η διαπίστωση ότι είναι μέλος της ομάδας των στοιχείων μεταπτώσεως της τέταρτης περιόδου του περιοδικού πίνακα. Στην περίοδο αυτή, μετά το χρώμιο (με ατομικό αριθμό 24) βρίσκεται το μαγγάνιο (25), ο σίδηρος (26), το κοβάλτιο (27), το νικέλιο (28), ο χαλκός (29) και ο μευδάργυρος (30), μία ομάδα που περιλαμβάνει 5 καλά χαρακτηρισμένα, απαραίτητα για τη ζωή στοιχεία και 2 (το χρώμιο και το νικέλιο) που συνήθως συνδέονται με την τοξικότητα, μολονότι έχει αποδειχθεί ότι περίσσεια οιοδήποτε από τα προαναφερθέντα στοιχεία μπορεί να αποδειχθεί τοξική. Οι χημικές ιδιότητες της ομάδας αυτής των στοιχείων σχετίζονται με τη δομή των εξωτερικών ηλεκτρονικών στοιβάδων, μέσω των οποίων μπορούν εύκολα να δημιουργήσουν ενώσεις συναρμογής με μία μεγάλη ποικιλία οργανικών ενώσεων. Επιπρόσθετα, σε πολλές περιπτώσεις αυτά τα στοιχεία μεταπτώσεως μπορούν να υποκαθιστούν το ένα το άλλο. Μια άλλη σημαντική ιδιότητά τους αφορά την η ικανότητα να υφίστανται σε διάφορες οξειδωτικές καταστάσεις. Ένα ακόμα σημείο που πρέπει να αναφερθεί είναι ότι, επειδή προφανώς τα μέταλλα δεν μπορούν να μεταβολισθούν προς άλλα παράγωγα, όπως συμβαίνει με τις οργανικές ενώσεις, η αποβολή ή η δέσμευση τους μπορεί να παρουσιάσουν ειδικά προβλήματα.

Σε ό,τι αφορά το χρώμιο, οι πιο σημαντικές οξειδωτικές του καταστάσεις είναι το τρισθενές κατιόν χρωμίου (Cr^{3+}) και το εξασθενές χρώμιο, ειδικότερα υπό τη μορφή του δισθενούς χρωμικού οξυανιόντος (CrO_4^{2-}). Το τρισθενές ιόν του χρωμίου (Cr^{3+}) δεν μπορεί εύκολα να διαπεράσει τις κυτταρικές μεμβράνες, ενώ αντίθετα το χρωμικό ιόν μπορεί να το κάνει

χρησιμοποιώντας το σύστημα ενεργής μεταφοράς για τα δειϊκά ή ίσως τα φωσφορικά ιόντα καθώς και με παθητική διάχυση. Όταν το χρωμικό οξυανιόν βρεθεί μέσα στο κύτταρο, ανάγεται εύκολα στο τρισθενές Cr^{3+} από το ενζυμικό σύστημα του κυττοχρώματος P-450, που εδώ λειτουργεί σαν αναγωγάση παρά σαν σύστημα μονοοξυγενάσης όπως στην περίπτωση του μεταβολισμού των εξωγενών ουσιών. Αφού σχηματισθεί το ιόν Cr^{3+} και παγιδευθεί πλέον μέσα στα κύτταρα, αντιδρά με πολλά ενδοκυτταρικά συστατικά, ιδίως ενζυμικά συστήματα όπως αυτά που συμμετέχουν στο μεταβολισμό των φωσφορικών και των δειϊκών, τα συστήματα πολυμερισμού που συμμετέχουν στην αντιγραφή και τη μεταγραφή του DNA καθώς και με το DNA αυτό καθεαυτό. Μολονότι το τρισθενές ιόν του χρωμίου δεν μπορεί να διαπεράσει εύκολα τις κυτταρικές μεμβράνες, μπορεί εντούτοις να απορροφηθεί από το έντερο επειδή παρουσιάζει συγγένεια με την πρωτεϊνη μεταφοράς του σιδήρου, την τρανσφερίνη, και, μετά από απορρόφηση, μπορεί να βρεθεί ειδικά συνδεδεμένο στην τρανσφερίνη του ορού.

Στην παραπάνω συζήτηση η προσοχή εστιάσθηκε στο κατάλοιπο του χρωμίου σαν συστατικού των ενώσεων χρωμίου. Θα πρέπει όμως να υπενθυμισθεί ότι σε διαφορετικές ενώσεις του χρωμίου οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συνδεδεμένων ανιόντων και κατιόντων επηρεάζουν την δυναμική της αλληλεπίδρασης του χρωμίου με το κύτταρο. Επιπρόσθετα, υπάρχει το πρόβλημα του βαθμού διαθεσιμότητας του ιόντος για τους κυτταρικούς στόχους, πράγμα που εξαρτάται από τις φυσικές ιδιότητες της κάθε ουσίας, (για παράδειγμα τη διαλυτότητά της) καθώς επίσης και την οδό της εισόδου της στον οργανισμό. Επομένως είναι πάντοτε απαραίτητο να μελετάται κάθε ένωση του χρωμίου σαν μία ξεχωριστή οντότητα, μολονότι πιστεύεται ότι το χρώμιο είναι το ύποπτο στοιχείο. Η χημεία, η βιοχημεία και ο μεταβολισμός του χρωμίου (και άλλων μετάλλων) έχουν ανασκοπηθεί [1, 2].

Ο χρωμικός μόλυβδος εξετάστηκε, αλλά αυτός καθεαυτός δεν αξιολογήθηκε, από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας (International Agency for Research on Cancer - IARC). Το χρώμιο και οι ενώσεις του χρωμίου εξετάστηκαν το 1973 [3], το 1980 [4] και επανεξετάστηκαν το 1981 [5]. Στην ενημέρωση του 1987 οι ενώσεις του εξασθενούς χρωμίου αξιολογήθηκαν ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης των ενώσεων του εξασθενούς χρωμίου σε πειραματόζωα. Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης των ενώσεων του εξασθενούς χρωμίου στον άνθρωπο. Οι ενώσεις του εξασθενούς χρωμίου είναι καρκινογόνες για τον άνθρωπο (Ομάδα 1). Η αξιολόγηση αυτή ισχύει για την ομάδα σαν σύνολο και όχι απαραίτητα για όλες τις επιμέρους ενώσεις που περιλαμβάνονται στην ομάδα».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Μετά από μοναδιαίες, υποδόριες ενέσεις χρωμικού μολύβδου, προκλήθηκαν τοπικά σαρκώματα σε 26/10 επίμυες [6], καθώς και σε 31/47 επίμυες οι οποίοι έλαβαν επαναλαμβανόμενες ενδομυϊκές ενέσεις χρωμικού μολύβδου [7]. Επιπρόσθετα, σαυτή την μελέτη 3/47 επίμυες ανέπτυξαν νεφρικά καρκινώματα σε σύγκριση με 0/22 στους μάρτυρες. Οι ίδιοι συγγραφείς [7] ανέφεραν ότι η ενδομυϊκή ένεση χρωμικού μολύβδου σε μύες έδωσε αρνητικά αποτελέσματα.

Επτά ομάδες 100 αρσενικών και θηλυκών επίμυων έλαβαν ενδοβρογχικές εμφυτεύσεις δισκίων χοληστερόλης τα οποία περιείχαν χρωμικό μόλυβδο από επτά διαφορετικές πηγές και παρακολογήθηκαν για 2 χρόνια. Παρατηρήθηκαν βρογχικά καρκινώματα μόνο σε 4/700 ζώα (δηλ. όχι περισσότερα του ενός ανά ομάδα), σε σύγκριση με 0/100 μάρτυρες [8].

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες και γονοτοξικές ιδιότητες

Ο χρωμικός μόλυβδος ήταν μεταλλαξογόνος στη *Salmonella typhimurium* και στην *E. coli* (δοκιμασία διακύμανσης για μεταλλάξεις επαναφοράς - reversion fluctuation test) [2]. Ήταν θετικός στην δοκιμασία μιτωτικού ανασυνδυασμού στον *Saccharomyces cerevisiae* [9]. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι το χρωμικό ιόν και όχι το ιόν του μολύβδου ήταν υπεύθυνο για τις μεταλλαξογόνες επιδράσεις του χρωμικού μολύβδου. Ο χρωμικός μόλυβδος προκάλεσε χρωμοσωμικές ανωμαλίες και ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων σε κύτταρα θηλαστικών *in vitro* [10,11], αλλά όχι γονιδιακές μεταλλάξεις [12]. Μιά δοκιμασία κυτταρικού μετασχηματισμού ήταν θετική [13].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Υπάρχει σειρά επιδημιολογικών μελετών οι οποίες αφορούν την παραγωγή και χρήση χρωμικών χρωστικών, κυρίως των χρωμικών αλάτων του μολύβδου και του γευδαργύρου. Όλες οι μελέτες που αφορούσαν χαμηλή έκθεση σε χρωμικό γευδάργυρο και χρωμικό μόλυβδο [14, 15, 16] έδειξαν σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα ενώ σε μία παρατηρήθηκε πιθανή αύξηση των καρκίνων του στομάχου και του παγκρέατος [16].

Μιά πρόσφατη μελέτη σε μιά σχετικά μεγάλη ομάδα 1152 ανδρών οι οποίοι είχαν απασχοληθεί σε τρία εργοστάσια χρωμικών χρωστικών για περισσότερο από ένα χρόνο προσθέτει περαιτέρω επιβεβαίωση ότι μέτρια καθώς και βαρεία έκθεση σε χρωμικό μόλυβδο και χρωμικό γευδάργυρο αυξάνει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα. Οι αριθμοί των εργατών με χαμηλότερη έκθεση ή έκθεση η οποία διήρκεσε λιγότερο από ένα χρόνο ήσαν χαμηλοί. Σε μιά μικρή ομάδα εργατών οι οποίοι είχαν εκτεθεί μόνο σε χρωμικό μόλυβδο δεν παρατηρήθηκε αύξηση του καρκίνου του πνεύμονα (7 περιστατικά, ενώ αναμένοντο 6.45) [17].

Μιά μελέτη σε βιομηχανία βαφών και επίχρωσης όπου χρησιμοποιούνται χρωμικά άλατα του γευδαργύρου, του βαρίου, του μολύβδου και του στροντίου, αποκάλυψε 8 καρκίνους του πνεύμονα ενώ αναμένοντο 3.5 [18].

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Δεν υπάρχουν μελέτες εισπνοής σε ζώα ώστε να αξιολογηθεί η ικανότητα καρκινογένεσης του χρωμικού μολύβδου μέσω αυτής της οδού, η οποία είναι και η κύρια οδός έκθεσης για τον άνθρωπο.

Μέσω άλλων οδών έκθεσης (ενδοβρογχική εμφύτευση), ο χρωμικός μόλυβδος από διάφορες πηγές δεν προκάλεσε σημαντικό αριθμό καρκινωμάτων του πνεύμονα σε επίμυες. Λιγότερο σχετικό για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης του χρωμικού μολύβδου ήταν το εύρημα ότι μετά από ενδομυϊκή και υποδόρια ένεση βρέθηκαν κακοήθεις όγκοι στη θέση ένεσης καθώς και κάποια νεφρικά καρκινώματα στην ομάδα η οποία υπέστη ενδομυϊκή χορήγηση.

Ο χρωμικός μόλυβδος είναι μεταλλαξογόνος σε βακτήρια. Σε κύτταρα θηλαστικών σε καλλιέργεια δεν προκάλεσε μεταλλάξεις, αλλά είναι κλαστογονικός και αυξάνει τις ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων και τον κυτταρικό μετασχηματισμό.

Τα επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν σαφώς μιά αύξηση του καρκίνου του πνεύμονα, κυρίως μετά από εισπνοή, για έκθεση σε μίγματα χρωμικών αλάτων του γευδαργύρου και του μολύβδου. Αυτή τη στιγμή δεν υπάρχουν στοιχεία ώστε να αξιολογηθεί η ικανότητα καρκινογένεσης στον άνθρωπο του χρωμικού μολύβδου αυτού καθεαυτού.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Υπάρχει ανάγκη για περαιτέρω μελέτη της κινητικής και της δυναμικής των επιμέρους χρωμικών αλάτων για την καλύτερη κατανόηση του μηχανισμού δράσης τους στα βιολογικά συστήματα, ιδιαίτερα σε σχέση με την ενδεχόμενη ικανότητά τους για καρκινογένεση. Επιβάλλεται να καταβληθεί προσπάθεια ώστε να εντοπισθούν και να μελετηθούν και άλλες ομάδες εργατών εκτεθέντων σε χρωμικό μόλυβδο.

Βιβλιογραφία

- [1] Jennette, K.W. (1981) The role of metals in carcinogenesis: biochemistry and metabolism. *Environ. Health Perspect.*, **40**, 233-252
- [2] Martell, A.E. (1981) Chemistry of carcinogenic metals. *Environ. Health Perspect.*, **40**, 207-226
- [3] IARC (1973) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk fo Chemicals to Man. Vol. 2. Some inorganic and organometallic compounds*, Lyon, 100-125
- [4] IARC (1980) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 23. Some metals and metallic compounds*, Lyon, 205-323
- [5] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans. Supplement 7. Overall evaluations of Carcinogenicity. An updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*, Lyon, 165-168
- [6] Maltoni, C. (1976) Predictive value of carcinogenesis bioassays. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **271**, 431-447
- [7] Furst, A., Schlauder, M. and Sasmore, D.P. (1976) Tumorigenic activity of lead chromate. *Cancer Res.*, **36**, 1779-1783
- [8] Levy, L.S., Martin, P.A. and Bidstrup, P.L. (1986) Investigation of the potential carcinogenicity of a range of chromium containing materials on rat lung. *Br. J. Ind. Med.*, **43**, 243-256
- [9] Nestmann, E.R., Matula, T.I., Doublas, G.R., Bora, K.C. and Kowbel, D.J. (1979) Detection of the mutagenic activity of lead chromate using a battery of microbial tests. *Mutat. Res.*, **66**, 357-365
- [10] Levis, A.G. and Majone, F. (1981) Cytotoxic and clastogenic effects of soluble and insoluble compounds containing hexavalent and trivalent chromium. *Br. J. Cancer*, **44**, 219-235

- [11] Douglas, G.R., Bell, R.D.L., Grant, C.E., Wytmsa, J.M. and Bora, K.C. (1980) Effect of lead chromate on chromosome aberration, sister chromatid exchange and DNA damage in mammalian cells *in vitro*. *Mutat. Res.*, **77**, 157-163
- [12] Newbold, R.F., Amos, J. and Connell, J.R. (1979) The cytotoxic, mutagenic and clastogenic effects of chromium-containing compounds on mammalian cells in culture. *Mutat. Res.*, **67**, 55-63
- [13] Casto, B.C., Meyers, J. and DiPaolo, J.A. (1979) Enhancement of viral transformation for evaluation of the carcinogenic or mutagenic potential of inorganic metal salts. *Cancer Res.*, **39**, 193-198
- [14] Haguenoer, J.M., Dubois, G., Frimat, P., Cantineau, A., Lefrancois, H. and Furon, D. (1982) Mortalité par cancer broncho-pulmonaire dans une fabrique de pigments à base de chromates de plomb et de zinc. *Proceedings of the International Symposium on the Prevention of Occupational Cancer, Helsinki, 21-24/4/81. ILO Occupational Safety and Health Series No 46*, Geneva, ILO
- [15] Frentzel-Beyme, R. (1983) Lung cancer mortality of workers employed in chromate pigment factories. A multicentric european epidemiological study. *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.*, **105**, 183-188
- [16] Sheffet, A., Thind, I., Miller, A.M. and Louria, D.B. (1982) Cancer mortality in a pigment plant utilizing lead and zinc chromates. *Arch. Environ. Health*, **37**, 44-52
- [17] Davies, J.M. (1984) Lung cancer mortality among workers making lead chromate and zinc chromate pigments at three English factories. *Br. J. Ind. Med.*, **41**, 158-169
- [18] Bertazzi, P.A., Zocchetti, C., Terzaghi, G.F., Riboldi, L., Guercilena, S. and Beretta, F. (1981) Rischio cancerogeno nella produzione di vernice. Uno studio di mortalità. *Med. Lav.*, **6**, 465-472

4,4'-ΜΕΘΥΛΕΝΟ-ΔΙΣ(2-ΧΛΩΡΟΑΝΙΛΙΝΗ)

CAS No 00101-14-4

EINECS No 2029189

1. Εισαγωγικά σχόλια

Η 4,4'-μεθυλενο-δισ(2-χλωροανιλίνη) [μεθυλενο-δισ(ο-χλωροανιλίνη) (βενζοαμίνη), MBOCA γνωστή σαν MOCA], χρησιμοποιείται κυρίως σαν παράγων σκλήρυνσης, ειδικότερα στην παρασκευή ελαστομερών πολυουρεθάνης. Επίσης συχνά συσκευάζεται με 3,3'-διχλωροβενζιδίνη ή 4,4'-μεθυλενο-διανιλίνη για την παρασκευή παραγόντων σκλήρυνσης. Τα εμπορικά προϊόντα μπορεί να περιέχουν μέχρι 10% πολυαμίνες και 0.9% ο-χλωροανιλίνη.

Η 4,4'-μεθυλενο-δισ(2-χλωροανιλίνη) εξετάστηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer, IARC) το 1974 [1] και στην ενημέρωση του 1987 [2] αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης της 4,4'-μεθυλενο-δισ(2-χλωροανιλίνης) σε ζώα. Υπάρχει ανεπαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης της 4,4'-μεθυλενο-δισ(2-χλωροανιλίνης) στον άνθρωπο. Η ουσία αυτή είναι πιθανά καρκινογόνος για τον άνθρωπο (Ομάδα 2Α)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Εξαιτίας της ομοιότητας της δομής της 4,4'-μεθυλενο-δισ(2-χλωροανιλίνης) με τα γνωστά καρκινογόνα για την ανθρώπινη ουροδόχο κύστη βενζιδίνη και παράγωγα της βενζιδίνης, υπήρξε αρκετά νωρίς ενδιαφέρον για την ικανότητα καρκινογένεσής της. Μια σειρά μελετών σε μικρούς αριθμούς ζώων φάνηκε να επιβεβαιώνει ότι η 4,4'-μεθυλενο-δισ(2-χλωροανιλίνη) ήταν καρκινογόνος σε επίμυες, ειδικότερα σε ζώα με δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη, όπου το ήπαρ και οι πνεύμονες φάνηκαν να είναι τα ευαίσθητα όργανα. Για παράδειγμα, σε ομάδες αρσενικών επίμυων, 25 μάρτυρες, 25 ζώα στα οποία χορηγήθηκαν 500 ppm ή 1000 ppm 4,4'-μεθυλενο-δισ(2-χλωροανιλίνης) (επιβεβαιωθείσα καθαρότητα 97%) στην τροφή για 18 μήνες παρατηρήθηκε αδενωμάτωση του πνεύμονα σε 3/22 της ομάδας των 500 ppm και 4/19 της ομάδας των 1000 ppm και σε κανένα

από τους μάρτυρες. Υπήρξε ένα αδενοκαρκίνωμα των πνευμόνων σε καθεμία από τις εκτεθείσες ομάδες. Βρέθηκε ηπάτωμα σε 1/22 της ομάδας χαμηλής δόσης και σε 4/19 της ομάδας υψηλής δόσης και σε κανένα από τους μάρτυρες [3].

Μια δεύτερη μελέτη περιελάμβανε χορήγηση 1000 ppm εμπορικής ποιότητας (κατά προσέγγιση 95% καθαρής) 4,4'-μεθυλενο-δισ(2-χλωροανιλίνης) σε κανονική τροφή για περίπου 2 χρόνια, σε ομάδες 50 αρσενικών και 50 θηλυκών επίμυων του ίδιου τύπου όπως και στην πρώτη μελέτη. Παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης πρωτογενών όγκων των πνευμόνων σε σχέση με τους μάρτυρες σε επίμυες και των δύο φύλων. Η προέλευση των όγκων αποδόθηκε στην επαγωγή περιφερικών, πολυκεντρικών εστιών αδενωμάτωσης οι οποίες εξελίχθηκαν σε αδενοκαρκινώματα. Η αδενωμάτωση αυτή, η οποία παρατηρήθηκε μετά από 1 χρόνο χορήγησης, θεωρήθηκε από τους συγγραφείς σαν προνεοπλαστική ή πρώιμη νεοπλαστική βλάβη. Θεωρήθηκε ότι συχνή θέση προέλευσης ήταν το βρογχικό και κυμελιδικό επιθήλιο. Συχνά παρατηρήθηκε εξάπλωση στον υπεζοκότα και τους πυλαίους λεμφαδένες, με περιστασιακές μεταστάσεις σε πιο απομακρυσμένα όργανα. Το αδενοκαρκίνωμα ήταν ο πιο συχνός όγκος των πνευμόνων (21/44 στα αρσενικά, 27/44 στα θηλυκά) αλλά παρατηρήθηκε μαλπιγιακό καρκίνωμα σε 1 θηλυκό και 1 αρσενικό. Παρατηρήθηκε αδενωμάτωση (1 αρσενικό και 1 θηλυκό) αλλά κανένας όγκος στους μάρτυρες. Παρατηρήθηκαν όγκοι του ήπατος και στα δύο φύλα (3 ηπατοκυτταρικά καρκινώματα σε κάθε φύλο με 3 ηπατοκυτταρικά αδενώματα στα αρσενικά και 2 ηπατοκυτταρικά αδενώματα συν 1 χολαγγείωμα στα θηλυκά). Οι συχνότητες αυτές δεν θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Το πείραμα με 40% 4,4'-μεθυλενο-δισ(2-χλωροανιλίνη) και μη καθορισμένη περιεκτικότητα σε αρωματικές αμίνες έδωσε ουσιαστικά το ίδιο αποτέλεσμα. Ένα ακόμα παρόμοιο πείραμα με 4,4'-μεθυλενο-δισ(2-χλωροανιλίνη) σε τροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη μείωσε τη διάρκεια ζωής των επίμυων ενώ οδήγησε σε συγκρίσιμη ανάπτυξη όγκων του πνεύμονα αλλά υψηλότερη συχνότητα όγκων του ήπατος σε αρσενικούς επίμυες και κακοήθων όγκων των μαστικών αδένων στους θηλυκούς [4].

Σ' ένα τρίτο και μεγαλύτερο πείραμα, χορήγηση 250, 500 και 1000 ppm 4,4'-μεθυλενο-δισ(2-χλωροανιλίνης) σε κανονική τροφή (27% πρωτεΐνη) σε ομάδες 100, 75 και 50 αρσενικών επίμυων, αντίστοιχα, επί 18 μήνες και παρακολούθηση για 6 ακόμα μήνες κατέληξε σε γραμμικά δόσο-εξαρτώμενη συχνότητα εμφάνισης πνευμονικών νεοπλασμάτων (κυρίως αδενώματα, αδενοκαρκινώματα, θηλοειδή αδενοκαρκινώματα, ή επιδερμικά

καρκινώματα). Οι συχνότητες εκυμάνθηκαν από 23% στη χαμηλότερη δόση έως 70% στην υψηλότερη δόση. Επιπρόσθετα υπήρξαν σημαντικές, δοσο-εξαρτώμενες αυξήσεις των αδενοκαρκινωμάτων των μαστικών αδένων σε αρσενικούς επίμυες, και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκινωμάτων του αδένος Zymbal (μη δοσο-εξαρτώμενη - 22% στην υψηλότερη δόση). Στη δόση των 1000 ppm, η συχνότητα του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος ήταν 36% ενώ στις χαμηλότερες δόσεις ήταν 3% και 4%, αντίστοιχα. Η παρατήρηση αυτή ώθησε τους συγγραφείς να προτείνουν ότι πιθανά ένας διαφορετικός μηχανισμός λειτουργεί για την επαγωγή όγκων του ήπατος. Σε ένα παράλληλο πείραμα με τροφή περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη 7%, τα αποτελέσματα ήταν όμοια, ίσως με λιγότερους όγκους αν και οι όγκοι του ήπατος ήταν πιο συχνοί όπως επίσης και τα αιμαγγειοσαρκώματα (συχνότητα 8% στην δόση των 500 ppm στην ελειμματική ως προς την πρωτεΐνη τροφή, έναντι συχνότητας 1% στους μάρτυρες) [5].

Σε ομάδες 25 αρσενικών και 25 θηλυκών μυών, στις οποίες χορηγήθηκαν 1000 και 2000 ppm της ουσίας στην τροφή επί 18 μήνες και ακολούθησε παρακολούθηση για ακόμη 6 μήνες, υπήρξε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ηπατωμάτων σε θηλυκούς μύες (9/21 στα 1000 ppm και 7/14 στα 2000 ppm, 0/20 στους μάρτυρες). Δεν αναφέρθηκε σημαντική αύξηση των όγκων των πνευμόνων. Υπήρξε ωστόσο σημαντική αύξηση στα εκτεθέντα ζώα των αγγειακών όγκων, των υποδορίων αιμαγγειωμάτων και των αιμαγγειοσαρκωμάτων γενικά [3].

Σε ένα πείραμα με σκύλους beagle, χορηγήθηκαν σε 6 θηλυκά 4,4'-μεθυλενο-δισ(2-χλωροανιλίνη) [περίπου 90% 4,4-μεθυλενο-δισ(2-χλωροανιλίνη), περίπου 10% πολυαμίνας και περίπου 0.9% ο-χλωροανιλίνη] σε δισκία των 100 mg μία φορά την ημέρα επί 5 ημέρες/εβδομάδα για 9 χρόνια. Έξι θηλυκά ζώα χρησιμοποιήθηκαν σαν μάρτυρες. Τέσσερις από τους εκτεθέντες σκύλους ανέπτυξαν κακοήδη νεοπλασμάτα της ουροδόχου κύστεως και ένα αδενοκαρκίνωμα των μεταβατικών κυττάρων και της ουρήθρας· υπήρξε επίσης κάποια ύποπτη οζώδης υπερπλασία σε 3 σκύλους, πράγμα που υποδηλώνει απόκριση του ήπατος στην έκθεση. Ένα από τα εκτεθέντα ζώα πέθανε από υποτιθέμενα φυσιολογικά αίτια μετά από 5.4 χρόνια. Καμμία από τις παραπάνω αλλοιώσεις δεν βρέθηκε στους έξι μάρτυρες [6].

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες και γονοτοξικές ιδιότητες

Η 4,4' -μεθυλενο-δισ(2-χλωροανιλίνη) ήταν μία από τις ουσίες που δοκιμάστηκαν στο Διεθνές Συνεργατικό Πρόγραμμα για την Αξιολόγηση των Σύντομων Δοκιμασιών για Καρκινογόνα. Ήταν θετική μετά από μεταβολική ενεργοποίηση σε συστήματα δοκιμασίας στη *Salmonella typhimurium* και την *E. coli*, ήταν επίσης θετική σε βακτηριακές δοκιμασίες επιδιόρθωσης αλλά χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση και σε μία σειρά δοκιμασιών σε ζύμες [7].

Σε δοκιμασίες σε θηλαστικά, *in vitro* η 4,4' -μεθυλενο-δισ(2-χλωροανιλίνη) προκάλεσε μη-προγραμματισμένη σύνδεση DNA σε κύτταρα HeLa [7] και σε ηπατοκύτταρα επίμυος, μύος και χάμστερ [8]. Μία δοκιμασία ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων απέβη αρνητική [7]. Προκάλεσε κυτταρικό μετασχηματισμό [9].

Υπάρχουν μόνο λίγα αποτελέσματα από δοκιμασίες *in vivo*. Μία δοκιμασία στην *Drosophila melanogaster* ήταν θετική, ενώ μία δοκιμασία μικροπυρήνων ήταν θετική ενώ μία δεύτερη αρνητική [7].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Το 1971 αναφέρθηκε ότι δεν είχε παρατηρηθεί κανένας όγκος της κύστεως σε 178 πρώην και 31 ενεργούς εργάτες παραγωγής 4,4' - μεθυλενο-δισ(2-χλωροανιλίνης) [10]. Η ανάπτυξη της βιομηχανικής διαδικασίας άρχισε το 1954, επομένως οι εργαζόμενοι δυνητικά είχαν επαφή με την 4,4' -μεθυλενο-δισ(2-χλωροανιλίνη) για διάφορες χρονικές περιόδους και υπέστησαν διαφορετικά επίπεδα έκθεσης. Η επαφή αυτή κυμάνθηκε από σπάνια μέχρι καθημερινή στην περιοχή τερματισμού και συσκευασίας. Τον Νοέμβριο του 1981 δεν είχε παρατηρηθεί κανένα περιστατικό καρκίνου στα μέλη αυτής της ομάδας τα οποία εργάζοντο ακόμα στην εταιρεία [11].

Προκαταρκτικά στοιχεία από μία καινούργια μελέτη μίας ομάδας σε ένα άλλο εργοστάσιο παραγωγής 4,4' -μεθυλενο-δισ(2-χλωροανιλίνης) έδειξαν περισσότερα περιστατικά καρκίνου της κύστεως απ' ό,τι αναμένοντο [12]. Έκτοτε έχει αναφερθεί ότι οι καταχωρήσεις στα δελτία εργασίας δεν ήταν επαρκείς ώστε να εντοπισθούν εκείνοι οι εργάτες οι οποίοι είχαν ασχοληθεί άμεσα στη διαδικασία παραγωγής 4,4' -μεθυλενο- δισ(2-χλωροανιλίνης) [11].

Πρόσφατα εντοπίσθηκαν δύο μη-διδεισδυτικοί, θηλοειδείς όγκοι της κύστεως σε μία μελέτη ελέγχου της κυτταρολογίας του ουροποιητικού η οποία περιελάμβανε 540 εργάτες εκτεθέντες σε 4,4'-μεθυλενο-δισ(2-χλωροανιλίνη) κατά τη διάρκεια της παραγωγής της σε ένα χημικό εργοστάσιο στο Michigan από το 1968 έως το 1979. Και οι δύο όγκοι εμφανίστηκαν σε άνδρες κάτω των 30 ετών οι οποίοι δεν είχαν ποτέ καπνίσει [13].

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Η 4,4'-μεθυλενο-δισ(2-χλωροανιλίνη) είναι καρκινογόνος σε μύες, επίμυες και σκύλους μετά από χορήγηση από το στόμα προκαλώντας κακοήθεις όγκους σε διάφορες δόσεις.

Η 4,4'-μεθυλενο-δισ(2-χλωροανιλίνη) προκαλεί βλάβες στο DNA και είναι μεταλλαξογόνος σε βακτήρια. Σε κύτταρα θηλαστικών σε καλλιέργεια προκαλεί βλάβες στο DNA και επάγει κυτταρικό μετασχηματισμό αλλά όχι ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων. Σε συστήματα *in vivo* δοκιμασιών, προκάλεσε αύξηση των μικροπυρήνων και αύξησε τις μεταλλάξεις στην *Drosophila melanogaster*.

Τα υπάρχοντα επιδημιολογικά στοιχεία προκαλούν υποψίες, χωρίς όμως να αποδεικνύουν, ότι η 4,4'-μεθυλενο-δισ(2-χλωροανιλίνη) θα μπορούσε να είναι καρκινογόνο της κύστεως στον άνθρωπο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Υπάρχει ανάγκη για περισσότερες επιδημιολογικές παρατηρήσεις. Μία τελική αξιολόγηση των μοναδικών δύο μελετών οι οποίες υπάρχουν αυτή τη στιγμή θα ήταν πολύτιμη.

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1974) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Vo. 4. Some aromatic amines, hydrazine and related substances, N-nitroso compounds and miscellaneous alkylating agents*, Lyon, 65-71
- [2] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement 7. Overall evaluations of Carcinogenicity. An updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*, Lyon, 246-247

- [3] Russfield, A.B., Homburger, F., Boger, E., Van Dongen, C.G., Weisburger, E.K. and Weisburger, J.H. (1975) The carcinogenic effect of 4,4'-methylene bis(2-chloroaniline) in mice and rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **31**, 47-54
- [4] Stula, E.F., Sherman, H., Zapp, J.A. Jr and Clayton, J.W., Jr (1975) Experimental neoplasia in rats from oral administration of 3,3'-dichlorobenzidine, 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline), and 4,4'-methylene-bis(2-methyl-amine). *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **31**, 159-176
- [5] Kommineni, C., Groth, D.H., Frockt, I.J., Voelker, R.W. and Stanovick, R.P. (1978) Determination of the tumorigenic potential of methylene-bis-ortho-chloroaniline. *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, **2**, 149-171
- [6] Stula, E.F., Barnes, J.R., Sherman, H., Reinhardt, C.F. and Zapp, J.A., Jr (1977) Urinary bladder tumors in dogs from 4,4'-methylene bis(2-chloroaniline) (MOCA). *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, **1**, 31-50
- [7] De Serres, F.J. and Asby, J. (1981) Evaluation of Short-term Tests for Carcinogens. *Progr. Mutat. Res.*, **1** New-York, Elsevier, 121-126, 159-161
- [8] McQueen, C.A., Maslansky, C.J., Crescenzi, S.B. and Williams, G.M. (1981) The genotoxicity of 4,4' methylene bis(2-chloroaniline) in rat, mouse and hamster hepatocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **58**, 231-235
- [9] Dunkel, V.C., Pienta, R.J., Sivak, A. and Traul, K.A. (1981) Comparative neoplastic transformation responses of Balb/3T3 cells, Syrian hamster embryo cells, and Rauscher murine leukemia virus-infected Fischer 344 rat embryo cells to chemical carcinogens. *J. Natl Cancer Inst.*, **67**, 1303-1315
- [10] Linch, A.L., O'Connor, G.B., Barnes, J.R., Killian, A.S., Jr and Neeld, W.E., Jr (1971) Methylene-bis-ortho-chloroaniline (MOCA). Evaluation of hazards and exposure control. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **32**, 802-819
- [11] Ward, E., Smith, A.B. and Halperin, W. (1987) 4,4'-Methylene bis(2-chloroaniline). An unregulated carcinogen. *Am. J. Ind. Med.*, **12**, 537-549
- [12] Cartwright, R.A. (1983) Historical and modern epidemiological studies on populations exposed to N-substituted aryl compounds. *Environ. Health Perspect.*, **49**, 13-19
- [13] Ward, E., Halperin, W., Thun, M., Grossman, H.B., Fink, B., Koss, L., Osorio, A.M. and Schult, P. (1988) Bladder tumors in two young males occupationally exposed to MBOCA. *Am. J. Ind. Med.*, **14**, 267-272

ΜΕΘΥΛΙΩΔΙΔΙΟ
CAS No 0074-88-4
EINECS No 2008195

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το μεθυλιωδίδιο (ιωδομεθάνιο) χρησιμοποιείται σαν μεθυλιωτικός παράγοντας στην παραγωγή φαρμακευτικών ενδιάμεσων και την οργανική σύνθεση. Χρησιμοποιείται στη μικροσκοπία λόγω του υψηλού του δείκτη διαθλάσεως. Υπάρχει στη θάλασσα σαν φυσικό προϊόν των θαλασσιών φυτών. Το μεθυλιωδίδιο είναι εξαιρετικά πτητικό (πίεση ατμών 400 mm Hg στους 25.3°C). Ερεθίζει τους πνεύμονες και μπορεί να προκαλέσει κυστίδια στο δέρμα.

Το μεθυλιωδίδιο εξετάστηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1997 [1] και το 1986 [2] και στην ενημέρωση του 1987 [3] αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει περιορισμένη μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του μεθυλιωδιδίου σε ζώα. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης του μεθυλιωδιδίου στον άνθρωπο. Η ουσία αυτή δεν μπορεί να ταξινομηθεί ως προς την ικανότητά της καρκινογένεσης στον άνθρωπο (Ομάδα 3)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Υποδόρια ένεση σε επίμυες (μη αναφερομένου φύλου) 10 και 20 mg/kg βάρους μεθυλιωδιδίου σε λάδι (16 και 8 επίμυες, αντιστοιχα) για 1 χρόνο ή μία μοναδιαία υποδόρια ένεση 50 mg/kg βάρους με παρακολούθηση για τη διάρκεια ολόκληρης της ζωής τους προκάλεσε τοπικά σαρκώματα στα ζώα τα οποία επιβίωσαν (9/12, 6/6 και 4/14 αντίστοιχα). Δεν αναφέρθηκαν τοπικοί όγκοι στους μάρτυρες (μη καθορισμένου αριθμού) στους οποίους ενέθηκε μόνο λάδι. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι στις περισσότερες περιπτώσεις παρατηρήθηκαν μεταστάσεις στους πνεύμονες και τους λεμφαδένες [4].

Σε δοκιμασία διάρκειας 24 εβδομάδων σε ένα στέλεχος μυών ευαίσθητο στην επαγωγή όγκων του πνεύμονα, σε 10 αρσενικά και 10 θηλυκά ζώα

χορηγήθηκαν τρεις φορές την εβδομάδα ενδοπεριτοναϊκές ενέσεις σε τρικαπρυλίνη σε τρία επίπεδα για 8 εβδομάδες. Οι συνολικές δόσεις που χορηγήθηκαν ήταν 8.5, 21.3 και 44.0 mg/kg βάρους και χρησιμοποιήθηκαν σαν μάρτυρες 30 μη εκτεθέντες μύες και 160 μύες εκτεθέντες μόνο σε τρικαπρυλίνη. Όλα τα ζώα τα οποία επιβίωσαν δανατώθηκαν 24 εβδομάδες μετά την τελευταία ένεση. Η επιβίωση ήταν 29/30 και 154/160 στα μη εκτεθέντα ζώα και στα ζώα τα οποία εκτέθηκαν μόνο στο φορέα (τρικαπρυλίνη) και 19/20, 20/20 και 11/20 στις ομάδες χαμηλής, μέσης και υψηλής δόσης, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκαν 6/29, 34/754 όγκοι στην ομάδα των μαρτύρων και των μαρτύρων που εκτέθηκαν μόνο σε τρικαπρυλίνη, αντίστοιχα, και 4/19, 6/20 και 5/11 στις εκτεθείσες ομάδες [5]. Η υψηλή θνησιμότητα στην ομάδα της υψηλότερης δόσης μειώνει τη στατιστική σημαντικότητα της συχνότητας εμφάνισης όγκων και η γενική σημασία των αποτελεσμάτων στις δύο μελέτες υπόκειται σε αμφισβήτηση εξαιτίας του τρόπου χορήγησης.

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες και γονοτοξικές ιδιότητες

Το μεθυλιωδίδιο έχει βρεθεί μεταλλαξογόνο στη *Salmonella typhimurium* με και χωρίς ενεργοποίηση [6,7] και στην *E. coli* [8] χωρίς ενεργοποίηση. Προκάλεσε γονιδιακές μεταλλάξεις σε καλλιέργειες κυττάρων λεμφώματος μύος και ωοθήκης από chinese χάμστερ [9,10]. Η δοκιμασία μετασχηματισμού εμβρυϊκών κυττάρων απέβη θετική [11].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν βρέθηκε καμιά σχετική παραπομπή. Επιδημιολογικά στοιχεία δεν ήταν διαθέσιμα στις ομάδες εργασίας της IARC το 1987.

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης του μεθυλιωδιδίου σε ζώα.

Το μεθυλιωδίδιο είναι μεταλλαξογόνο σε βακτήρια. Σε κύτταρα θηλαστικών σε καλλιέργεια είναι μεταλλαξογόνο και επάγει κυτταρική εξαλλαγή.

Δεν υπάρχουν επιδημιολογικά στοιχεία για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης του μεθυλιωδιδίου στον άνθρωπο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1977) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Vol. 15. Some fumigants, the herbicides 2,4-D and 2,4,5-T, chlorinated dibenzodioxins and miscellaneous industrial chemicals*, Lyon, 245-254
- [2] IARC (1986) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 41. Some halogenated hydrocarbons and pesticide exposures*, Lyon, 213-227
- [3] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement 7. Overall evaluations of Carcinogenicity. An updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*, Lyon, 66
- [4] Druckrey, H., Kruse, H., Preussmann, R., Ivankovic, S. and Iansdchuetz, C. (1970) Cancerogene alkylierende Substanzen III Alkyl-halogenide, -sulfate, -sulfonate und ringgespannte Heterocyclen. *Z. Krebsforsch.*, **74**, 241-270
- [5] Poirier, L.A., Stoner, G.D. and Shimkin, M.B. (1975) Bioassay of alkyl halides and nucleotide base analogs by pulmonary tumor response in strain A mice. *Cancer Res.*, **35**, 1411-1415
- [6] Simmon, V.F. (1979) *In vitro* mutagenicity assays of chemical carcinogens and related compounds with *Salmonella typhimurium*. *J. Natl Cancer Inst.*, **62**, 893-899
- [7] Rosenkranz, H.S. and Poirier, L.A. (1979) Evaluation of the mutagenicity and DNA-modifying activity of carcinogens and noncarcinogens in microbial systems. *J. Natl Cancer Inst.*, **62**, 873-892
- [8] Hemminki, K., Falck, K. and Vainio, H. (1980) Comparison of alkylation rates and mutagenicity of directly acting industrial and laboratory chemicals. *Arch. Toxicol.*, **46**, 277-285
- [9] Clive, D., Johnson, K.O., Spector, J.F.S., Batson, A.G. and Brown, M.M.M. (1979) Validation and characterization of the L5178Y/TK + / - mouse lymphoma mutagen assay system. *Mutat. Res.*, **59**, 61-108
- [10] Amacher, D.E. and Zelljadt, I. (1984) Mutagenic activity of some clastogenic chemicals at the hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase locus of Chinese hamster ovary cells. *Mutat. Res.*, **136**, 137-145

- [11] Pienta, R.J., Poiley, J.A. and Lebherz, W.B. III (1977) Morphological transformation of early passage golden Syrian hamster embryo cells derived from cryopreserved primary cultures as a reliable *in vitro* bioassay for identifying diverse carcinogens. *Int. J. Cancer*. **19**, 642-655

2-ΝΑΦΘΥΛΑΜΙΝΗ ΚΑΙ ΤΑ ΑΛΑΤΑ ΤΗΣ

CAS No 00091-59-8

EINECS No 2020804

1. Εισαγωγικά σχόλια

Η 2-ναφθυλαμίνη (β-ναφθυλαμίνη, 2-ναφθαλεναμίνη) χρησιμοποιήθηκε στο παρελθόν σαν ενδιάμεσο στην παραγωγή πολλών χρωστικών ευρείας χρήσης. Ωστόσο η χρήση της τώρα απαγορεύεται σε πολλές χώρες. Δεν έχει αναφερθεί ότι συναντάται στη φύση, ωστόσο σχηματίζεται κατά την πυρόλυση οργανικών υλικών που περιέχουν άζωτο, π.χ. το L-γλουταμινικό οξύ και η L-λευκίνη στους 700°C (αλλά και στους 500°C) μπορούν να παράγουν 1- και 2-ναφθυλαμίνη. Υπάρχει στον καπνό του τσιγάρου [1].

Η 2-ναφθυλαμίνη αποτελεί σήμερα το κλασσικό παράδειγμα ενός ανθρώπινου χημικού καρκινογόνου. Η εξέλιξη αυτής της αναγνώρισης, από τους «καρκίνους κύστεως της ανιλίνης» της δεκαετίας του 1890 μέχρι τις αποφασιστικές επιδημιολογικές μελέτες σε εργάτες με καρκίνους της κύστεως στη βιομηχανία χρωστικών στη δεκαετία του 1950, αποτελεί ένα από τους θεμέλιους λίθους της χημικής καρκινογένεσης [1]. Αν και αναγνωρίστηκε ενωρίς ότι η 2-ναφθυλαμίνη αυτή καθαυτή δεν ήταν καρκινογόνος, μόνο σχετικά πρόσφατα αποδείχθηκε η N-οξειδωσή της από οξειδάσες μικτής λειτουργίας στο ήπαρ η οποία ακολουθείται από N-γλυκουρονιδίωση από ηπατικές γλυκουρονυλο-τρανσφεράσες, ενώ κατόπιν δείχθηκε η μη ενζυμική, εξαρτώμενη-από-το-pH απελευθέρωση της ελεύθερης, καρκινογόνου N-υδροξυ-2-ναφθυλαμίνης στα ούρα και ο επακόλουθος σχηματισμός συμπλόκων με το DNA των ουροθηλιακών κυττάρων [2,3,4]. Δεν υπάρχει κανένας λόγος να πιστέψει κανείς ότι τα άλατα της 2-ναφθυλαμίνης δρουν διαφορετικά, αφού αυτά αποδομούνται γρήγορα στο γαστροεντερικό σύστημα.

Η 2-ναφθυλαμίνη εξετάστηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1974 [1] και στην ενημέρωση του 1987 [5] αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης της 2-ναφθυλαμίνης σε ζώα. Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης της 2-ναφθυλαμίνης για τον άνθρωπο. Η ουσία αυτή είναι καρκινογόνος στον άνθρωπο (Ομάδα 1)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Από τη στιγμή της αρχικής αναφοράς το 1938 στην επαγωγή καρκίνου της κύστεως σε σκύλους μετά τη χορήγηση εμπορικής 2-ναφθυλαμίνης, έχουν διεξαχθεί πολλές μελέτες της 2-ναφθυλαμίνης και των παραγώγων της σε διάφορα είδη ζώων. Αυτά συχνά αφορούσαν άλλα ενδιάμεσα χρωστικών τα οποία εμπλέκονται στον ανθρώπινο καρκίνο της κύστεως, όπως η βενζιδίνη και τα παράγωγά της. Αν και πολλές από αυτές τις πρώιμες μελέτες αφορούσαν μικρές ομάδες ζώων και δεν διέδεται επαρκείς μαρτυρίες, συχνά (αλλά όχι πάντοτε) τα αποτελέσματά τους επιβεβαίωναν την ικανότητα της 2-ναφθυλαμίνης να λειτουργεί σαν καρκινογόνο της κύστεως. Μιά σειρά πιο προσφάτων μελετών όχι μόνο έχει επιβεβαιώσει τα ευρήματα των προηγούμενων μελετών αλλά έχει εξηγήσει την αποτυχία κάποιων πειραμάτων να δείξουν καρκινογόνο δράση. Οι εξηγήσεις αυτές έχουν περιστραφεί γύρω από θέματα όπως η επάρκεια της δόσης, η διάρκεια της έκθεσης, η εκτίμηση της ιστολογίας των κακοήθων βλαβών και η σημασία του pH των ούρων - όσο χαμηλότερο είναι το pH τόσο πιο αποτελεσματική είναι η διάσπαση του συμπλόκου ώστε να απελευθερώσει τον καρκινογόνο μεταβολίτη N-υδροξυ-2-ναφθυλαμίνη (βλέπε παραπάνω).

Σε μία πρόσφατη μεγάλη μελέτη σε σκύλους beagle η οποία περιέλαβε 38 σκύλους και διήρκεσε συνολικά παραπάνω από 10 χρόνια, εξετάστηκε το πρόβλημα της διαφοράς ως προς την ικανότητα καρκινογένεσης μεταξύ της 1-ναφθυλαμίνης και της 2-ναφθυλαμίνης. Ένα ιδιαίτερο ερώτημα ήταν κατά πόσο τα ύποπτα αποτελέσματα με την 1-ναφθυλαμίνη θα μπορούσαν να αποδοθούν σε προσμίξεις 2-ναφθυλαμίνης. Σε ομάδες 4 αρσενικών και 4 θηλυκών σκύλων χορηγήθηκαν 400 mg των καθαρών χημικών σε μορφή δισκίων, 5 φορές την εβδομάδα για μέχρι 9 χρόνια με περαιτέρω παρακολούθηση διάρκειας 17 μηνών. Τα μίγματα 1-ναφθυλαμίνης / 2-ναφθυλαμίνης ήταν 100% / 0%, 99.5% / 0.5% και 94% / 6% αντίστοιχα. Σε μία ομάδα 2 θηλυκών και 3 αρσενικών ζώων χορηγήθηκε 2-ναφθυλαμίνη μόνο για 2 χρόνια και 10 μήνες. Κανένα από τα ζώα της ομάδας δεν επιβίωσε πέραν των 4 χρόνων και τα πέντε ανέπτυξαν μεγάλα καρκινώματα των μεταβατικών κυττάρων της κύστεως, ενώ 3 από αυτά είχαν επίσης μεταπλασία του ουρητήρος. Δεν υπήρξαν άλλοι σημαντικοί όγκοι. Στην ομάδα στην οποία είχε χορηγηθεί 6% 2-ναφθυλαμίνη, τα 2/8 είχαν πρώιμο καρκίνωμα το οποίο εξείχε από τον βλενογόνο της κύστεως και εμφανίστηκε προς το τέλος των 128 μηνών της μελέτης. Δύο σκύλοι στην ομάδα του 0.1% είχαν ένα μοναδικό κόκκινο οζίδιο διαμέτρου 2 mm στη βλενογόνο επιφάνεια της κύστεως. Ένας από τους 8 σκύλους στους οποίους χορηγήθηκε καθαρή

1-ναφθυλαμίνη είχε κάποια εστιακή κυστίτιδα της κύστεως με εντοπισμένες αιμορραγίες. Τέτοιες αλλοιώσεις παρατηρήθηκαν επίσης σε 2/8 σκύλους-μάρτυρες. Αν και οι αριθμοί των ζώων στη μελέτη ήταν μικροί σε σχέση με τα πρότυπα των δοκιμασιών καρκινογένεσης σε επίμυες, τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν επαρκώς προηγούμενες αναφορές σχετικά με τη δυνατότητα και ειδικότητα της 2-ναφθυλαμίνης για την επαγωγή καρκίνου της κύστεως σε σκύλους [6, βλέπε επίσης 1].

Ο επίμυς εδωρείτο για πολύ καιρό ανθεκτικός στην καρκινογόνο δράση της 2-ναφθυλαμίνης στην ουροδόχο κύστη. Με βάση μία πρόσφατη μελέτη, καθώς και την καλύτερη κατανόηση του μηχανισμού μεταβολισμού της 2-ναφθυλαμίνης, έχει καταστεί σαφές ότι, κάτω από κατάλληλες πειραματικές συνθήκες, οι επίμυες, όπως οι σκύλοι και ο άνθρωπος, μπορούν να αναπτύξουν καρκίνο της κύστεως [7]. Σε 20 θηλυκούς επίμυες χορηγήθηκαν με στομαχικό καθετηριασμό σε αραχιδέλαιο εβδομαδιαίες δόσεις 300 mg/kg βάρους, ενώ 20 θηλυκοί επίμυες στους οποίους χορηγήθηκε μόνο αραχιδέλαιο χρησιμοποιήθηκαν σαν μάρτυρες. Οι επίμυες δέχθηκαν τις δόσεις επί 57 εβδομάδες και το πείραμα τερματίστηκε στις 100 εβδομάδες. Οι κύστες εξετάστηκαν με συμβατικές τεχνικές της παθολογίας και επιπρόσθετα κάποια μικρά δείγματα εξετάστηκαν με μεθόδους ηλεκτρονικού μικροσκοπίου. Τέσσερα από τα 18 διαθέσιμα προς εξέταση ζώα της ομάδας που υπέστη έκθεση είχαν αναπτύξει μεγάλους, μακροσκοπικά ορατούς καρκίνους της κύστεως και άλλα τέσσερα είχαν ουροθηλιακή υπερπλασία. Δέκα ζώα δεν είχαν καμμία σημαντική βλάβη, όπως ακριβώς και τα 20 ζώα-μάρτυρες. Από τις ιστολογικές μελέτες και τις μελέτες ηλεκτρονικού μικροσκοπίου, οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι η θηλοειδής και οζώδης υπερπλασία είναι προκακοήδεις βλάβες. Στο παρελθόν εδωρούντο μη κακοήδεις εκδηλώσεις γιατί γενικά, εξαιτίας είτε των χαμηλότερων δόσεων είτε του πολύ σύντομου χρόνου παρατήρησης είτε του πολύ υψηλού pH των ούρων, η πιθανή περαιτέρω εξέλιξη τέτοιων βλαβών δεν είχε εκτιμηθεί. Το pH των ούρων στους επίμυες ήταν στη μελέτη 6.0-6.5, τιμή κάπως χαμηλότερη από ό,τι είχε παρατηρηθεί σε άλλες μελέτες [7].

Δύο πειράματα χορήγησης σε μύες από το στόμα κατέληξαν σε όγκους του ήπατος [8] αλλά ένα πιο πρόσφατο πείραμα ανέφερε ότι χορήγηση 2-ναφθυλαμίνης σε μύες (2000 ppm στην τροφή ομάδων 20 ζώων επί 40 εβδομάδες) οδήγησε στην εμφάνιση διάχυτης υπερπλασίας της ουροδόχου κύστεως [9]. Η προσθήκη 1% 2-ναφθυλαμίνης στην τροφή 30 θηλυκών και 30 αρσενικών χάμστερ για όλη τη διάρκεια της ζωής τους προκάλεσε καρκίνο της κύστεως σε περίπου 50% των ζώων μετά από έκθεση σε επίπεδο

της τάξης του 0.1% στην τροφή δεν εμφανίστηκαν όγκοι [10]. Τέλος, χορήγηση μέσω στομαχικού καθετήρα 2-ναφθυλαμίνης (37.5-2400 mg/kg βάρους/εβδομάδα) επί 60 μήνες προκάλεσε καρκινώματα των μεταβατικών κυττάρων της κύστεως σε 9/24 πιδήκους [11].

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες και γονοτοξικές ιδιότητες

Η 2-ναφθυλαμίνη ήταν ένα από 42 χημικά στο Διεθνές Συνεργατικό Πρόγραμμα Συνεργασίας για την Αξιολόγηση των Σύντομων Δοκιμασιών για τα Καρκινογόνα. Ήταν θετική μετά από μεταβολική ενεργοποίηση σε δοκιμασίες στην *Salmonella typhimurium*, την *E. coli* και τον *Bacillus subtilis*, αλλά όχι σε δοκιμασίες σε ζύμες. Ήταν θετική σε καλλιέργειες κυττάρων θηλαστικών, σε δοκιμασίες μη-προγραμματισμένης σύνδεσης DNA και σε δοκιμασίες ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων και χρωμοσωμικών ανωμαλιών [12].

Οι λίγες *in vivo* δοκιμασίες ήταν αρνητικές ή ασαφείς. Η δοκιμασία υπολειπόμενων θνησιγόνων μεταλλάξεων στην *Drosophila melanogaster* ήταν θετική, αλλά η δοκιμασία ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων *in vivo* ήταν αρνητική και η δοκιμασία μικροπυρήνων ασαφής [12]. Ωστόσο μιά δοκιμασία κελίδας στο τρίχωμα μύος απέβη θετική [13].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Όπως αναφέρθηκε στην εισαγωγή, σε μιά κλασική μελέτη [14] εξετάσθηκαν 2466 άρρενες εργαζόμενοι στη βιομηχανία χρωστικών και προσδιορίστηκαν 243 περιστατικά καρκίνου της ουροδόχου κύστεως, με μέση λανθάνουσα περίοδο 16 χρόνια τους εκτεθέντες σε 2-ναφθυλαμίνη η οποία θεωρήθηκε σαν η κύρια αιτία καρκίνου στην ομάδα. Οι συγγραφείς προέβλεψαν ότι θα εμφανίζοντο ακόμα 243 περιστατικά καρκίνου, αριθμός ο οποίος αποδείχθηκε χαμηλότερος από τον πραγματικό [15]. Περαιτέρω μελέτες στις δεκαετίες του 1950 και 1960 (βλέπε 1) και πιο πρόσφατες αναφορές από τις ΗΠΑ και την Ιταλία έχουν επαρκώς επιβεβαιώσει ότι η έκθεση στη 2-ναφθυλαμίνη, είτε σε καθαρή μορφή είτε σαν πρόσμιξη σε άλλες ουσίες, συσχετίζεται αιτιολογικά με την εμφάνιση καρκίνου της κύστεως [16, 17, 18, 19].

Μελέτες μικτής έκθεσης στη 2-ναφθυλαμίνη και τη βενζιδίνη σε εργοστάσια

της Ιαπωνίας έδειξαν φαινομενικά αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του ουροποιητικού συστήματος και της κύστεως και, πράγμα που ίσως αποτελεί καινούργιο στοιχείο, δημιούργησαν υπόνοιες αυξημένης συχνότητας εμφάνισης πρωτοπαθών καρκίνων σε άλλες θέσεις, συμπεριλαμβανομένου και του ήπατος [20, 21, 22]. Σε μιά πρόσφατη ανασκόπηση των μελετών πάνω σε πληθυσμούς εκτεθέντες σε Ν- υποκαταστημένες αρυλο-ενώσεις, ο συγγραφέας σχολιάζει ότι δεν μπορεί να υπάρχει καμιά αμφιβολία για το ότι το κάπνισμα προκαλεί αύξηση του καρκίνου της κύστεως και ότι υπάρχουν αρωματικές αμίνες καθώς και πολλές άλλες καρκινογόνες ενώσεις στον καπνό του τσιγάρου [15].

Η θνησιμότητα 40867 ανδρών οι οποίοι εργάζοντο στη βρετανική βιομηχανία ελαστικών το 1967 παρακολουθήθηκε για μιά περίοδο 10 ετών. Βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος καρκίνου της κύστεως μεταξύ των ανδρών οι οποίοι είχαν εργαστεί σε εργοστάσια όπου είναι ενδεχόμενο να είχε υπάρξει έκθεση σε αντιοξειδωτικά βασισμένα στην 1- και 2- ναφθυλαμίνη πριν οι ουσίες αυτές αποσυρθούν το 1949. Δεν βρέθηκε τέτοιος κίνδυνος μεταξύ άλλων ανδρών από τη βιομηχανία ελαστικών [23].

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Η 2-ναφθυλαμίνη είναι καρκινογόνος σε μύες, επίμυες, χάμστερ, σκύλους και πιθήκους μετά την από στόματος χορήγηση, προκαλώντας όγκους της κύστεως και, σε μύες, του ήπατος.

Η 2-ναφθυλαμίνη προκαλεί βλάβες του DNA και είναι μεταλλαξογόνος σε βακτήρια. Σε κύτταρα θηλαστικών σε καλλιέργεια προκαλεί βλάβες στο DNA, είναι κλαστογονική και αυξάνει τις ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων. Σε *in vivo* δοκιμασίες, ο έλεγχος για κηλίδες στο τρίχωμα μύς ήταν θετικός. Η ουσία προκάλεσε μεταλλάξεις στην *Drosophila melanogaster*, αλλά δεν αύξησε τις ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων, ενώ τα αποτελέσματα δοκιμασιών για την επαγωγή μικροπυρήνων ήσαν ασαφή.

Επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ότι η 2-ναφθυλαμίνη προκαλεί καρκίνο της ουροδόχου κύστεως στον άνθρωπο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1974) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Vol. 4. Some aromatic amines, hydrazine and related substances, N-nitroso compounds and miscellaneous alkylating agents.* Lyon, 97-111
- [2] Kadlubar, F.F., Unruh, L.E., Flammang, T.J., Sparks, D., Mitchum, R.K. and Mulder, G.J. (1981) Alteration of urinary levels of the carcinogen, N-hydroxy-2-naphthylamine and its N-glucuronide in the rat by control of urinary pH, inhibition of metabolic sulfation, and changes in biliary excretion. *Chem.-Biol. Interactions*, **33**, 129-147
- [3] Oglesby, L.A., Flammang, T.J., Tullis, D.L. and Kadlubar, F.F. (1981) Rapid absorption, distribution, and excretion of carcinogenic N-hydroxy-arylamines after direct urethral instillation into the rat urinary bladder. *Carcinogenesis*, **2**, 15-20
- [4] Kadlubar, F.F., Anson, J.F., Dooley, K.L. and Beland, F.A. (1981) Formation of urothelial and hepatic DNA adducts from the carcinogen 2-naphthylamine. *Carcinogenesis*, **2**, 467-470
- [5] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement 7. Overall evaluations of Carcinogenicity. An updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42.* Lyon, 261-263
- [6] Purchase, I.F.H., Kalinowski, A.E., Ishmael, J., Wilson, J., Gore, C.W. and Chart, I.S. (1981) Lifetime carcinogenicity study of 1- and 2-naphthylamine in dogs. *Br. J. Cancer*, **44**, 892-901
- [7] Hicks, R.M., Wright, R. and Wakenfield, J.St.J. (1982) The induction of rat bladder cancer by 2-naphthylamine. *Br. J. Cancer*, **46**, 646-661
- [8] Bonser, G.M., Clayson, D.B., Jull, J.M. and Pyrah, L.N. (1952) The carcinogenic properties of 2-amino-1-naphthol hydrochloride and its parent amine 2-naphthylamine. *Br. J. Cancer*, **6**, 412-42
- [9] Yoshida, M., Numot, S. and Otsuka, H. (1979) Histopathological changes induced in the urinary bladder and liver of female Balb/c mice treated simultaneously with 2-naphthylamine and cyclophosphamide. *Gann*, **70**, 645-652
- [10] Saffiotti, U., Cefis, F., Montesano, R. and Sellakumar, A.R. (1967) Induction of bladder cancer in hamsters fed aromatic amines. In: Deichmann, W.B. and Lampe, K.F. (eds). *Bladder Cancer. A Symposium*, Birmingham, AL, Aesculapius Publ. Co, 129-135
- [11] Conzelman, G.M., Moulton, J.E., Flanders, L.E. III., Springer, K. and Crout, D.W. (1969) Induction of transitional cell carcinomas of the urinary bladder in monkeys fed 2-naphthylamine. *J. Natl Cancer Inst.*, **42**, 825-836
- [12] De Serres, F.J. and Ashby, J. (eds). (1981) *Evaluation of Short-Term Tests for*

Carcinogens. Report of the International Collaborative Program, New York, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 190, 196, 197, 201, 217, 246, 264, 272, 282, 288, 416, 522, 582, 634, 639, 667

- [13] Chauhan, P.S., Neuhaeuser-Klaus, A. and Ehling, U.H. (1983) Induction of presumed somatic gene mutations in mice by 2-naphtylamine. *Mutat. Res.*, **121**, 267-272
- [14] Case, R.A.M., Hosker, M.E., McDonald, D.B. and Perason, J.T. (1954) Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. Part 1. The role of aniline, benzidine, alpha-naphtylamine and beta-naphtylamine. *Br. J. Ind. Med.*, **11**, 75-104
- [15] Cartwright, R.A. (1983) Historical and modern epidemiological studies on populations exposed to N-substituted aryl compounds. *Environ. Health Perspect.*, **49**, 13-19
- [16] Schulte, P.A., Ringen, K., Hemstreet, G.P., Altekruze, E.B., Gullen, W.H., Patton, M.G., Allsbrook, W.C., Jr, Crosby, J.H., West, S.S., Witherington, R., Koss, L., Bales, C.E., Tillet, S., Rooks, S.C.F., Stern, F., Stringer, W., Schmidt, V.A. and Brubaker, M.M. (1985) Risk assessment of a cohort exposed to aromatic amines. Initial results. *J. Occup. Med.*, **27**, 115-121
- [17] Stern, F.B., Murthy, L.I., Beaumont, J.J., Schulte, P.A. and Halperin, W.E. (1985) Notification and risk assessment for bladder cancer of a cohort exposed to aromatic amines. III. Mortality among workers exposed to aromatic amines in the last beta-naphtylamine manufacturing facility in the United States. *J. Occup. Med.*, **27**, 495-500
- [18] Rubino, G.F., Scansetti, G., Piolatto, G. and Pira, E. (1982) The carcinogenic effect of aromatic amines: an epidemiological study on the role of o-toluidine and 4,4'-methylene bis(2-methylaniline) in inducing bladder cancer in man. *Environ. Res.*, **27**, 241-254
- [19] Decarli, A., Peto, J., Piolatto, G. and La Vecchia, C. (1985) Bladder cancer mortality of workers exposed to aromatic amines: analysis of models of carcinogenesis. *Br. J. Cancer*, **51**, 707-712
- [20] Tsuchiya, K., Okubo, T. and Ishizu, S. (1975) An epidemiological study of occupational bladder tumours in the dye industry of Japan. *Br. J. Ind. Med.*, **32**, 203-209
- [21] Nakamura, J., Takamatsu, M., Doi, J., Ohkawa, T., Fujinaga, R., Ebisuno, S. and Sone, M. (1980) Clinical study on the occupational urinary tract tumor in Wakayama (Jpn). *Jpn. J. Urol.*, **71**, 945-951
- [22] Morinaga, K., Oshima, A. and Hara, I. (1982) Multiple primary cancers following exposure to benzidine and beta-naphtylamine. *Am. J. Ind. Med.*, **3**, 243-246
- [23] Baxter, P.J. and Werner, J.B. (1980) Mortality in the British rubber industry 1967-1976. Health and Safety Executive, Her Majesty's Stationery Office, London

5-ΝΙΤΡΟΑΚΕΝΑΦΘΕΝΙΟ

CAS 00602-87-9
EINECS No 2100250

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το 5-νιτροακεναφθένιο (1,2-διϋδρο-5-νιτρο-ακεναφθυλένιο) χρησιμοποιείται στην παρασκευή των χρωστικών ναφθαλιμίδης [1].

Το 5-νιτροακεταφθένιο εξετάστηκε από ομάδες εργασίες της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1978 [1] και στην ενημέρωση του 1987 [2] αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του 5-νιτροακεναφθενίου σε ζώα. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης του 5-νιτροακεναφθενίου στον άνθρωπο. Η ουσία αυτή είναι ενδεχόμενα καρκινογόνος για τον άνθρωπο (Ομάδα 2B)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Σε θηλυκούς επίμυες χορηγήθηκε 1% 5-νιτροακεναφθένιο στην τροφή για 4 μήνες (μέση ημερήσια πρόσληψη 200 mg/ζώο). Δώδεκα από τους τριάντα εκτεθέντες επίμυες επιβίωσαν για περισσότερο από 200 ημέρες και ο πρώτος όγκος βρέθηκε μετά από 280 ημέρες. Μεταξύ των 280 και 500 ημερών, όλοι οι επίμυες που είχαν επιβιώσει ανέπτυξαν κακοήθειες όγκους (ραβδομυοσαρκώματα, καρκινώματα του ακουστικού πόρου, αδενοκαρκινώματα του μαστικού αδένα και του λεπτού εντέρου). Όταν μία παρόμοια δόση χορηγήθηκε σε 20 αρσενικούς επίμυες για 6 μήνες, τα ζώα επιβίωσαν για τουλάχιστον 500 ημέρες και δεν παρατηρήθηκαν κακοήθειες όγκοι [3].

Σε μία άλλη μελέτη, όπου το 5-νιτροακεναφθένιο χορηγήθηκε στην τροφή (0.12 ή 0.24%) για 78 εβδομάδες σε επίμυες, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης κυελιδικών, βρογχιικών αδενωμάτων ή καρκινωμάτων σε εκτεθέντες επίμυες (1/96 αρσενικοί μάρτυρες, 7/41 ζώα χαμηλής δόσης, 5/47 ζώα υψηλής δόσης, 1/99 θηλυκοί μάρτυρες, 8/48 ζώα χαμηλής δόσης, 3/48 ζώα υψηλής δόσης). Υπήρξε αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης καρκινωμάτων στην περιοχή του εξωτερικού ακουστικού σωλήνα (αρσενικά:

0/96 μάρτυρες, 21/43 ζώα χαμηλής δόσης, 20/47 ζώα υψηλής δόσης: δηλυκά: 0/99 μάρτυρες, 28/49 ζώα χαμηλής δόσης, 35/48 ζώα υψηλής δόσης). Η συχνότητα εμφάνισης καρκινωμάτων του κλειτοριδικού αδένος ήταν αυξημένη στα εκτεθέντα δηλυκά (0/99 μάρτυρες, 6/49 ζώα χαμηλής δόσης και 5/48 ζώα υψηλής δόσης) [4]. Η χορήγηση 5-νιτροακεναφθενίου από το στόμα σε μύες (0.06 ή 0.12% στην τροφή για 78 εβδομάδες) προκάλεσε ηπατοκυτταρικά καρκινώματα στα δηλυκά (2/47 μάρτυρες, 23/47 ζώα χαμηλής δόσης και 18/45 ζώα υψηλής δόσης) [4]. Η χορήγηση 5-νιτροακεναφθενίου από το στόμα σε χάμστερ (1% στην τροφή για 6 μήνες) προκάλεσε χολαγγειώματα σε 7/13 δηλυκά ενώ δεν παρατηρήθηκε κανένας όγκος στα αρσενικά ή τους μάρτυρες και των δύο φύλων [3].

3. Πληροφορίες για μεταλλαζογόνες και γονοτοξικές ιδιότητες

Το 5-νιτροακεναφθένιο ήταν μεταλλαζογόνο στη *Salmonella typhimurium* με και χωρίς ενεργοποίηση [5, 6, 7].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν βρέθηκε καμιά σχετική αναφορά. Επιδημιολογικά δεδομένα δεν ήταν διαθέσιμα στην ομάδα εργασίας της IARC το 1987.

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Το 5-νιτροακεναφθένιο είναι καρκινογόνο σε μύες, επίμυες και χάμστερ μετά από χορήγηση από το στόμα, προκαλώντας όγκους σε διάφορες θέσεις.

Το 5-νιτροακεναφθένιο είναι μεταλλαζογόνο σε βακτήρια. Δεν υπάρχουν επιδημιολογικά στοιχεία για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης του 5-νιτροακεναφθενίου στον άνθρωπο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1978) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 16. Some aromatic amines and related nitro compounds- hair dyes, colouring agents and miscellaneous industrial chemicals.* Lyon, 319-324
- [2] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement 7. Overall evaluations of carcinogenicity. An updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42.* Lyon, 67
- [3] Takemura, N., Hashida, C. and Terasawa, M. (1974) Carcinogenic action of 5-nitro-acenaphthene, *Br. J. Cancer*, **30**, 481-483
- [4] National Cancer Institute (1978) Bioassay of 5-nitro-acenaphthene for possible carcinogenicity. Technical Report Series 118, DHEW Publication Number (NIH) 78-1373. Washington, DC
- [5] Yahagi, T., Shimizu, H., Nagao, M., Takemura, N. and Sugimura, T. (1975) Mutagenicity of 5-nitroacenaphthene in *Salmonella*. *Gann*, **66**, 581-582
- [6] Tokiwa, H., Nakagawa, R. and Ohnishi, Y. (1981) Mutagenic assay of aromatic nitro compounds with *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.*, **91**, 321-325
- [7] McCoy, E.C., De Marco, G., Rosenkranz, E.J., Anders, M., Rosenkranz, H.S. and Mermelstein, R. (1983) 5-Nitroacenaphthene: A newly recognized role for the nitro function in mutagenicity. *Environ. Mutagenesis*, **5**, 17-22

4-ΝΙΤΡΟΔΙΦΑΙΝΥΛΙΟ

CAS No 00092-93-3

EINECS No 2022047

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το 4-νιτροδιφαινύλιο χρησιμοποιείται σαν χημικό ενδιάμεσο στη παρασκευή του 4-αμινοδιφαινυλίου το οποίο χρησιμοποιείται σε μεγάλες ποσότητες κυρίως στην αντιοξειδωτικό ελαστικών και το οποίο έχει πλέον καταργηθεί.

Υπάρχουν χρωματογραφικές ενδείξεις για την έκκριση στα ούρα 4-αμινοδιφαινυλίου και του όξινου θειϊκού 4-αμινο-3-διφαινυλίου μετά τη χορήγηση 4-νιτροδιφαινυλίου σε επίμυες [1]. Οι διαλυτές ηπατικές πρωτεΐνες του επίμυος ανήγαγαν το 25% του 4-νιτροδιφαινυλίου σε 4-αμινοδιφαινύλιο κατά τη διάρκεια αναερόβιας επώασης διάρκειας 40 λεπτών. Κατά τη διάρκεια της αντίδρασης αποδείχθηκε ο σχηματισμός 4-νιτροδοδιφαινυλίου, το οποίο υπέστη αναγωγή 4 φορές πιο γρήγορα απ' ό τι το 4-νιτροδιφαινύλιο [2]. Οι παρατηρήσεις αυτές στήριξαν την ιδέα των Deichmann και συν. [3] ότι το 4-νιτροδιφαινύλιο είναι καρκινογόνο εξαιτίας της μεταβολικής μετατροπής του σε 4-αμινοδιφαινύλιο (βλέπε το κείμενο σχετικά με το 4-αμινοδιφαινύλιο στον παρόντα τόμο). Οι Radomski και συν. [4] πρότειναν μία δεύτερη δυνατότητα, δηλ. ότι η νιτρο-ένωση ίσως ανάγεται απ' ευθείας στο τελικό καρκινογόνο, τη νιτροδο- ή τη Ν-υδροξυλο-ένωση. Οι δύο αυτοί μεταβολίτες έχουν ανιχνευτεί στα ούρα σκύλων και πιδήκων στους οποίους χορηγήθηκε λιγότερο από το 1% 4-νιτροδιφαινύλιο (αν και σε σχετικά μικρές ποσότητες) της χορηγηθείσης δόσης. Το γεγονός ότι στα ούρα σκύλων βρέθηκαν χαμηλά επίπεδα θεωρείται ότι βρίσκεται σε συμφωνία με τη σχετικά χαμηλή ικανότητα καρκινογένεσης του 4-νιτροδιφαινυλίου στο είδος αυτό.

Το 4-νιτροδιφαινύλιο εξετάστηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1974 [5] και στην ενημέρωση του 1987 [6] αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του 4-νιτροδιφαινυλίου σε ζώα. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης του 4-νιτροδιφαινυλίου στον άνθρωπο».

πο. Η ουσία αυτή δεν μπορεί να ταξινομηθεί ως προς την ικανότητα καρκινογένεσης στον άνθρωπο (Ομάδα 3)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Σε τέσσερις μικτής διασταύρωσης δηλυκούς σκύλους χορηγήθηκαν από το στόμα τρεις φορές την εβδομάδα 300 mg 4- νιτροδιφαινυλίου/ζώο με τη μορφή κάψουλας (συνολικές δόσεις 98-129 g/ζώο). Μέσα σε 33 μήνες, 3 από τους 4 σκύλους είχαν αναπτύξει κακοήθεις όγκους της ουροδόχου κύστεως [3].

Όταν σε 6 δηλυκούς σκύλους beagle χορηγήθηκε 1 mg/kg βάρους 4-νιτροδιφαινύλιο από το στόμα σε μορφή κάψουλας 5 φορές την εβδομάδα για περίπου 3 χρόνια (συνολική δόση 5.2- 7.6 g/ζώο), δεν εμφανίστηκαν καρκινώματα της κύστεως, ούτε υπήρξε καμμία ένδειξη όγκων σε άλλες θέσεις. Ωστόσο, στο ίδιο πείραμα η 2-ναφθυλαμίνη και η βενζιδίνη δεν ήταν καρκινογόνες κάτω από τις πειραματικές συνθήκες οι οποίες εφαρμόστηκαν για το 4-νιτροδιφαινύλιο, ενώ το 4-αμινοδιφαινύλιο προκάλεσε καρκινώματα της κύστεως [7].

Παρόμοια, δεν παρατηρήθηκε κανένας όγκος της κύστεως όταν 5 δηλυκοί σκύλοι beagle έλαβαν 0.1 g 4-νιτροδιφαινυλίου/ζώο, 3 φορές την εβδομάδα για 31 μήνες (συνολική δόση 30-36 g/ζώο), ενώ η 2-ναφθυλαμίνη με χρήση του ίδιου χρονοδιαγράμματος και δοσολογίας προκάλεσε όμοιους όγκους [8]. Όταν 34 ή 30 νεογέννητοι αρσενικοί και 29 ή 35 νεογέννητοι δηλυκοί επίμυες έλαβαν μία φορά την εβδομάδα υποδόρια ένεση των 100 ή 50 μmol/kg βάρους, αντίστοιχα, 5-νιτροδιφαινύλιο (20-10 mg/kg βάρους) για 8 εβδομάδες, δεν παρατηρήθηκε καμμία ένδειξη καρκινογόνων επιπτώσεων στις 62 εβδομάδες. Μία όμοια ομάδα που εκτέθηκε σε 1-νιτροπυρένιο έδωσε θετική απόκριση ως προς την επαγωγή όγκων των μαστικών αδένων [9].

3. Πληροφορίες για μεταλλαζογόνες και γονοτοξικές ιδιότητες

Το 4-νιτροδιφαινύλιο ήταν θετικό σε μία σειρά δοκιμασιών στην *Salmonella typhimurium* με και χωρίς ενεργοποίηση [10, 11, 12].

Ήταν θετικό σε μία τροποποιημένη δοκιμασία pol A στην *E. coli* [13]. Προκάλεσε επίσης μη-προγραμματισμένη σύνδεση DNA σε πρωτογενείς

καλλιέργειες ηπατοκυττάρων επίμυος [14] και ήταν δεπικό σε μιά δοκιμασία σημειακών μεταλλάξεων σε κύτταρα δηλαστικών [15]. Προκάλεσε κυτταρική εξαλλαγή σε κύτταρα δηλαστικών σε καλλιέργεια [16].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν βρέθηκε καμμία σχετική αναφορά. Δεν υπήρχαν επιδημιολογικά δεδομένα διαθέσιμα στην ομάδα εργασίας της IARC το 1987. Είναι γνωστό ότι το 4-νιτροδιφαινύλιο ήταν η πρώτη ύλη για την παραγωγή 4-αμινοδιφαινυλίου στα εργοστάσια όπου παρατηρήθηκε αυξημένος αριθμός περιστατικών καρκίνου της κύστεως [17].

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Σε ένα πείραμα το οποίο διεξήχθη σε 4 σκύλους μικτής διασταύρωσης για 33 μήνες χωρίς μάρτυρες, προκλήθηκαν καρκινώματα της κύστεως σε 3 από τα 4 ζώα. Δύο άλλα πειράματα σε σκύλους beagle, ήταν αρνητικά αλλά οι συνολικές δόσεις ήταν χαμηλές.

Το 4-νιτροδιφαινύλιο προκαλεί βλάβες στο DNA και είναι μεταλλαζογόνο σε βακτήρια και κύτταρα δηλαστικών σε καλλιέργεια, ενώ στα τελευταία προκάλεσε κυτταρική εξαλλαγή.

Δεν υπάρχουν επιδημιολογικά στοιχεία για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης του 4-νιτροδιφαινυλίου στον άνθρωπο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Βιβλιογραφία

- [1] Laham, S. (1960) Biological conversion of 4-nitro-biphenyl to an active carcinogen. *Canad. J. Biochem. Psysiol.*, **38**, 1383-1385
- [2] Uehleke, H. and Nestel, K. (1967) Hydroxylamino- und Nitrosobiphenyl: Biologische Oxydationsprodukte von 4-Aminobiphenyl und Zwischenprodukte der Reduktion von 4-Nitrobiphenyl. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. Exp. Paht.*, **257**, 151-171
- [3] Deichmann, W.B., MacDonald, W.M., Coplan, M.M., Woods, F.M. and Anderson,

- W.A.D., (1958) Paranitrobiphenyl, an new bladder carcinogen in the dog. *Ind. Med. Surg.*, **27**, 634-637
- [4] Radomski, J.L., Conzelman, G.M., Jr, Rey, A.A. and Brill, E. (1973) N-oxidation of certain aromatic amines, acetamides, and nitro compounds by monkeys and dogs. *J. Natl Cancer Inst.*, **50**, 989-995
- [5] IARC (1974) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 4. Some aromatic amines, hydrazine and related substances, N-nitroso compounds and miscellaneous alkylating agents*, Lyon, 113-117
- [6] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement 7. Overall evaluations on Carcinogenicity. An updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*, Lyon, 67
- [7] Deichmann, W.B., Radomski, J., Glass, E., Anderson, W.A.D., Coplan, M. and Woods, F. (1965) Synergism among oral carcinogens. III. Simultaneous feeding of four bladder carcinogens to dogs. *Ind. Med. Surg.*, **34**, 640-649
- [8] Deichmann, W.B., Scotti, T., Radomski, J., Bernal, E. Coplan M. and Woods, F. (1965) Synergism among oral carcinogens. II. Results of the simultaneous feeding of bladder carcinogens to dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **7**, 657-659
- [9] Hirose, M., Lee, M.S., Wang, C.Y. and King, C.M. (1984) Induction of rat mammary gland tumors by 1-nitropyrene, a recently recognized environmental mutagen. *Cancer Res.*, **44**, 1158-1162
- [10] Purchase, I.F.H., Longstaff, E., Ashby, J., Styles, J.A., Anderson, D., Lefevre, P.A. and Westwood, F.R. (1978) An evaluation of 6 short-term tests for detecting organic chemical carcinogens. *Br. J. Cancer*, **37**, 873-903
- [11] Simmon, V.F. (1979) *in vitro* mutagenicity assays of chemical carcinogens and related compounds with *Salmonella typhimurium*. *J. Natl Cancer Inst.*, **62**, 893-899
- [12] Tokiwa, H., Nakagawa, K. and Ohnishi, Y. (1981) Mutagenic assay of aromatic nitro compounds with *Salmonella typhimurium*. *J. Natl Cancer Inst.*, **91**, 321-325
- [13] Rosenkranz, H.S. and Poirier, L.A. (1979) Evaluation of the mutagenicity and DNA-modifying activity of carcinogens and noncarcinogens in microbial systems. *J. natl Cancer Inst.*, **62**, 873-892
- [14] Probst, G.S., McMahon, R.E., Hill, L.F., Thompson, C.Z., Epp, J.P. and Neal, S.B. (1981) Chemically-induced unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte. A comparison with bacterial mutagenicity using 218 compounds. *Environ. Mutagenesis*, **3**, 11-32
- [15] Amacher, D.E. and Turner, G.N. (1982) Mutagenic evaluation of carcinogens and noncarcinogens in the L5178Y/TK assay utilising postmitochondrial fractions (S9) from normal rat liver. *Mutat. Res.*, **97**, 49-65

- [16] Pienta, R.J., Poiley, J.A. and Lebherz, W.B., III (1977) Morphological transformation of early passage Golden Syrian Hamster embryo cells derived from cryopreserved primary cultures as a reliable *in vitro* bioassay for identifying diverse carcinogens. *Int. J. Cancer*, **19**, 642-655
- [17] Melick, W.F., Escue, H.M., Naryka, J.J., Mezera, R.A. and Wheeler, E.P. (1955) The first reported cases of human bladder tumors due to a new carcinogen-xenylamine. *J. Urol.*, **74**, 760-766

2-ΝΙΤΡΟΝΑΦΘΑΛΕΝΙΟ

CAS No 00581-89-5

EINECS No 2094745

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το 2-νιτροναφθαλένιο εμφανίζεται σαν πρόσμιξη, σε ποσοστό περίπου 5%, στο 1-νιτροναφθαλένιο. Το 2-νιτροναφθαλένιο υφίσταται μεταβολική μετατροπή προς το ανθρωπίνο καρκινογόνο 2-ναφθυλαμίνη [1] ή σχετικούς μεταβολίτες στους επίμυες, στους πιθήκους αλλά όχι στους σκύλους [2, 3, 4].

Η ένωση αυτή εξετάστηκε από τη Διεθνή Υπηρεσία Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1985 [5] και αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του 2-νιτροναφθαλενίου σε ζώα (η αξιολόγηση αυτή βασίστηκε αποκλειστικά σε δημοσιευμένα στοιχεία). Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης του 2-νιτροναφθαλενίου στον άνθρωπο. Η ουσία αυτή δεν μπορεί να ταξινομηθεί ως προς την ικανότητα καρκινογένεσης στον άνθρωπο (Ομάδα 3)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Σε μία μη δημοσιευμένη μελέτη τέσσερις σκύλοι εκτέθηκαν από το στόμα σε 100 mg 2-νιτροναφθαλενίου κάθε μέρα επί 8 μήνες. Μετά από 10.5 χρόνια, παρατηρήθηκαν όγκοι (οι οποίοι περιγράφηκαν σαν δηλώματα σε διάφορα στάδια κακοήθειας) της ουροδόχου κύστεως σε 3 επιζώντες σκύλους [6]. Σε τρεις πιθήκους οι οποίοι είχαν προηγουμένα εκτεθεί σε χλωροκίνη (chloroquine) για τη θεραπεία πειραματικής μόλυνσης από plasmodium, χορηγήθηκε 2-νιτροναφθαλένιο, 242 mg/kg βάρους ανά ημέρα επί 6 ημέρες την εβδομάδα, με κατετηριασμό στομάχου. Δεν χρησιμοποιήθηκαν ταυτόχρονοι μάρτυρες. Σε δύο πιθήκους που δυσιάστηκαν μετά από ένα μήνα χορήγησης βρέθηκαν μεταβολίτες της 2-ναφθυλαμίνης στα ούρα. Ο άλλος δυσιάστηκε μετά από 54 μήνες και στη νεκροψία βρέθηκαν δηλώματα της κύστεως [7].

3. Πληροφορίες για μεταλλαζογόνες και γονοτοξικές ιδιότητες

Το 2-νιτροναφθαλένιο ήταν μεταλλαζογόνο στη *Salmonella typhimurium* με και χωρίς ενεργοποίηση [8, 9, 10, 11]. Προκάλεσε μιτωτικό ανασυνδυασμό στον *Saccharomyces cerevisiae* [10] και ανέστειλε επιλεκτικά την επιδιόρθωση του DNA σε ελαττωματικά στελέχη *E. coli* [12, 13]. Το 2-νιτροναφθαλένιο δεν προκάλεσε μη-προγραμματισμένη σύνδεση DNA σε ηπατοκύτταρα επίμυος ή μυός σε καλλιέργεια [14] αλλά προκάλεσε κυτταρική εξαλλαγή [15].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν βρέθηκε καμμιά σχετική παραπομπή. Δεν υπάρχουν επιδημιολογικά δεδομένα διαθέσιμα στην ομάδα εργασίας της IARC το 1987.

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Υπάρχουν ενδείξεις ότι το 2-νιτροναφθαλένιο είναι καρκινογόνο στους σκύλους και πιθανά τους πιθήκους μετά από χορήγηση από το στόμα, προκαλώντας όγκους της κύστεως.

Το 2-νιτροναφθαλένιο προκαλεί βλάβες στο DNA και είναι μεταλλαζογόνο σε βακτήρια. Δύο δοκιμασίες πρόκλησης βλαβών του DNA σε κύτταρα θηλαστικών σε καλλιέργεια απέβησαν αρνητικές, αλλά μιά δοκιμασία πρόκλησης κυτταρικής εξαλλαγής ήταν θετική.

Δεν υπάρχουν επιδημιολογικά στοιχεία για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης του 2-νιτροναφθαλενίου στον άνθρωπο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement, 7. Overall evaluations of carcinogenicity. An updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*, Lyon, 165-168

- [2] Johnson, D.E. and Cornish, H.H. (1978) Metabolic conversion of 1- and 2-nitronaphthalene to 1- and 2-naphthylamine in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **46**, 549-553
- [3] Radomski, J.L., Conzelman, G.M., Jr, Rey, A.A. and Brill, E. (1973) N-Oxidation of certain aromatic amines, acetamides, and nitro compounds by monkeys and dogs. *J. Natl Cancer Inst.*, **50**, 989-995
- [4] Poirier, L.A. and Weisburger, J.H. (1974) Enzymic reduction of carcinogenic aromatic nitro compounds by rat and mouse liver fractions. *Biochem. Pharmacol.*, **23**, 661-669
- [5] IARC (1988) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 46. Engine exhausts and some nitroarenes*, Lyon (In press).
- [6] A study by E.I. du Pont de Nemours and Co. (1976). Summary available from US Department of health, Education and Welfare, Rockville, MD
- [7] Conzelman, G.M., Jr, Moulton, J.E. and Flanders, L.E. III (1970) Tumours in the urinary bladder of a monkey. Induction with 2-nitronaphthalene. *Gann*, **61**, 79-80
- [8] McCoy, E.C., Rosenkranz, E.J., Petrullo, L.A., Rosenkranz, H.S. and Mermelstein, R. (1981) Structural basis of the mutagenicity in bacteria of nitrated naphthalene and derivatives. *Environ. Mutagenesis*, **3**, 499-511
- [9] El-Bayoumy, K., Lavoie, E.J., Hecht, S.S., Fow, E.A. and Hoffmann, D. (1981) The influence of methyl substitution on the mutagenicity of nitronaphthalenes and nitrobiphenyls, *Mutat. Res.*, **81**, 143-153
- [10] Simmon, V.F. (1979) *In vitro* assays for recombinogenic activity of chemical carcinogens and related compounds with *Saccharomyces cerevisiae* D3. *J. Natl Cancer Inst.*, **62**, 901-909
- [11] Klopman, G., Tonucci, D.A., Holloway, M. and Rosenkranz, H.S. (1984) Relationship between polarographic reduction potential and mutagenicity of nitroarenes. *Mutat. Res.*, **126**, 139-144
- [12] Rosenkranz, H.S. and Poirier, L.A. (1979) An evaluation of the mutagenicity and DNA-modifying activity in microbial systems of carcinogens and non-carcinogens. *J. Natl Cancer Inst.*, **62**, 873-892
- [13] De Flora, S., Znacchi, P., Camoirano, A. Bennicelli, C. and Badolati, G.S. (1984) Genotoxic activity and potency of 135 compounds in the Ames reversion test and in a bacterial DNA-repair test. *Mutat. Res.*, **133**, 161-198
- [14] Mori, H., Sugie, S., Yoshimi, N., Kinouchi, T. and Ohnishi, Y. (1987) Genotoxicity of a variety of nitroarenes and other nitro compounds in DNA-repair tests with rat and mouse hepatocytes. *Mutat. Res.*, **190**, 159-167

- [15] Pienta, R.J. (1980) Evaluation and relevance of the Syrian hamster embryo cell system. In: Williams, G.M., Kroes, R., Waaijers, H.W. and Van de Poll, K.W. (eds). The predictive value of short-term screening tests in carcinogenic evaluation. Elsevier/North Holland, Amsterdam, 149-169

2-ΝΙΤΡΟΠΡΟΠΑΝΙΟ

CAS 00079-46-9

EINECS No 2012091

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το 2-νιτροπροπάνιο χρησιμοποιείται κυρίως σαν διαλύτης (μελάνες, βαφές, βερνίκια και συνδετικό ελαστικό) και σαν χημικό ενδιάμεσο.

Το 2-νιτροπροπάνιο εξετάστηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1982 [1] και στην ενημέρωση του 1987 [2] αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του 2-νιτροπροπανίου σε ζώα. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης του 2-νιτροπροπανίου στον άνθρωπο. Η ουσία αυτή είναι ενδεχόμενα καρκινογόνος για τον άνθρωπο (Ομάδα 2B)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Έχουν διεξαχθεί δύο τύποι μακροπρόθεσμων μελετών εισπνοής σε επίμυες. Στην πρώτη, 50 αρσενικοί επίμυες εκτέθηκαν σε 27 ή 207 ppm 2-νιτροπροπανίου για 7 ώρες/ημέρα 5 ημέρες/εβδομάδα για περιόδους έως 24 εβδομάδες. Πενήντα επίμυες εκτέθηκαν σε διηθημένο αέρα. Ομάδες 10 επίμυων αποσύρθηκαν κατά διαστήματα μέχρι και μετά από έξη μήνες. Δεν αναφέρθηκε κανένα σημαντικό εύρημα μετά από έκθεση σε 27 ppm. Παρατηρήθηκαν νεοπλάσματα του ήπατος και στους 10 επίμυες των 207 ppm οι οποίοι θανατώθηκαν στους 6 μήνες [3]. Στη δεύτερη μελέτη, ομάδες 125 αρσενικών και 125 θηλυκών επίμυων (με ίδιους αριθμούς μαρτύρων) εκτέθηκαν σε ατμούς 2-νιτροπροπανίου για 7 ώρες/ημέρα, 5 ημέρες/εβδομάδα. Ομάδες 10 αρσενικών και 10 θηλυκών θανατώθηκαν κατά διαστήματα μέχρι και μετά από 22 μήνες, οπότε και θανατώθηκαν όλα τα ζώα. Όλα τα ζώα υπέστησαν λεπτομερή παθολογική και ιστολογική εξέταση και οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η εικόνα της συχνότητας καλοήθων και κακοήθων όγκων καθώς και η εικόνα των εκφυλιστικών και φλεγμονωδών διαδικασιών που παρατηρήθηκαν δεν αποκάλυψαν καμιά σημαντική επίπτωση της έκθεσης σε 2-νιτροπροπάνιο στα 2.5 ppm για περιόδους έως και 22 μήνες [4,5].

Σε μία άλλη μελέτη, 22 αρσενικοί επίμυες εκτέθηκαν σε 2-νιτροπροπάνιο με καθετηριασμό στομάχου σε δόση 1 mmol/kg τρεις φορές την εβδομάδα για 16 εβδομάδες. Εμφανίσθηκαν τόσο καλοήθεις όσο και κακοήθεις όγκοι του ήπατος σε όλα τα ζώα. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σε άλλα όργανα [6].

3. Πληροφορίες για μεταλλαζογόνες και γονοτοξικές ιδιότητες

Το 2-νιτροπροπάνιο ήταν θετικό στη δοκιμασία αντίστροφης μετάλλαξης με και χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση [7, 8, 9, 10]. Το 2-νιτροπροπάνιο προκάλεσε επιδιορθωτική σύνδεση DNA σε ήπαρ επίμυος *in vivo* και σε ηπατοκύτταρα σε καλλιέργεια *in vitro*, όχι όμως σε κύτταρα δηλαστικών εξωηπατικής προέλευσης σε καλλιέργεια [11]. Η ουσία δεν προκάλεσε μικροπυρήνες στο μυελό των οστών μυών [7, 12].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Έχει αναφερθεί μόνο μία επιδημιολογική μελέτη εργατών εκτεθέντων σε 2-νιτροπροπάνιο [13]. Αυτή έδωσε ουσιαστικά αρνητικά αποτελέσματα, αν και υπήρξε κάποια ένδειξη αύξησης των λεμφικών καρκίνων. Η περίοδος παρακολούθησης ήταν σύντομη και η μελέτη διέθετε χαμηλή στατιστική ισχύ.

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Το 2-νιτροπροπάνιο είναι καρκινογόνο σε επίμυες μετά από εισπνοή και έκθεση από το στόμα, προκαλώντας όγκους του ήπατος.

Το 2-νιτροπροπάνιο είναι μεταλλαζογόνο σε κατήρια. Σε κύτταρα δηλαστικών σε καλλιέργεια προκαλεί βλάβες του DNA. Σε *in vivo* δοκιμασίες προκαλεί βλάβες στο DNA, αλλά μία δοκιμασία μικροπυρήνων απέβη αρνητική.

Δεν υπάρχουν επαρκή επιδημιολογικά στοιχεία για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης του 2-νιτροπροπανίου στον άνθρωπο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Υπάρχει ανάγκη για επιδημιολογικές μελέτες σε εργάτες οι οποίοι έχουν υποστεί έκθεση σε υψηλά επίπεδα 2-νιτροπροπανίου.

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1982) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 29. Some industrial chemicals and dyestuffs*, Lyon, 332-343
- [2] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement 7. Overall evaluations of carcinogenicity. An updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*, Lyon, 67
- [3] Lewis, T.R., Ulrich, C.E. and Busey, W.M. (1979) Subchronic inhalation toxicity of nitromethane and 2-nitro-propane. *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, **2**, 233-249
- [4] Griffin, T.B., Coulston, F. and Stein, A.A. (1980) Chronic inhalation exposure of rats to vapors of 2-nitropropane at 25 ppm. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **4**, 267-281
- [5] Griffin, T.B., Stein, A.A. and Coulston, F. (1981) Histologic study of tissues and organs from rats exposed to vapors of 2-nitropropane at 25 ppm. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **5**, 194-201
- [6] Fiala, E.S., Czerniak, R., Castonguay, A., Conaway, C.C., and Rivenson, A. (1987) Assay of 1-nitropropane, 2-nitropropane, 1-azoxypropane and 2-azoxypropane for carcinogenicity by gavage in Sprague-Dawley rats. *Carcinogenesis*, **8**, 1947-1949
- [7] Hite, M. and Skeggs, H. (1979) Mutagenic evaluation of nitroparaffins in the *Salmonella typhimurium*/mammalian microsome test and the micronucleus test. *Environ. Mutagenesis*, **1**, 383-389
- [8] Speck, W.T., Meyer, L.W., Zeiger, E. and Rosenkranz, H.S. (1982) Mutagenicity and DNA-modifying activity of 2-nitropropane. *Mutat. Res.*, **104**, 49-54
- [9] Loeffroth, G., Nilsson, L. and Anderson, J.R. (1981) The mutagenicity of nitroalkanes in the Ames *Salmonella* microsome assay (Abstract). *Environ. Mutagenesis*, **3**, 336-337
- [10] Goeggelmann, W., Bauchinger, M., Kulka, U. and Schmid, E. (1988) Genotoxicity of 2-nitropropane and 1-nitropropane in *Salmonella typhimurium* and human lymphocytes. *Mutagenesis*, **3**, 137-140
- [11] Andrae, U., Homfeldt, H., Vobl, L., Lichtmanegger, J. and Summer, K.H. (1988) 2-Nitropropane induces DNA repair synthesis in rat hepatocytes *in vitro* and *in vivo*. *Carcinogenesis*, **9**, 811-815

- [12] Kleisch, U. and Adler, I.D. (1987) Micronucleus test in bone marrow of mice treated with 1-nitropropane, 2-nitropropane and cisplatin. *Mutat. Res.*, **192**, 181-184
- [13] NIOSH (1980) Health Hazards Alert: 2-Nitropropane. NIOSH Publication No. 80-142, Rockville, M.D., National Institute for Occupational Safety and Health

N-ΝΙΤΡΩΔΟΔΙΜΕΘΥΛΑΜΙΝΗ

CAS No 00062-75-9

EINECS No 2005498

1. Εισαγωγικά σχόλια

Πριν από το 1976, η Ν-νιτρωδοδιμεθυλαμίνη (N,N-διμεθυλονιτρωδοαμίνη) εχρησιμοποιείτο στις ΗΠΑ για την παραγωγή υγρού καυσίμου πυραύλων. Η σημερινή χρήση της περιορίζεται στην έρευνα της μεταλλαζογένεσης και της καρκινογένεσης.

Έκθεση μπορεί να συμβεί σε περιβάλλον στο οποίο πρόδρομες ενώσεις της Ν-νιτρωδοδιμεθυλαμίνης, π.χ. η διμεθυλαμίνη, έρχονται σε επαφή με νιτρωδοτικούς παράγοντες όπως το διοξείδιο του αζώτου. Η Ν-νιτρωδοδιμεθυλαμίνη είναι παρούσα στον αέρα των χυτηρίων, των θυρσοδεμείων και στις βιομηχανίες ελαστικών, στον καπνό του τσιγάρου και εμφανίζεται επίσης σαν πρόσμιξη κάποιων ζιζανιοκτόνων, αλκοολούχων ποτών και τροφίμων [1, 2]. Μπορεί να σχηματιστεί ενδογενώς μέσω νιτρώδωσης κατάλληλων πρόδρομων ενώσεων [1] και έχει ανιχνευτεί στο ανθρώπινο αίμα μετά την κατανάλωση γεύματος το οποίο περιείχε νιτρικά [3].

Η Ν-νιτρωδοδιμεθυλαμίνη μετατρέπεται από οξειδάσες μικτής λειτουργίας σε Ν-υδροξυμεθυλο-Ν-μεθυλονιτρωδοαμίνη. Το προϊόν αυτό διασπάται προς φορμαλδεΐδη και το μεθυλοδιαζονιακό ιόν το οποίο είναι μεθυλιωτικός παράγοντας [4].

Η Ν-νιτρωδοδιμεθυλαμίνη εξετάστηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARCH) το 1972 [5], 1978 [1] και στην ενημέρωση του 1987 [6] αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης της Ν-νιτρωδοδιμεθυλαμίνης σε ζώα. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης της Ν-νιτρωδοδιμεθυλαμίνης για τον άνθρωπο. Η ουσία αυτή είναι πιθανά καρκινογόνος στον άνθρωπο (Ομάδα 2Α)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Ένας μεγάλος αριθμός μελετών σε πολλά είδη θηλαστικών, με χρήση διαφορετικών οδών έκθεσης (από το στόμα, εισπνοή, ενδοτραχειακή ενστάλαξη, υποδόρια, ενδομυϊκή, ενδοπεριτοναϊκή ενδονεφρική ή οπισθοπεριτοναϊκή ένεση), απέδειξαν την ικανότητα καρκινογένεσης της N-νιτρωδοδιμεθυλαμίνης. Τις περισσότερες φορές εμφανίστηκαν όγκοι στο ήπαρ, τον χολικό πόρο, τα νεφρά και τους πνεύμονες [1].

Έκθεση σε συγκέντρωση 50 mg/l N-νιτρωδοδιμεθυλαμίνης στο πόσιμο νερό για μιά εβδομάδα ήταν αρκετή για να επάγει όγκους του νεφρού και του πνεύμονα σε μύες [7].

Σε μιά σημαντική μελέτη με 4000 επίμυες και 16 επίπεδα δόσης, δείχθηκε ότι η N-νιτρωδοδιμεθυλαμίνη χορηγούμενη στο πόσιμο νερό προκάλεσε σημαντική, δοσο-εξαρτώμενη αύξηση των όγκων του ήπατος σε θηλυκά και αρσενικά ζώα. Ορισμένες από τις επιδράσεις αυτές παρατηρήθηκαν σε δόσεις μεταξύ 0.07 και 0.1 mg/kg βάρους/ημέρα [8].

Σε θηλυκούς μύες χορηγήθηκε 10 mg/l N-νιτρωδοδιμεθυλαμίνης στο πόσιμο νερό για 4 εβδομάδες πριν το ζευγάρι και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού. Οι απόγονοι κατόπιν έλαβαν την ίδια συγκέντρωση στο πόσιμο νερό μέχρι την ηλικία των 22 εβδομάδων, οπότε τα ζώα θανατώθηκαν. Η συχνότητα εμφάνισης όγκων του πνεύμονος ήταν στατιστικά αυξημένη στα αρσενικά (8/25, σε σύγκριση με 1/23 μάρτυρες) [9].

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες και γονοτοξικές ιδιότητες

Η N-νιτρωδοδιμεθυλαμίνη αντιδρά με το DNA *in vitro* [5]. Έχει παρουσιάσει μεταλλαξογόνο δραστηριότητα παρουσία συστήματος μεταβολικής ενεργοποίησης στην *Salmonella typhimurium*, την *E. coli* και τον *Bacillus subtilis* [4, 10]. Μιά δοκιμασία *rec* στον *Bacillus subtilis* ήταν θετική [10]. Ήταν επίσης μεταλλαξογόνος στον *Saccharomyces cerevisiae* και τη *Neurospora crassa* [10]. Θετικό αποτέλεσμα βρέθηκε επίσης στη *Drosophila melanogaster* [11]. Έχει αναφερθεί πρόκληση μη-προγραμματισμένης σύνδεσης DNA *in vitro* σε ηπατοκύτταρα επίμυος και ανθρώπινους ινοβλάστες [12][14]. Έχει δειχθεί πρόκληση σημειακών μεταλλάξεων σε κύτταρα ωοθηκικής *in vitro* [14]. Σε ηπατικά κύτταρα chinese χάμστερ επίμυος προκλήθηκε εξαλλαγή μετά από χορήγηση N-νιτρωδοδιμεθυλαμίνης [15].

Έχουν ληφθεί θετικά αποτελέσματα για πρόκληση μη-προγραμματισμένης σύνδεσης DNA *in vivo* σε κύτταρα πνεύμονος και ήπατος [16], ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων στο μυελό των οστών chinese χάμστερ [17], μικροπυρήνων σε εμβρυϊκό αίμα επίμυος [18], χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε ηπατικά κύτταρα chinese χάμστερ [19] και λεμφοκυττάρων επίμυος [20]. Η δοκιμασία της επικρατούς θνησιγόνου μετάλλαξης σε μύες ήταν αρνητική [21].

Η παραπάνω συζήτηση βασίζεται σε μία ανασκόπηση των πολλών βιβλιογραφικών αναφορών που υπάρχουν γι' αυτή την ουσία. Κατά συνέπεια το κείμενο αποτελείται από μία επιλογή βασικών αναφορών.

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Σε μία ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν βρέθηκε καμμιά σχετική αναφορά. Δεν υπήρχαν επιδημιολογικά στοιχεία διαδέσιμα στην ομάδα εργασίας της IARC το 1987.

Είναι γνωστό ότι οι εργάτες στη βιομηχανία ελαστικών παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου σε διάφορες θέσεις [22]. Εξαιτίας αυτής της ανησυχίας μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις στον αέρα με δειγματοληψία χώρου ή προσωπικό ανιχνευτή. Ανιχνεύοντο σε τακτική βάση N-νιτρωδοδιμεθυλαμίνη και N-νιτρωδομορφολίνη. Κατά τη διάρκεια της παραγωγής ελαστικών και προϊόντων ελαστικών, οι νιτρωδοαμίνες σχηματίζονται λόγω της χρήσης δειωμένων καταλυτών βουλκανισμού οι οποίοι βασίζονται σε αμίνες, και της παρουσίας παραγόντων όπως η N-νιτρωδοδιφαινυλαμίνη σε συνδυασμό με τη χρήση αερίων οξειδίων του αζώτου [23].

Οι εργάτες βυρσοδεγείων είναι μία άλλη ομάδα με πιθανή έκθεση στη N-νιτρωδοδιμεθυλαμίνη [24]. Μελετήθηκε η θνησιμότητα από καρκίνο 9365 εργατών από δύο βυρσοδεγεία και παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος καρκίνου των νεφρών (2 θάνατοι ενώ αναμένοντο 0.9) στον χώρο στεγνώματος των δερμάτων (beamhouse) ενός από αυτά. Αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του ήπατος (3 θάνατοι ενώ αναμένοντο 0.42) παρατηρήθηκε στον χώρο εμβάπτισης των δερμάτων (tanyard) του ίδιου βυρσοδεγείου, όπου τα επίπεδα νιτρωδοαμινών στον αέρα εκυμαίνοντο από 0.1 μέχρι 11 μg ανά m^3 [25].

Η παρατήρηση στην Ιαπωνία και την Κίνα έκθεσης σε υψηλές συγκεντρώσεις διμεθυλαμίνης και άλλων αμινών σχετιζομένων με τη διατροφή και τον

τρόπο μαγειρέματος εθεωρήθηκε ότι προσθέτει στις ενδείξεις σύμφωνα με τις οποίες διαιτητικοί παράγοντες ίσως παίζουν σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία του καρκίνου του στομάχου και άλλων γαστρο-εντερικών καρκίνων [26].

Η έκθεση σε N-νιτρωδοενώσεις θα μπορούσε να είναι ένας παράγοντας που συνεισφέρει στον αυξημένο κίνδυνο καρκίνου που παρατηρείται στους καπνιστές, και έχει προταθεί ότι είναι σημαντική για τον αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του οισοφάγου που παρατηρείται στη Βόρεια Κίνα [2].

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Η N-νιτρωδοδιμεθυλαμίνη είναι καρκινογόνος σε μεγάλο αριθμό θηλαστικών ειδών μετά από διάφορες οδούς έκθεσης, συμπεριλαμβανομένων της εισπνοής και της έκθεσης από το στόμα, προκαλώντας κακοήθεις καρκίνους σε διάφορες θέσεις.

Η N-νιτρωδοδιμεθυλαμίνη προκαλεί βλάβες στο DNA και είναι μεταλλαζογόνος σε βακτήρια. Σε κύτταρα θηλαστικών σε καλλιέργεια προκαλεί βλάβες στο DNA, είναι μεταλλαζογόνος και προκαλεί κυτταρική εξαλλαγή.

Σε συστήματα ελέγχου *in vivo* προκαλεί βλάβες στο DNA, είναι κλαστογονική και αυξάνει τις συχνότητες ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων και μικροπυρήνων. Μία δοκιμασία επικρατούς θνησιγόνου μετάλλαξης ήταν αρνητική, αλλά η ουσία επάγει μεταλλάξεις στην *Drosophila melanogaster*.

Δεν υπάρχουν επαρκή επιδημιολογικά στοιχεία για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης της N-νιτρωδοδιμεθυλαμίνης στον άνθρωπο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1978) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 17. Some N-nitrosocompounds*, Lyon, 125-175
- [2] Bartsch, H and Montesano, R. (1984) Relevance of nitrosamines to human cancer. *Carcinogenesis*, **5**, 1381-1393

- [3] Gough, T.A., Webb, K.S. and Swann, P.F. (1983) An examination of human blood for the presence of volatile nitrosamines. *Food Chem. Toxicol.*, **21**, 151-156
- [4] Guttenplan, J.B. (1987) N-Nitrosamines: bacterial mutagenesis and *in vitro* metabolism. *Mutat. Res.*, **186**, 81-134
- [5] IARC (1972) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Vol. 1. Some inorganic substances, chlorinated hydrocarbons, aromatic amines, N-nitroso compounds and natural products*, Lyon, 95-106
- [6] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement 7. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*, Lyon, 67
- [7] Terracini, B., Palestro, G., Ramella Gigliardi, M. and Monstasano, R. (1966) Carcinogenicity of dimethylnitrosamine in Swiss mice. *Br. J. Cancer*, **20**, 871-878
- [8] Peto, R., Gray, R., Brantom, P. and Grasso, P. (1984) Nitrosamine carcinogenesis in 5120 rodents: chronic administration of sixteen different concentrations of NDES, NDMA, NPYR and NPIP in the water of 4440 inbred rats, with parallel studies on NDEA alone of the effect of age of starting (3,6 or 20 weeks) and of species (rats, mice or hamsters). In: O'Neill, I.K., Von Borstel, R.C., Miller, C.T., Long, J. and Bartsch, H. (eds). *IARC Scientific Publications*, Lyon, Vol. 57, 627-665
- [9] Anderson, L.M., Priest, L.J. and Budinger, J.M. (1979) Lung tumorigenesis in mice after chronic exposure in early life to a low dose of dimethylnitrosamine. *J. Natl Cancer Inst.*, **62**, 1553-1555
- [10] Montesano, R. and Bartsch, H. (1976) Mutagenic and carcinogenic N-nitroso compounds: possible environmental hazards. *Mutat. Res.*, **32**, 179-228
- [11] Fahmy, O.G., Fahmy, M.J. and Wiessler, M. (1975) Alpha-Acetoxy-dimethylnitrosamine. A proximate metabolite of the carcinogenic amine. *Biochem. Pharmacol.*, **24**, 1145-1148
- [12] Williams, G.M. (1977) Detection of chemical carcinogens by unscheduled DNA synthesis in rat liver primary cell cultures. *Cancer Res.*, **37**, 1845-1851
- [13] Laishes, B.A. and Stich, H.F. (1973) Repair synthesis and sedimentation analysis of DNA of human cells exposed to dimethylnitrosamine and activated dimethylnitrosamine. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **52**, 827-833
- [14] O'Neill, J.P., Machanoff, R., San Sebastian, J.R. and Hsie, A.W. (1982) Cytotoxicity and mutagenicity of dimethylnitrosamine in mammalian cells (CHO/HGPRT system): Enhancement by calcium phosphate. *Environ. Mutagenesis*, **4**, 7-18
- [15] Williams, G.M., Elliott, J.M. and Weisburger, J.H. (1973) Carcinoma after malignant conversion *in vitro* of epithelial-like cells from rat liver following exposure to chemical carcinogens. *Cancer Res.*, **33**, 606-612

- [16] Doolittle, D.J., Bermudez, E., Working, P.K. and Butterworth, B.E. (1984) Measurement of genotoxic activity in multiple tissues following inhalation exposure to dimethylnitrosamine. *Mutat. Res.*, **141**, 123-127
- [17] Neal, S.B. and Probst, G.S. (1983) Chemically-induced sister-chromatid exchange *in vivo* in bone marrow of Chinese hamsters. *Mutat. Res.*, **113**, 33-43
- [18] Fumero, S., Peano, S., Meriggi, J., Berruto, G., Silvestri, S. and Mondino, A. (1981) Micronucleus induction by dimethylnitrosamine in rat fetal blood. *Mutat. Res.*, **91**, 71-73
- [19] Brooks, A.L. and Cregger, V. (1973) Production of chromosome type aberrations in the liver cells of the Chinese hamster by dimethylnitrosamine (DNM) (Abstract). *Mutat. Res.*, **21**, 214
- [20] Lily, L.J., Bahner, B. and Magee, P.N. (1975) Chromosome aberrations induced in rat lymphocytes by nitroso compounds as a possible basis for carcinogen screening. *Nature*, **258**, 611-612
- [21] Epstein, S.S., Arnold, E., Andrea, J., Bass, W. and Bishop, Y. (1972) Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **23**, 288-325
- [22] IARC (1982) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol 28. The Rubber industry*, Lyon, 219-221
- [23] Spiegelhalder, B. and Preussmann, R. (1983) Occupational nitrosamine exposure. I. Rubber and tyre industry. *Carcinogenesis*, **4**, 1147-52
- [24] Spiegelhalder, B. (1984) Occupational exposure to N-nitrosamines. Air measurements and biological monitoring. IARC Scientific Publications No. 57, Lyon, 937-942
- [25] Stern, F.B., Beaumont, J.J., Halperin, W.E., Murthy, L.I. Hills, B.W. and Fajen, J.M. (1987) Mortality of chrome leather tannery workers and chemical exposures in tanneries. *Scand J. Work Environ. Health*, **13**, 108-117
- [26] Lin, J.K., Lee, Y.J. and Chang H.W. (1983) High concentrations of dimethylamine and methylamine in squid and octopus and their implications in tumour aetiology. *Food chem. Toxicol.*, **21**, 143-149

1,3-ΠΡΟΠΑΝΟ-ΣΟΥΛΤΟΝΗ

CAS No 01120-71-4

EINECS No 2143179

1. Εισαγωγικά σχόλια

Η 1,3-προπано-σουλτόνη είναι αλκυλιωτικός παράγοντας. Χρησιμοποιείται σαν χημικό ενδιάμεσο για την εισαγωγή προπυλοσουλφονικών ομάδων σε βιομηχανικά προϊόντα όπως απορρυπαντικά, παράγοντες ύγρανσης, κατιοντοανταλλακτικές ρητίνες και τροποποιημένα άμυλα (αμυλόκολλες) που χρησιμοποιούνται στην κλωστοϋφαντουργία [1].

Η 1,3-προπано-σουλτόνη εξετάστηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1974 [1] και στην ενημέρωση του 1987 [2] αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης της 1,3-προπано-σουλτόνης σε πειραματόζωα. Δεν υπάρχουν στοιχεία για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης της 1,3-προπано-σουλτόνης για τον άνθρωπο. Η ουσία αυτή είναι ενδεχόμενα καρκινογόνος στον άνθρωπο (Ομάδα 2B)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Μεταξύ 12 επίμυων στους οποίους χορηγήθηκαν με καθετηριασμό στομάχου εβδομαδιαίες δόσεις 30 mg 1,3-προπано-σουλτόνης/kg βάρους σε υδατικό διάλυμα 3%, οι 4/10 επιζώντες ανέπτυξαν κακοήθεις όγκους μεταξύ των ημερών 248 και 377. Οι όγκοι ήσαν: ένας μικτός γλειο-μεσοδερμικός όγκος, ένα σάρκωμα των πρόσδετων κυττάρων του εγκεφάλου, ένα νεφροβλάστωμα και ένα υποδόριο σάρκωμα των ατρακτοειδών κυττάρων [3]. Υδατικό διάλυμα 1,3-προπано-σουλτόνης το οποίο χορηγήθηκε με καθετηριασμό στομάχου σε επίμυες δύο φορές την εβδομάδα σε δόσεις 56 mg/kg βάρους για 32 εβδομάδες και 28 mg/kg βάρους για 60 εβδομάδες προκάλεσε γλειώματα σε 29/52 και 27/52 επίμυες, αντίστοιχα, που υποβλήθηκαν σε νεκροψία την εξηκοστή εβδομάδα. Επιπλέον, διάφοροι επίμυες είχαν λευχαιμία, όγκους του ακουστικού πόρου και αδenoκαρκινώματα του λεπτού εντέρου. Σε 12 μάρτυρες οι οποίοι θανατώθηκαν στις 61 εβδομάδες, βρέθηκε

μόνο 1 αδένωμα της υπόφυσης. Ένας δηλκός μάρτυρας πέθανε μετά από 33 εβδομάδες με εγκεφαλικό γλείωμα [4].

Μετά από μία μοναδιαία ενδοφλέβια δόση 150 mg 1,3-προπανο-σουλτόνης/kg βάρους σε 32 επίμυες, υπήρξε ένας θάνατος μετά από 235 ημέρες με γλείωμα του εγκεφάλου και 9 θάνατοι από κακοήδεις όγκους σε διάφορες θέσεις σε 459 ημέρες [3]. Οι συγγραφείς σημείωσαν παρόμοια αποτελέσματα σε άλλα πειράματα σε επίμυες μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Μία μοναδιαία ενδοφλέβια ένεση 1,3-προπανο-σουλτόνης (20 mg/kg βάρους) η οποία χορηγήθηκε σε εγκύους επίμυες την 15η ημέρα της κύησης οδήγησε σε νευρογενείς όγκους σε 3/25 απογόνους ενώ 60 mg/kg βάρους οδήγησαν σε κακοήδεις όγκους (2 νευρογενείς, 1 του παγκρέατος, 1 της ωοθήκης) σε 4/14 απογόνους [3]. Όταν έγινε επάλειψη 1,3-προπανο-σουλτόνης (2.5%) δυο φορές την εβδομάδα στο δέρμα μυών για 56 εβδομάδες, αναπτύχθηκαν κακοήδεις όγκοι του δέρματος σε μύες C3H και CBaH και των δύο φύλων καθώς και σε αρσενικούς μύες CF1. Παρατηρήθηκαν κακοήδεις όγκοι του δέρματος σε 16/36 αρσενικούς και 8/46 δηλκούς μύες CF1 μετά από μοναδιαία χορήγηση 25% 1,3-προπανο-σουλτόνης [5].

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες και γονοτοξικές ιδιότητες

Η 1,3-προπανο-σουλτόνη είναι άμεσο μεταλλαξογόνο για διάφορα στελέχη της *Salmonella typhimurium* [6, 7, 8]. Προκάλεσε βλάβες του DNA στο σύστημα *poI A* στην *E. coli* [8]. Η ένωση ήταν μεταλλαξογόνος στον *Schizosaccharomyces pombe* [9] και προκάλεσε γενετικό ανασυνδυασμό στον *Saccharomyces cerevisiae* [10].

Μετά από χορήγηση της ένωσης αυτής αναφέρθηκε αυξημένη μη-προγραμματισμένη σύνδεση DNA σε ανδρώπινους ινοβλάστες σε καλλιέργεια [11]. Προκάλεσε χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε κύτταρα *chinese* χάμστερ [12] και κυτταρικό μετασχηματισμό σε καλλιέργειες εμβρυϊκών κυττάρων από χάμστερ, ανδρώπινα επιδηλιακά κύτταρα και ανδρώπινους ινοβλάστες [13, 14, 15]. Μία δοκιμασία μεσολάβησης ξενιστή με χρήση της *Salmonella typhimurium* απέβη θετική [16].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν εντοπίσθηκε καμμία σχετική αναφορά. Δεν υπήρχαν επιδημιολογικά στοιχεία διαθέσιμα στην ομάδα εργασίας της IARC το 1987.

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Η 1,3-προπανο-σουλτόνη είναι καρκινογόνος σε επίμυες μετά από ενδοφλέβια και δια του στόματος χορήγηση, προκαλώντας κακοήθεις όγκους σε διάφορες θέσεις, συμπεριλαμβανομένου και του εγκεφάλου. Είναι καρκινογόνος στους απογόνους εγκύων επίμυων μετά από προγεννητική έκθεση, προκαλώντας νευρογενείς όγκους.

Η 1,3-προπανο-σουλτόνη προκαλεί βλάβες στο DNA και είναι μεταλλαξογόνος σε βακτήρια. Σε κύτταρα θηλαστικών σε καλλιέργεια προκαλεί βλάβες στο DNA, είναι κλαστογόνο και επάγει κυτταρικό μετασχηματισμό.

Δεν υπάρχουν στοιχεία ώστε να αξιολογηθεί η ικανότητα καρκινογένεσης της 1,3-προπανο-σουλτόνης στον άνθρωπο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1974) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Vol. 4. Some aromatic amines, hydrazine and related substances, N-nitroso compounds and miscellaneous alkylating agents*, Lyon, 253-258
- [2] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement 7. Overall evaluations of carcinogenicity. An updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*, Lyon, 70
- [3] Druckrey, H., Kruse, H., Preussmann, R., Ivankovic, S., Landschuetz, Ch. and Gimmy, J. (1970) Cancerogene alkylierende Substanzen IV, 1,3-propanesulton und 1,4-butansulton. *Z. Krebsforsch.*, **75**, 69-84
- [4] Ulland, B., Finkelstein, M., Weisburger, E.K., Rice, J.M. and Weisburger, J.H. (1971) Carcinogenicity of industrial chemicals propylene imine and propane sultone. *Nature*, **20**, 460-461

- [5] Doak, S.M.A., Simpson, B.J.E., Hunt, P.F. and Stevenson, D.E. (1976) The carcinogenic response in mice to the topical application of propane sultone to the skin. *Toxicology*, **6**, 139-154
- [6] Purchase, I.F.H., Longstaff, E., Ashby, J., Styles, J.A., Anderson, D., Lefevre, P.A. and Westwood, F.R. (1978) An evaluation of 6 short-term tests for detecting organic chemical carcinogens. *Br. J. Cancer*, **37**, 873-903
- [7] Simmon, V.F. (1979) *In vitro* mutagenicity assays of chemical carcinogens and related compounds with *Salmonella typhimurium*. *J. Natl Cancer Inst.*, **62**, 893-899
- [8] Rosenkranz, H.S. and Poirier, L.A. (1979) Evaluation of the mutagenicity and DNA-modifying activity of carcinogens and noncarcinogens in microbial systems. *J. Natl Cancer Inst.*, **62**, 873-892
- [9] Osterman-Golkar, S. and Wachtmeister, C.A. (1976) On the reaction kinetics in water of 1,3-propane sultone and 1,4-butane sultone: a comparison of reaction rates and mutagenic activities of some alkylating agents. *Chem. Biol. Interactions*, **14**, 195-202
- [10] Simmon, V.F. (1979) *In vitro* assays for recombinogenic activity of chemical carcinogens and related compounds with *Saccharomyces cerevisiae* D3. *J. Natl Cancer Inst.*, **62**, 901-909
- [11] Larsen, K.H., Brash, D., Cleaver, J.E., Hart, R.W., Maher, V.M., Painter, R.B. and Sega, G.A. (1982) DNA repair assays as tests for environmental mutagens. A report of the US EPA Gene-Tox Program. *Mutat. Res.*, **98**, 287-318
- [12] Ishidate, M., Jr and Yoshikawa, K. (1980) Chromosome aberration tests with Chinese hamster cells *in vitro* with and without metabolic activation-A comparative study on mutagens and carcinogens. *Arch. Toxicol., Suppl.*, **4**, 41-44
- [13] Pienta, R.J., Poiley, J.A. and Lebherz, W.B. III (1977) Morphological transformation of early passage golden Syrian hamster embryo cells derived from cryopreserved primary cultures as a reliable *in vitro* bioassay for identifying diverse carcinogens. *Int. J. Cancer*, **19**, 642-655
- [14] Milo, G.E., Noyes, I., Donahoe, J. and Weisbrode, S. (1981) Neoplastic transformation of human epithelial cells *in vitro* after exposure to chemical carcinogens. *Cancer Res.*, **41**, 5096-5102
- [15] Silinskis, K.C., Kateley, S.A., Tower, J.E., Maher, V.M. and McCormick, J.J. (1981) Induction of anchorage independent growth in human fibroblasts by propane sultone. *Cancer Res.*, **41**, 1620-1627
- [16] Poirier, L.A., and De Serres, F.J. (1979) Initial National Cancer Institute studies on mutagenesis as a prescreen for chemical carcinogens: an appraisal. *J. Natl Cancer Inst.*, **62**, 919-926

ΠΡΟΠΑΝΟΛΙΔΙΟ
CAS No 0057-57-85
EINECS No 2003401

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το προπανολίδιο (β-προπιολακτόνη) είναι ένας πολύ δραστικός αλκυλιωτικός παράγοντας ο οποίος χρησιμοποιείται κυρίως σαν ενδιάμεσο στην παραγωγή του ακρυλικού οξέος και των εστέρων του [1].

Το προπανολίδιο εξετάστηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1974 [1] και στην ενημέρωση του 1987 [2] αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του προπανολιδίου σε ζώα. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης του προπανολιδίου στον άνθρωπο. Η ουσία αυτή είναι ενδεχόμενα καρκινογόνος για τον άνθρωπο (Ομάδα 2B)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Ομάδες 50 αρσενικών επίμυων εκτέθηκαν σε προπανολίδιο με εισπνοή σε επίπεδα των 5 και 10 ppm, 6 ώρες/ημέρα, 5 ημέρες/εβδομάδα επί 30 ημέρες. Παρατηρήθηκαν κακοήδεις όγκοι του ρινικού βλεννογόνου στις ομάδες των 5 ppm (66%) και 10 ppm (48%) αλλά όχι στους μάρτυρες. Επίμυες οι οποίοι εκτέθηκαν σε 20 ppm για πάνω από πέντε φορές έδειξαν χαμηλότερη συχνότητα ρινικών όγκων (8%) [3].

Όταν το προπανολίδιο χορηγήθηκε με καθετηριασμό στομάχου σε επίμυες (30 mg/kg βάρους/ημέρα) δύο φορές την εβδομάδα για 56 εβδομάδες, 46 από τα 50 ζώα πέθαναν με μαλπιγιακά καρκινώματα του προστομάχου [4]. Το αποτέλεσμα αυτό επιβεβαίωσε προηγούμενες παρατηρήσεις [5].

Εβδομαδιαία επάλειψη 0.3 ml διαλύματος 2.5% προπανολιδίου για 52 εβδομάδες σε 10 μύες προκάλεσε θηλώματα του δέρματος σε 5/9 μύων οι οποίοι επιβίωσαν για 55 εβδομάδες. Δύο από τους όγκους αυτούς εξελίχθηκαν σε κακοήδεις [6]. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν σε άλλες μελέτες [7, 8, 9].

Υποδόριες ενέσεις 20 µg προπανολιδίου σε 0.1 ml αραχιδέλαιου, δύο φορές την εβδομάδα για 65 εβδομάδες σε μύες, οδήγησαν στην ανάπτυξη τοπικών όγκων σε 10/20 ζώα τα οποία επιβίωσαν μέχρι την εμφάνιση του πρώτου όγκου στις 43 εβδομάδες, σε σύγκριση με ένα αδένωμα των μαστικών αδένων στους μάρτυρες στους οποίους χορηγήθηκε μόνο ο φορέας, με επιβίωση έως τις 72 εβδομάδες [10]. Παρόμοια αποτελέσματα ελήφθησαν σε επίμυες σε άλλες μελέτες [5, 11, 12, 13, 14].

Μιά μοναδιαία, ενδοπεριτοναϊκή δόση 100 mg/kg βάρους σε ελαιόλαδο, η οποία χορηγήθηκε σε 35 αρσενικούς και 33 θηλυκούς μύες 9-11 ημέρες μετά τη γέννησή τους, προκάλεσε λεμφώματα σε 9% των αρσενικών και 20% των θηλυκών ενώ δεν βρέθηκε κανένα λέμφωμα σε μάρτυρες στους οποίους είχε χορηγηθεί μόνο ελαιόλαδο. Αναπτύχθηκαν όγκοι του ήπατος σε 22/34 εκτεθέντα αρσενικά και σε 1/25 αρσενικούς μάρτυρες, ενώ δεν παρατηρήθηκε κανένας όγκος στα θηλυκά. Μιά μοναδιαία, ενδοπεριτοναϊκή δόση 80 mg προπανολιδίου σε ελαιόλαδο/kg βάρους η οποία χορηγήθηκε σε 29 αρσενικούς και 30 θηλυκούς ενήλικες μύες δεν επηρέασε τη συχνότητα εμφάνισης όγκων του ήπατος: 14% των αρσενικών και 17% των θηλυκών ανέπτυξαν λεμφώματα, ενώ παρατηρήθηκαν 5% στους θηλυκούς και κανένα στους αρσενικούς μη εκτεθέντες μάρτυρες [15].

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες και γονοτοξικές ιδιότητες

Το προπανολίδιο ήταν ένα από 42 χημικά που μελετήθηκαν στη Διεθνή Συνεργατική Μελέτη για την Αξιολόγηση των Σύντομων Δοκιμασιών για Καρκινογόνα [16]. Το προπανολίδιο ήταν μεταλλαξογόνο σε διάφορα στελέχη της *Salmonella typhimurium* [16, 17] και της *E. coli* [16]. Έλεγχοι για την επαγωγή βλαβών στο DNA ήσαν θετικοί στον *Bacillus subtilis* και σε συστήματα στην *E. coli* [16]. Η ουσία προκάλεσε μεταλλάξεις στον *Saccharomyces cerevisiae* [18].

Ο έλεγχος της μη-προγραμματισμένης σύνδεσης DNA σε κύτταρα *HeLa* ήταν αρνητικός [16]. Προκλήθηκαν γονιδιακές μεταλλάξεις σε ανθρώπινους ινοβλάστες [19], ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων σε κύτταρα ωοθήκης από chinese χάμστερ [20] καθώς και χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε λευκοκύτταρα επίμυος σε καλλιέργεια [21] ή σε ινοβλάστες πνευμόνων από chinese χάμστερ [22]. Η ουσία ήταν θετική σε μία δοκιμασία κυτταρικής εξαλλαγής [23].

Η δοκιμασία μεσολάβησης ζενιστή στη *Salmonella* απέβη θετική [24]. Το προπανολίδιο αλκυλίωσε το DNA *in vivo* [23] και αύξησε την επιδιορθωτική σύνθεση DNA σε ηπατικά κύτταρα όταν επίμυες εκτέθηκαν σ' αυτή την ένωση [26]. Σε μύες οι δοκιμασίες μικροπυρήνων [16], ανωμαλίας σπέρματος [16] και επικρατούς θνησιγόνου μετάλλαξης [27] ήσαν αρνητικές. Η δοκιμασία φυλοσύνδετης υπολειπόμενης θνησιγόνου μετάλλαξης στη *Drosophila melanogaster* ήταν θετική [28].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν βρέθηκε καμμία σχετική αναφορά. Κανένα επιδημιολογικό στοιχείο δεν ήταν διαθέσιμο στην ομάδα εργασίας της IARC το 1987.

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Το προπανολίδιο είναι καρκινογόνο σε μύες και επίμυες μετά από εισπνοή και έκθεση από το στόμα καθώς και μετά από επάλειψη στο δέρμα, υποδόρια και ενδοπεριτοναϊκή ένεση, προκαλώντας όγκους κυρίως στη θέση της αρχικής επαφής.

Το προπανολίδιο προκαλεί βλάβες στο DNA και είναι μεταλλαξογόνο σε βακτήρια. Σε κύτταρα θηλαστικών σε καλλιέργεια προκαλεί βλάβες στο DNA, είναι κλαστογονικό, αυξάνει τη συχνότητα ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων και προκαλεί κυτταρική εξαλλαγή. Σε δοκιμασίες *in vivo* προκαλεί βλάβες στο DNA, αλλά δεν προκάλεσε μικροπυρήνες ενώ μία δοκιμασία επικρατούς θνησιγόνου μετάλλαξης ήταν αρνητική.

Δεν υπάρχουν επιδημιολογικά στοιχεία για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης του προπανολιδίου στον άνθρωπο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1974) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Vol. 4. Some aromatic amines, hydrazine and related substances, N-nitroso compounds and miscellaneous alkylating agents*, Lyon, 259-269
- [2] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement 7. Overall evaluations of carcinogenicity. An updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*, Lyon, 70
- [3] Sellakumar, A.R., Snyder, C.A. and ALber, R.E. (1987) Inhalation carcinogenesis of various alkylating agents. *J. Natl Cancer Inst.*, **79**, 285-289
- [4] Dunkelberg, H. (1982) Carcinogenicity of ethylene oxide and 1,2-propylene oxide upon intragastric administration to rats. *Br. J. Cancer*, **46**, 924-933
- [5] Van Duuren, B.L., Langseth, L., Orris, L., Teebor, G., Nelson, N. and Kuschner, M. (1966) Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. IV. Tumor response in epithelial and connective tissue in mice and rats. *J. Natl Cancer Inst.*, **37**, 825-838
- [6] Roe, F.J.C. and Glendenning, O.M. (1956) The carcinogenicity of beta-propiolactone for mouse-skin. *Br. J. Cancer*, **10**, 357-362
- [7] Palmes, E.D., Orris, L. and Nelson, N. (1962) Skin irritation and skin tumor production by betapropiolactone (BPL). *Amer. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **23**, 257-264
- [8] Searle, C.E. (1961) Experiments on the carcinogenicity and reactivity of beta-propiolactone. *Br. J. Cancer*, **15**, 804-811
- [9] Doak, S.M.A., Simpson, B.J.E., Hunt, P.F. and Stevenson, D.E. (1976) The carcinogenic response in mice to the topical application of propane sultone to the skin. *Toxicology*, **6**, 139-154
- [10] Dickers, F. and Jones, H.E.H. (1965) Further studies on the carcinogenic action of certain lactones and related substances in the rat and mouse. *Br. J. Cancer*, **19**, 392-403
- [11] Walpole, A.L., Roberts, D.C., Rose, F.L., Hendry, J.A. and Homer, R.F. (1954) Cytotoxic agents. IV. The carcinogenic actions of some monofunctional ethyleneimine derivatives. *Br. J. Pharmacol.*, **9**, 306-323
- [12] Dickens, F., Jones, H.E.H. and Williamson, D.H. (1956) Carcinogenesis by simple chemical agents. *Annual Report British Empire Cancer Campaign*, **34**, 100-101, London
- [13] Dickens, F. and Jones, H.E.H. (1961) Carcinogenic activity of a series of reactive lactones and related substances. *Br. J. Cancer*, **15**, 85-100
- [14] Van Duuren, B.L., Langseth, L., Orris, L., Baden, M. and Kuschner, M. (1967)

- Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. V. Subcutaneous injection in rats: *J. Natl Cancer Inst.*, **39**, 1213-1216
- [15] Chernozemski, I.N. and Warwick, G.P. (1970) Production of hepatomas in suckling mice after single application of beta-propiolactone. *J. Natl Cancer Inst.*, **45**, 709-717
- [16] De Serres, F.J. and Ashby, J. (1981) Evaluation of short term tests for carcinogens: report of the international collaborative program. *Progr. in Mutat. Res.*, **1**, 1, 121, 124, 157, 158
- [17] Alper, M.D. and Ames, B.N. (1975) Positive selection of mutants with deletions of the gal-chl region of the *Salmonella* chromosome as a screening procedure for mutagens that cause deletions. *J. Bact.*, **121**, 259-266
- [18] Brusick, D.J. (1972) The mutagenic activity of beta-propiolactone in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat. Res.*, **15**, 425-434
- [19] Penman, B.W., Hoppe, H. IV. and Thilly, W.G. (1979) Concentration-dependent mutation by alkylating agents in human lymphoblasts and *Salmonella typhimurium*: N-Methyl-N-nitrosourethane and beta-propiolactone. *J. Natl Cancer Inst.*, **63**, 903-907
- [20] Perry, P. and Evans, H.J. (1975) Cytological detection of mutagen-carcinogen exposure by sister chromatid exchange. *Nature*, **258**, 121-125
- [21] Dean, B.J. (1969) Chemical-induced chromosome damage. *Lab. Anim.*, **3**, 157-174
- [22] Ishidate, M., Jr and Yoshikawa, K. (1980) Chromosome aberration tests with Chinese hamster cells *in vitro* with and without metabolic activation-A comparative study on mutagens and carcinogens. *Arch. Toxicol., Suppl.* **4**, 41-44
- [23] Oshiro, Y., Balwierz, P.S. and Molinary, S.V. (1981) Morphological transformation of C3H/10T 1/2 CL8 cells by alkylating agents. *Toxicol. Lett.*, **9**, 301-306
- [24] Simmon, V.F., Rosenkranz, H.S., Zeiger, E. and Poirier, L.A. (1979) Mutagenic activity of chemical carcinogens and related compounds in the intraperitoneal host mediated assay. *J. Natl Cancer Inst.*, **62**, 911-918
- [25] Boutwell, R.K., Colburn, N.H. and Muckerman, C.C. (1969) *In vivo* reactions of betapropiolactone. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **163**, 751-763
- [26] Stewart, B.W. (1981) Generation and persistence of carcinogen-induced repair intermediates in rat liver DNA *in vivo*. *Cancer Res.*, **41**, 3238-3243
- [27] Epstein, S.S., Arnold, E., Andrea, J., Bass, W. and Bishop, Y. (1972) Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **23**, 288-325

- [28] Kortselius, M.J.H. (1979) Induction of sex-linked recessive lethal and autosomal translocations by betapropiolactone in *Drosophila*: influence of the route of administration on mutagenic activity. *Mutat. Res.*, **66**, 55-63

ΠΡΟΠΥΛΕΝΙΜΙΝΗ
CAS No 00075-55-8
EINECS No 2008787

1. Εισαγωγικά σχόλια

Η κύρια χρήση της προπυλενιμίνης (2-μεθυλαζιριδίνης, 2-μεθυλαζακυκλοπροπανίου) είναι σαν ενδιάμεσο στην τροποποίηση των χρωστικών και των πολυμερών [1].

Η προπυλενιμίνη εξετάστηκε από ομάδες εργασίες της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1975 [1] και στην ενημέρωση του 1987 [2] αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης της προπυλενιμίνης σε ζώα. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης της προπυλενιμίνης στον άνθρωπο. Η ουσία αυτή είναι ενδεχόμενα καρκινογόνος για τον άνθρωπο (Ομάδα 2B)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Χορήγηση από το στόμα 20 και 10 mg προπυλενιμίνης/kg βάρους σε επίμυες δύο φορές την εβδομάδα για 28 και 60 εβδομάδες, αντίστοιχα, προκάλεσε αδενοκαρκινώματα των μαστικών αδένων σε δηλυκά (10/26 και 21/26, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 0/16 μάρτυρες) και κοκκιοκυτταρική λευχαιμία στα αρσενικά (6/26 και 4/26, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 0/16 μάρτυρες). Υπήρξε μιά μικρή αλλά μη-σημαντική αύξηση στην συχνότητα των κακοήθων γλειωμάτων, των μαλπιγιακών καρκινωμάτων του ακουστικού πόρου και των εντερικών αδενοκαρκινωμάτων [3].

3. Πληροφορίες για μεταλλαζογόνες και γονοτοξικές ιδιότητες

Η προπυλενιμίνη ήταν μεταλλαζογόνος στη *Salmonella typhimurium* και προκάλεσε αλλοιώσεις στο DNA της *E. coli* [4]. Προκάλεσε μιτωτικό ανασυνδυασμό στον *Saccharomyces cerevisiae* [5] και κυτταρική εξαλλαγή σε τρία διαφορετικά συστήματα κυτάρων θηλαστικών [6].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν βρέθηκαν σχετικές αναφορές. Δεν υπήρχαν επιδημιολογικά στοιχεία διαθέσιμα στην ομάδα εργασίας της IARC το 1987.

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Σε ένα πείραμα έχειδει ότι η προπυλενιμίνη είναι καρκινογόνος σε επίμυες μετά από χορήγηση από το στόμα προκαλώντας όγκους των μαστικών αδένων και λευχαιμία.

Προκαλεί βλάβες του DNA και είναι μεταλλαξογόνος σε βακτήρια. Σε κύτταρα δηλαστικών σε καλλιέργεια επάγει κυτταρική εξαλλαγή.

Δεν υπάρχουν στοιχεία για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης της προπυλενιμίνης στον άνθρωπο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1975) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Vol. 9. Some aziridines, N¹-S¹- and O-mustards and selenium*, Lyon, 61-65
- [2] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement 7. Overall evaluation of carcinogenicity. An updating of IARC Monographs Vol. 1 to 42*, Lyon, 66
- [3] Weisburger, E.K., Ulland, B.M., Nam, Jun-mo., Gart, J.J. and Weisburger, J.H. (1981) Carcinogenicity tests of certain environmental and industrial chemicals. *J. Natl Cancer Inst.*, **67**, 75-88
- [4] Rosenkranz, H.S. and Poirier, L.A. (1979) Evaluation of the mutagenicity and DNA-modifying activity of carcinogens and noncarcinogens in microbial systems. *J. Natl Cancer Inst.*, **62**, 873-892
- [5] Simmon, V.F. (1979) *In vitro* assays for recombinogenic activity of chemical carcinogens and related compounds with *Saccharomyces cerevisiae* D3. *J. Natl Cancer Inst.*, **62**, 901-909

- [6] Dunkel, V.C., Pienta, R.J., Sivak, A. and Traul, K.A. (1981) Comparative neoplastic transformation responses of Balb/3T3 cells, Syrian hamster embryo cells and Rauscher murine leukaemia virus-infected Fischer 344 rat embryo cells to chemical carcinogens. *J. Natl Cancer Inst.*, **67**, 1303-1315

ΧΡΩΜΙΚΟ ΣΤΡΟΝΤΙΟ

CAS No 07189-06-2

EINECS No 2321426

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το χρωμικό στρόντιο χρησιμοποιείται σαν αναστολέας της οξειδωσης των χρωστικών, καθώς και κάποιες ηλεκτροχημικές διεργασίες.

Κλειδί για την κατανόηση των τοξικολογικών ιδιοτήτων του χρωμίου στις διάφορες καταστάσεις του αποτελεί η διαπίστωση ότι είναι μέλος της ομάδας των στοιχείων μεταπτώσεως της τέταρτης περιόδου του περιοδικού πίνακα. Στην περίοδο αυτή, μετά το χρώμιο (με ατομικό αριθμό 24) βρίσκεται το μαγγάνιο (25), ο σίδηρος (26), το κοβάλτιο (27), το νικέλιο (28), ο χαλκός (29) και ο γευδάργυρος (30), μιά ομάδα που περιλαμβάνει 5 καλά χαρακτηρισμένα, απαραίτητα για τη ζωή στοιχεία και 2 (το χρώμιο και το νικέλιο) που συνήθως συνδέονται με την τοξικότητα, μολονότι έχει αποδειχθεί ότι περίσσεια οιαδήποτε από τα προαναφερθέντα στοιχεία μπορεί να αποδειχθεί τοξική. Οι χημικές ιδιότητες της ομάδας αυτής των στοιχείων σχετίζονται με τη δομή των εξωτερικών ηλεκτρονικών στοιβάδων, μέσω των οποίων μπορούν εύκολα να δημιουργήσουν ενώσεις συναρμογής με μιά μεγάλη ποικιλία οργανικών ενώσεων. Επιπρόσθετα, σε πολλές περιπτώσεις αυτά τα στοιχεία μεταπτώσεως μπορούν να υποκαθιστούν το ένα το άλλο. Μιά άλλη σημαντική ιδιότητά τους αφορά την ικανότητα να υφίστανται σε διάφορες οξειδωτικές καταστάσεις. Ένα ακόμα σημείο που πρέπει να αναφερθεί είναι ότι, επειδή προφανώς τα μέταλλα δεν μπορούν να μεταβληθούν προς άλλα παράγωγα, όπως συμβαίνει με τις οργανικές ενώσεις, η αποβολή ή η δέσμευση τους μπορεί να παρουσιάσουν ειδικά προβλήματα.

Σε ό,τι αφορά το χρώμιο, οι πιο σημαντικές οξειδωτικές του καταστάσεις είναι το τρισθενές κατιόν χρωμίου (Cr^{3+}) και το εξασθενές χρώμιο, ειδικότερα υπό τη μορφή του δισθενούς χρωμικού οξυανιόντος (CrO_4^{2-}). Το τρισθενές ιόν του χρωμίου (Cr^{3+}) δεν μπορεί εύκολα να διαπεράσει τις κυτταρικές μεμβράνες, ενώ αντίθετα το χρωμικό ιόν μπορεί να το κάνει χρησιμοποιώντας το σύστημα ενεργής μεταφοράς για τα θειικά ή ίσως τα φωσφορικά ιόντα καθώς και με παθητική διάχυση. Όταν το χρωμικό οξυανιόν βρεθεί μέσα στο κύτταρο, ανάγεται εύκολα στο τρισθενές Cr^{3+} από το ενζυμικό σύστημα του κυττοχρώματος P-450, που εδώ λειτουργεί σαν αναγωγά-

ση παρά σαν σύστημα μονοοξυγενάσης όπως στην περίπτωση του μεταβολισμού των εξωγενών ουσιών. Αφού σχηματισθεί το ιόν Cr^{3+} και παγιδευθεί πλέον μέσα στα κύτταρα, αντιδρά με πολλά ενδοκυτταρικά συστατικά, ιδίως ενζυμικά συστήματα όπως αυτά που συμμετέχουν στο μεταβολισμό των φωσφορικών και των θειϊκών, τα συστήματα πολυμερισμού που συμμετέχουν στην αντιγραφή και τη μεταγραφή του DNA καθώς και με το DNA αυτό κάθεαυτό. Μολονότι το τρισθενές ιόν του χρωμίου δεν μπορεί να διαπεράσει εύκολα τις κυτταρικές μεμβράνες, μπορεί εντούτοις να απορροφηθεί από το έντερο επειδή παρουσιάζει συγγένεια με την πρωτεΐνη μεταφοράς του σιδήρου, την τρανσφερίνη, και μετά από απορρόφηση μπορεί να βρεθεί ειδικά συνδεδεμένο στην τρανσφερίνη του ορού.

Στην παραπάνω συζήτηση η προσοχή εστιάσθηκε στο κατάλοιπο του χρωμίου σαν συστατικού των ενώσεων χρωμίου. Θα πρέπει όμως να υπενθυμισθεί ότι σε διαφορετικές ενώσεις του χρωμίου οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συνδεδεμένων ανιόντων και κατιόντων επηρεάζουν την δυναμική της αλληλεπίδρασης του χρωμίου με το κύτταρο. Επιπρόσθετα, υπάρχει το πρόβλημα του βαθμού διαθεσιμότητας του ιόντος στους κυτταρικούς στόχους, πράγμα που εξαρτάται από τις φυσικές ιδιότητες της κάθε ουσίας, (για παράδειγμα τη διαλυτότητά της) καθώς επίσης και την οδό της εισόδου της στον οργανισμό. Επομένως είναι πάντοτε απαραίτητο να μελετάται κάθε ένωση του χρωμίου σαν μία ξεχωριστή οντότητα, μολονότι πιστεύεται ότι το χρώμιο είναι το ύποπτο στοιχείο. Η χημεία, η βιοχημεία και ο μεταβολισμός του χρωμίου (και άλλων μετάλλων) έχουν ανασκοπηθεί [1, 2].

Το χρωμικό στρόντιο εξετάστηκε αλλά αυτό κάθεαυτό δεν αξιολογήθηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας (International Agency for Research on Cancer - IARC). Το χρώμιο και οι ενώσεις του χρωμίου εξετάστηκαν το 1973 [3], το 1980 [4] και επανεξετάστηκαν το 1981 [5]. Στην ενημέρωση του 1987 οι ενώσεις του εξασθενούς χρωμίου αξιολογήθηκαν ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης των ενώσεων του εξασθενούς χρωμίου σε πειραματόζωα. Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης των ενώσεων του εξασθενούς χρωμίου στον άνθρωπο. Οι ενώσεις του εξασθενούς χρωμίου είναι καρκινογόνες για τον άνθρωπο (Ομάδα 1). Η αξιολόγηση αυτή ισχύει για την ομάδα σαν σύνολο και όχι απαραίτητα για όλες τις επιμέρους ενώσεις που περιλαμβάνονται στην ομάδα».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Σε μία ομάδα 33 επίμυων οι οποίοι έλαβαν ενδομυϊκές εμφυτεύσεις χρωμικού στρόντιου, 15 ανέπτυξαν όγκους στη θέση εμφύτευσης μέσα σε 27 μήνες. Κανένας από τους 32 μάρτυρες στους οποίους χορηγήθηκαν εμφυτεύματα λίπους προβάτου δεν ανέπτυξε τοπικούς όγκους [6].

Μετά από εμφυτεύσεις χρωμικού στρόντιου στον υπεζοκότα (δεν δίνονται λεπτομέρειες των δόσεων), 4/28 επίμυες ανέπτυξαν τοπικούς όγκους (μη καθορισμένου τύπου) [6]. Δύο ομάδες 100 αρσενικών και θηλυκών επίμυων έλαβαν ενδοβρογχικές εμφυτεύσεις δισκίων χοληστερόλης τα οποία περιείχαν χρωμικό στρόντιο από 2 διαφορετικές πηγές. Αναπτύχθηκαν μαλπιγιακά καρκινώματα των βρόγχων σε 43 επίμυες της πρώτης ομάδας και σε 62 επίμυες της δεύτερης ομάδας, με μέσους χρόνους επαγωγής 567 και 542 ημέρες. Δεν παρατηρήθηκε κανένας βρογχικός όγκος σε 100 επίμυες-μάρτυρες οι οποίοι έλαβαν ενδοβρογχικές εμφυτεύσεις δισκίων που περιείχαν μόνο χοληστερόλη [7].

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες και γονοτοξικές ιδιότητες

Το χρωμικό στρόντιο είναι μεταλλαξογόνο στη *Salmonella typhimurium* [8]. Καμμία άλλη πληροφορία δεν υπάρχει για την γονοτοξικότητα της ένωσης αυτής.

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Η θνησιμότητα από καρκίνο του πνεύμονα μελετήθηκε σε εργάτες από τρία εργοστάσια παραγωγής χρωμικών. Αναφέρθηκε χαμηλή έκθεση σε χρωμικό στρόντιο για ένα από αυτά τα εργοστάσια όπου τα κύρια προϊόντα ήταν ο χρωμικός υευδάργυρος και ο χρωμικός μόλυβδος (η αναλογία του χρωμικού μολυβδου εκυμαίνεται μεταξύ 50% και 90%). Παρατηρήθηκαν 16 θάνατοι από καρκίνο του πνεύμονα στην ομάδα των εργατών από αυτό το εργοστάσιο, ενώ αναμένοντο 5.41, δίνοντας πρωτυπωμένο λόγο θνησιμότητας της τάξης του 296. Δεν μπορεί να καθοριστεί κατά πόσον η χαμηλή έκθεση σε χρωμικό στρόντιο αύξησε τον κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα σ αυτό το εργοστάσιο, αφού η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα ήταν παρόμοια με εκείνη που βρέθηκε σε ένα άλλο εργοστάσιο με μικτή παραγωγή χρωμικών αλάτων υευδαργύρου και μολύβδου όπου

ποτέ δεν είχε παρασκευασθεί χρωμικό στρόντιο [9]. Μιά μελέτη σε μία βιομηχανία βαφών και επιστρώσεων όπου εχρησιμοποιούνται χρωμικά άλατα γευδαργύρου, βαρίου, μολύβδου και στροντίου αποκάλυψε 8 θανάτους από καρκίνο του πνεύμονα ενώ αναμένοντο 3.5 [10].

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Δεν υπάρχουν μελέτες εισπνοής σε ζώα ώστε να αξιολογηθεί ικανότητα καρκινογένεσης του χρωμικού στροντίου μέσω αυτής της οδού, η οποία είναι η κύρια οδός έκθεσης του ανθρώπου. Μετά από έκθεση από άλλες οδούς (ενδοβρογχική χορήγηση, εμφύτευση στον υπεζοκότα και ενδομυϊκή εμφύτευση) σε επίμυες, το χρωμικό στρόντιο προκάλεσε κακοήδεις όγκους του πνεύμονα και όγκους στη θέση της έκθεσης.

Το χρωμικό στρόντιο είναι μεταλλαζογόνο σε βακτήρια.

Δεν υπάρχουν μελέτες σε εργάτες εκτεθέντες μόνο σε χρωμικό στρόντιο. Έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του πνεύμονα σε εργάτες οι οποίοι απασχολήθηκαν στην παραγωγή κυρίως χρωμικών αλάτων του γευδαργύρου και του μολύβδου.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Υπάρχει ανάγκη για περαιτέρω μελέτες της κινητικής και δυναμικής των χρωμικών αλάτων ξεχωριστά για καλύτερη κατανόηση του μηχανισμού δράσης τους σε βιολογικά συστήματα, ειδικότερα σε σχέση με την πιθανή ικανότητα καρκινογένεσής τους.

Επιβάλλεται να καταβληθεί προσπάθεια να εντοπισθούν και να μελετηθούν και άλλες ομάδες εργατών οι οποίοι έχουν εκτεθεί σε χρωμικό στρόντιο.

Βιβλιογραφία

- [1] Jennette, K.W. (1981) The role of metals in carcinogenesis: biochemistry and metabolism. *Environ. Health Perspect.*, **40**, 233-252
- [2] Martell, A.E. (1981) Chemistry of carcinogenic metals. *Environ. Health Perspect.*, **40**, 207-226

- [3] IARC (1973) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Vol. 2. Some inorganic and organometallic compounds*, Lyon, 100-125
- [4] IARC (1980) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 23. Some metals and metallic compounds*, Lyon, 205-323
- [5] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement 7. Overall evaluations of carcinogenicity. An updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*, Lyon, 165-168
- [6] Huepfer, W.C. (1961) Environmental carcinogenesis and cancers. *Cancer Res.*, **21**, 842-857
- [7] Levy, L.S., Martin, P.A. and Bidstrup, P.L. (1986) Investigation of the potential carcinogenicity of a range of chromium containing materials on rat lung. *Br. J. Ind. Med.*, **43**, 243-256
- [8] De Flora, S. (1981) Study of 106 organic and inorganic compounds in the *Salmonella*/microsome test. *Carcinogenesis*, **2**, 283-298
- [9] Davies, J.M. (1984) Lung cancer mortality among workers making lead chromate and zinc chromate pigments at three English factories. *Br. J. Ind. Med.*, **41**, 158-169
- [10] Bertazzi, P.A., Zocchetti, C., Terzaghi, G.F., Riboldi, L., Guercilena, S. and Beretta, F. (1981) Rischio cancerogeno nella produzione di vernice. Uno studio di mortalità. *Med. Lav.*, **6**, 465-472

ΘΕΙΟΥΡΙΑ
CAS No 00062-56-6
EINECS No 2005435

1. Εισαγωγικά σχόλια

Η θειουρία χρησιμοποιείται στη φωτογραφική και στην κατασκευή ρητινών, ελαστικού και προϊόντων κλωστοϋφαντουργίας.

Η θειουρία εξετάστηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1974 [1] και στην ενημέρωση του 1987 [2] αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης της θειουρίας σε ζώα. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης της θειουρίας στον άνθρωπο. Η ουσία αυτή είναι ενδεχόμενα καρκινογόνος για τον άνθρωπο (Ομάδα 2B)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Πολλές από τις δημοσιεύσεις σχετικά με την θειουρία ασχολούνται κυρίως με τις αντιδυρεοειδικές ιδιότητές της. Επομένως η αξιολόγηση των ιδιοτήτων της θειουρίας ως προς την ικανότητα καρκινογένεσης με βάση τα στοιχεία τέτοιων δημοσιεύσεων είναι δύσκολη. Σε πολλές παλαιότερες μελέτες, όπου μικροί αριθμοί μυών εκτέθηκαν σε θειουρία μέσω της τροφής τους για περιόδους έως και 81 εβδομάδες, δεν υπήρξαν ενδείξεις πρόκλησης όγκων του θυρεοειδούς [3, 4, 5].

Σε 10 αρσενικούς και 10 θηλυκούς επίμυες ενός τοπικού στελέχους albino, καθώς και σε 10 αρσενικούς του στελέχους Wistar, στους οποίους χορηγήθηκε 0.25% θειουρία στο πόσιμο νερό (δεν υπήρχαν ομάδες μαρτύρων), άρχισαν να εμφανίζονται αδενώματα του θυρεοειδούς μετά από 12 μήνες περίπου και ανευρέθησαν σε 15 επίμυες albino και 6 Wistar. Μετά από 20-24 μήνες, βρέθηκαν καρκινώματα σε 7/10 επίμυες albino, αλλά σε κανένα από τους 3 επίμυες Wistar οι οποίοι επιβίωσαν για 20 μήνες. Δεν αναφέρθηκε κανένας όγκος σε άλλους ιστούς [6]. Σε ένα άλλο στέλεχος επίμυων albino, μετά τη χορήγηση θειουρίας σε ομάδες 18 ζώων σε 7 επίπεδα δόσεων κυμαινόμενα από 0.01 έως 1% της τροφής, δεν βρέθηκαν όγκοι

του θυροειδούς αν και παρατηρήθηκε διόγκωση του θυροειδούς σε δόσεις μεγαλύτερες του 0.25%. Όμως εμφανίσθηκαν αδενώματα των ηπατικών κυττάρων σε 14/29 επιζώντες επίμυων και σε 0/18 μάρτυρες [7]. Σε μία μελέτη στη χαμηλή δόση των 0.005% στην τροφή, δεν παρατηρήθηκε αύξηση των όγκων του ήπατος και του θυροειδούς σε ομάδες 30 αρσενικών και 30 θηλυκών επίμυων Osborne-Mendel οι οποίοι παρακολούθηθηκαν επί 27 μήνες [8].

Δύο αναφορές σχετίζονται με την ανάπτυξη όγκων του προσώπου σε επίμυες albino ενός τοπικού, τυχαία διασταυρωμένου στελέχους οι οποίοι εκτέθηκαν σε δειουρία. Από 19 επίμυες στους οποίους χορηγήθηκε 0.2% δειουρία στο πόσιμο νερό για μέχρι και 26 μήνες, 17 ανέπτυξαν κακοήδεις όγκους του αδένος Zymbal και/ή Meibom και 1 μυξοματώδη όγκο της ρινός. Οι όγκοι ταξινομήθηκαν σαν επιδερμοειδή καρκινώματα [9]. Η δεύτερη αναφορά αφορούσε στα αποτελέσματα όμοιας έκδοσης σε 14 επίμυες οι οποίοι είχαν επιβιώσει ενός πειράματος μεταμόσχευσης ιστού μυξώματος το οποίο είχε προκληθεί από τη δειουρία. Από 8 επίμυες οι οποίοι παρακολούθηθηκαν επί 14-23 μήνες, οι 7 ανέπτυξαν μαλπιγιακά καρκινώματα του αδένος Zymbal και 1 του αδένος Meibom όπως και στην πρώτη μελέτη [10].

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες και γονοτοξικές ιδιότητες

Έχει αναφερθεί ότι η δειουρίχα δίνει αρνητικά αποτελέσματα σε διάφορα συστήματα ελέγχου της μεταλλαξογένεσης με χρήση βακτηρίων ή ζυμών *in vitro* [11, 12, 13, 14]. Σε δοκιμασίες μεσολάβισης ζενιστή με χρήση μυών, ήταν ελαφρά μεταλλαξογόνος στη *Salmonella typhimurium* και τον *Saccharomyces cerevisiae* [15]. Σε μία σειρά δοκιμασιών σε κύτταρα θηλαστικών *in vitro*, η δειουρία έδωσε θετικά αποτελέσματα. Προκάλεσε ρήγματα της αλυσίδας του DNA [16] και επιδιορθωτική σύνδεση DNA σε ηπατοκύτταρα επίμυος σε καλλιέργεια [17]. Προκάλεσε γονιδιακές μεταλλάξεις σε κύτταρα chinese χάμστερ απουσία πρόσθετου συστήματος μεταβολικής ενεργοποίησης [17], εξαλλαγή εμβρυϊκών κυττάρων Syrian χάμστερ [18] και ήταν θετική σε μία δοκιμασία αναστολής της σύνδεσης DNA σε ανθρώπινους ινοβλάστες [19].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν βρέθηκε κανένα σχετικό στοιχείο. Δεν υπήρχαν επιδημιολογικά δεδομένα διαθέσιμα στην ομάδα εργασίας της IARC το 1987.

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Η θειουρία είναι καρκινογόνος σε επίμυες μετά από χορήγηση από το στόμα, προκαλώντας αδενώματα και καρκινώματα του θυρεοειδούς και καρκινώματα των αδένων Zymbal και/ή Meibom.

Οι όγκοι του θυρεοειδούς πιθανά σχετίζονται με την ανασταλτική δράση της θειουρίας για τη λειτουργία του αδένα αυτού.

Η θειουρία δεν είναι μεταλλαξογόνος στα συνήδη συστήματα δοκιμασίας σε βακτήρια και ζύμες. Σε κύτταρα θηλαστικών σε καλλιέργεια προκαλεί βλάβες στο DNA, είναι μεταλλαξογόνος και μιά δοκιμασία κυτταρικής εξαλλαγής ήταν θετική.

Δεν υπάρχουν επιδημιολογικά στοιχεία για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης της θειουρίας στον άνθρωπο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Επιβάλλεται να εντοπισθούν ομάδες εργατών οι οποίοι έχουν εκτεθεί στη θειουρία για εκτεταμένες περιόδους και να μελετηθούν επιδημιολογικά.

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1974) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Vol. 7. Some anti-thyroid and related substances, nitrofurans and industrial chemicals*, Lyon, 95-109
- [2] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement 7. Overall evaluations of carcinogenicity. An updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*, Lyon, 72

- [3] Gorbman, A. (1947) Thyroidal and vascular changes in mice following chronic treatment with goitrogens and carcinogens. *Cancer Res.*, **7**, 746-758
- [4] Dalton, A.J., Morris, H.P. and Dubnik, C.S. (1948) Morphologic changes in the organs of female C3H mice after long-term ingestion of thiourea and thiouracil. *J. Natl Cancer Inst.*, **9**, 201-223
- [5] Vazquez-Lopez, E. (1949) The effects of thiourea on the development of spontaneous tumours on mice. *Br. J. Cancer*, **3**, 401-414
- [6] Purves, H.D. and Griesbach, W.E. (1974) Studies on experimental goitre. VIII. Thyroid tumours in rats treated with thiourea. *Br. J. Exp. Pathol.*, **28**, 46-53
- [7] Fitzhugh, O.G. and Nelson, A.A. (1948) Liver tumors in rats fed thiourea or thioacetamide. *Science*, **108**, 626-629
- [8] Deichmann, W.B., Keplinger, M., Sala, F. and Glass, E. (1967) Synergism among oral carcinogens. IV. The simultaneous feeding of four tumorigens to rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **11**, 88-103
- [9] Rosin, A. and Ungar, H. (1957) Malignant tumors in the eyelids and the auricular region of thiourea-treated rats. *Cancer Res.*, **17**, 302-307
- [10] Ungar, H. and Rosin, A. (1960) The histogenesis of thiourea-induced carcinoma of the auditory duct sebaceous (Zymbal's) glands in rats. *Arch. Vecchi*, **31**, 419-428
- [11] McCann, J., Choi, E., Yamasaki, E. and Ames, B.N. (1975) Detection of carcinogens as mutagens in the *Salmonella*/microsome test. Assay of 300 chemicals. *Proc. Natl Acad. Sci., USA*, **72**, 5135-5139
- [12] Rosenkranz, H.S. and Poirier, L.A. (1979) Evaluation of the mutagenicity and DNA-modifying activity of carcinogens and noncarcinogens in microbial systems. *J. Natl Cancer Res.*, **62**, 873-892
- [13] Simmon, V.F. (1979) *In vitro* assays for recombinogenic activity of chemical carcinogens and related compounds with *Saccharomyces cerevisiae* D3. *J. Natl Cancer Inst.*, **62**, 901-909
- [14] Hayes, S., Gordon, A., Sadowski, I. and Hayes, C. (1984) RK bacterial test for independently measuring chemical toxicity and mutagenicity: short-term forward selection assay. *Mutat. Res.*, **130**, 97-106
- [15] Simmon, V.F., Rosenkranz, H.S., Zeiger, E. and Poirier, L.A. (1979) Mutagenic activity of chemical carcinogens and related compounds in the intraperitoneal host-mediated assay. *J. Natl Cancer Inst.*, **62**, 911-918
- [16] Sina, J.F., Bean, C.L., Dysart, G.R., Taylor, V.I. and Bradley, M.O. (1983) Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. *Mutat. Res.*, **113**, 357-391

- [17] Ziegler-Skylakakis, K., Rossberger, S. and Andrae, U. (1985) Thiourea induces DNA repair synthesis in primary rat hepatocyte cultures and gene mutations in V79 Chinese hamster cells. *Arch. Toxicol.*, **58**, 5-9
- [18] Pienta, R.J., Poiley, J.A. and Lebherz, W.B. III (1977) Morphological transformation of early passage golden Syrian hamster embryo cells derived from cryopreserved primary cultures as a reliable *in vitro* bioassay for identifying diverse carcinogens. *Int. J. Cancer*, **19**, 642-655
- [19] Yanagisawa, K., Nishio, K. and Gotoh, S. (1987) Screening for carcinogens by the DNA synthesis inhibition test using human fibroblasts. *Mutat. Res.*, **183**, 89-94

ο-ΤΟΛΙΔΙΝΗ
CAS No 00119-93-7
EINECS No 2043580

1. Εισαγωγικά σχόλια

Η ο-τολιδίνη (3,3'-διμεθυλοβενζιδίνη) είναι ένα σημαντικό ενδιάμεσο στη βιομηχανία χρωστικών. Η διακετυλο-ο-τολιδίνη και πιθανά τα μονοακετυλο- και 5-υδροξυ- παράγωγά της έχουν βρεθεί στα ούρα εργατών οι οποίοι είχαν εκτεθεί επαγγελματικά σε ο-τολιδίνη [1].

Η ο-τολιδίνη απορροφάται γρήγορα μέσω του δέρματος [2] και υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι οι επίμυες, οι σκύλοι και ο άνθρωπος ίσως μεταβολίζουν κάποιες χρωστικές που βασίζονται στην ο-τολιδίνη προς στην μητρική ένωση [3].

Η ο-τολιδίνη εξετάστηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1972 [4] και στην ενημέρωση του 1987 [5] αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης της ο-τολιδίνης σε ζώα. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης της ο-τολιδίνης στον άνθρωπο. Η ουσία αυτή είναι ενδεχόμενα καρκινογόνος για τον άνθρωπο (Ομάδα 2B)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Η ο-τολιδίνη ήταν ένα από μία ομάδα παραγώγων της βενζιδίνης η οποία τράβηξε γρήγορα το ενδιαφέρον όταν αποδείχθηκε ότι η βενζιδίνη ήταν καρκινογόνο της κύστεως στον άνθρωπο. Ειδικότερα, τα υποκατάστατα στην ο-θέση, τόσο χρήσιμα στη βιομηχανία, αποτέλεσαν το επίκεντρο ερευνών, κάποιες φορές μάλλον περίπλοκων, δυστυχώς πολύ συχνά με μικρούς αριθμούς ζώων και με το ενδιαφέρον να εστιάζεται περισσότερο σε συγκρίσεις που έχουν σχέση με τον καρκίνο της κύστης παρά με τις ιδιότητες των επιμέρους χημικών παραγόντων. Έτσι το 1950, σαν μέρος μίας μεγαλύτερης μελέτης, η ο-τολιδίνη χορηγήθηκε με υποδόρια ένεση σε δόσεις 60 mg/έπι-μου ανά εβδομάδα για περίπου 90 εβδομάδες σε 105 επίμυες. Δεν αναπτύχθη-

καν όγκοι της κύστης ή του ήπατος αλλά οι συγγραφείς σημείωσαν την εμφάνιση ενός «όγκου γειτονικού προς τον ακουστικό σωλήνα» σε 5 επίμυες. Συμπέραναν ότι επρόκειτο για καρκινώματα του αδένος Zymbal [6]. Ένα πείραμα το οποίο σχεδιάστηκε ώστε να αποτελέσει μοντέλο για τον έλεγχο καρκινογόνων των μαστικών αδένων σε θηλυκούς επίμυες έδωσε σημαντική αύξηση καρκινωμάτων των μαστικών αδένων (3/16 εκτεθέντα ζώα έναντι 3/132 μάρτυρες) εννέα μήνες μετά από 10 δόσεις με καθετηριασμό στομάχου κατά διαστήματα 3 ημερών, όπου σε κάθε δόση χορηγήθηκαν 500 mg ο-τολιδίνης/επίμυ σε σισαμέλαιο [7].

Σε μία πιο εκτεταμένη μελέτη η οποία αφορούσε υποδόρια ένεση σε μία ομάδα και εμφύτευση δισκίων σε άλλες δύο ομάδες, χορηγήθηκε καθαρισμένη ο-τολιδίνη σε δόσεις 20 mg/επίμυ ανά εβδομάδα για περίπου 13 μήνες, με επακόλουθη παρατήρηση έως τους 18 μήνες, οπότε και τερματίστηκαν τα πειράματα. Συνολικά εκτέθηκαν 71 αρσενικά και 70 θηλυκά ζώα. Στους μάρτυρες δεν εμφανίσθηκαν όγκοι, με την εξαίρεση ινοαδενωμάτων του μαστικού αδένου με μία συχνότητα εμφάνισης της τάξης του 2.5% στα ηλικιωμένα θηλυκά. Δεν υπήρχε καμμία ουσιαστική διαφορά μεταξύ των τριών εκτεθεισών ομάδων σε ότι αφορά τα κύρια ευρήματα. Η συχνότητα εμφάνισης όγκων ήταν σχετικά υψηλή, κυμαινόμενη από 60% έως 78% πράγμα το οποίο οι συγγραφείς θεώρησαν σαν καλή ένδειξη ότι η ο-τολιδίνη ήταν ισχυρό καρκινογόνο. Οι πλέον συχνοί όγκοι επροέρχοντο από την επιδερμίδα και τις προσαρτήσεις της, δηλ. παράγωγα του εκτοδέρματος. Συμπεριελάμβαναν όγκους των μεγάλων σμηγματογόνων αδένων (του αδένου Zymbal σε 29/59 επιζώντα μέχρι τον πρώτο όγκο αρσενικά, 18/59 θηλυκά· ακροποσθικών 2/59 στα αρσενικά, 1/59 στα θηλυκά), των μαστικών αδένων (13/59 στα θηλυκά) και του δέρματος (7/59 στα αρσενικά, 5/59 στα θηλυκά). Παρατηρήθηκαν όγκοι σε άλλες θέσεις αλλά, εκτός από 8/59 όγκους του ήπατος στα αρσενικά, δεν θεωρήθηκε ότι εσχετιζοντο με τη συγκεκριμένη έκθεση. Το γεγονός ότι υπήρχαν λίγοι όγκοι στη θέση εμφύτευσης οδήγησε στο συμπέρασμα ότι το καρκινογόνο ήταν κάποιος μεταβολίτης [8].

Μία κανονική δοκιμασία καρκινογένεσης έγινε στα πλαίσια του Εθνικού Προγράμματος Τοξικολογίας των ΗΠΑ και ολοκληρώθηκε το 1985. Σαυτή τη δοκιμασία, η ο-τολιδίνη χορηγήθηκε στο πόσιμο νερό σε συγκεντρώσεις 0.003% και 0.015% σε ομάδες 45, 75 και 70 αρσενικών και θηλυκών επίμυων, αντίστοιχα, με 70 αρσενικά και 70 θηλυκά σαν μάρτυρες. Το πείραμα ολοκληρώθηκε μετά από 60 εβδομάδες. Το συμπέρασμα ήταν ότι η έκθεση σε ο-τολιδίνη συσχετίστηκε με αύξηση των νεοπλασμάτων σε διάφορες θέσεις, συμπεριλαμβανομένου του δέρματος, του αδένου

Zymbal, του ήπατος, των αδένων της ακροποσθίας και της κλειτορίδας, του παχέος εντέρου, του λεπτού εντέρου, του πνεύμονα, του μασπικού αδένου και της στοματικής κοιλότητας. Κοινό χαρακτηριστικό όλων των νεοπλασμάτων ήταν η επιδηλιακή τους προέλευση. Υπήρχε μιά ιδιαίτερα υψηλή συχνότητα εμφάνισης αδενωμάτων και καρκινωμάτων του αδένου Zymbal και κακοήδων και καλοήδων αλλοιώσεων του ήπατος [9].

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες και γονοτοξικές ιδιότητες

Η ο-τολιδίνη ήταν μεταλλαξογόνος σε δοκιμασίες στην *Salmonella typhimurium* με μεταβολική ενεργοποίηση [10, 12]. Προκάλεσε μη-προγραμματισμένη σύνδεση DNA σε κύτταρα HeLa [13] και σε πρωτογενείς καλλιέργειες ηπατοκυττάρων επίμυος και χάμστερ [14]. Προκάλεσε αύξηση των ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων σε λεμφοκύτταρα κουνελιού [15] καθώς και *in vitro* εξαλλαγή εμβρυϊκών κυττάρων επίμυος [16].

Σε *in vivo* μελέτες, η ο-τολιδίνη προκάλεσε αναστολή της σύνδεσης του DNA των όρχεων σε μύες [16]. Μετά από ενδοπεριτοναϊκή ένεση σε μύες, προκάλεσε αύξηση στις ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων σε κύτταρα μυελού των οστών [17] και αύξηση του αριθμού των μικροπυρήνων [18]. Μιά δοκιμασία φιλοσύνδετης υπολειπόμενης θνησιγόνου μετάλλαξης στην *Drosophila melanogaster* ήταν θετική [19].

Μετά από χορήγηση ο-τολιδίνης, των N-ακετυλο, N,N'-διακετυλο- ή μερικών αζο-χρωστικών παραγώγων της σε επίμυες, τα ούρα έδειξαν μεταλλαξογόνο δράση [20, 21, 22] και περιείχαν ο-τολιδίνη και μεταβολικά παράγωγά της [23].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Δεν υπάρχουν επαρκή επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με την ικανότητα καρκινογένεσης της ο-τολιδίνης. Τέτοια στοιχεία ίσως είναι δύσκολο να ληφθούν, καθώς η έκθεση σε ο-τολιδίνη, τουλάχιστον στον παρελθόν, έχει συνδυαστεί με έκθεση και σε άλλες αρωματικές αμίνες όπως η βενζιδίνη και τα παράγωγά της [24]. Έχει δειχθεί ότι η ο-τολιδίνη απορροφάται αμέσως κάτω από βιομηχανικές συνθήκες [2] και ότι οι χρωστικές που βασίζονται στην ο-τολιδίνη μπορούν να μεταβολιστούν σε ο-τολιδίνη [3] και επομένως, όπως έχει τονιστεί, χρειάζεται επαγρύπνηση σε ό,τι αφορά αυτά τα ενδεχόμενα [24].

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Η ο-τολιδίνη είναι καρκινογόνος σε επίμυες μετά από χορήγηση από το στόμα, υποδόρια ένεση και εμφύτευση, προκαλώντας όγκους σε πολλές θέσεις, ειδικότερα όγκους του δέρματος και των προσαρτήσεων του όπως οι αδένες Zymbal, οι αδένες της ακροποσθίας και της κλειτορίδας και οι μαστικοί αδένες.

Η ο-τολιδίνη είναι μεταλλαζογόνος σε βακτήρια. Σε κύτταρα θηλαστικών σε καλλιέργεια προκαλεί βλάβες στο DNA, αυξάνει τις συχνότητες των ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων και επάγει κυτταρική εξαλλαγή. Σε *in vivo* δοκιμασίες προκαλεί βλάβες στο DNA και αυξάνει τις συχνότητες των ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων και των μικροπυρήνων. Είναι μεταλλαζογόνος στην *Drosophila melanogaster*.

Δεν υπάρχουν επιδημιολογικά στοιχεία για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης της ο-τολιδίνης στον άνθρωπο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Υπάρχει ανάγκη για συλλογή αναδρομικών στοιχείων σχετικά με την εμφάνιση καρκίνου της κύστεως και άλλων καρκίνων μεταξύ εργατών εκτεθέντων σε ο-τολιδίνη και/ή χρωστικές οι οποίες βασίζονται στη ο-τολιδίνη με μεγαλύτερη προσοχή ως προς τις συγχυτικές επιπτώσεις των αρωματικών αμινών.

Βιβλιογραφία

- [1] Dieteren, H.M.L. (1966) The biotransformation of o-tolidine. A qualitative investigation. *Arch. Environ. Health*, **12**, 30-32
- [2] Meigs, J.W., Sciarini, L.J., Van Sandt, W.A. (1954) Skin penetration by diamines of the benzidine group. *Arch. Ind. Hyg.*, **9**, 122-132
- [3] Lynn, R.K., Donielson, D.W., Ilias, A.M., Kennish, J.M., Wong, K. and Matthews, H.B. (1980) Metabolism of bisazobiphenyl dyes derived from benzidine, 3,3'-dimethylbenzidine, or 3,3'-dimethoxybenzidine to carcinogenic aromatic amines in the dog and rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **56**, 248-258
- [4] IARC (1972) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Vol. 1. Some inorganic substances, chlorinated hydrocarbons, aromatic amines, N-nitroso compounds, and natural products*. Lyon, 87-91

- [5] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement, 7. Overall evaluations of Carcinogenicity. An updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*, Lyon, 62
- [6] Spitz, S., Maguigan, W. and Dobriner, K. (1950) The carcinogenic action of benzidine. *Cancer*, **3**, 789-804
- [7] Griswold, D.P., Jr, Casey, A.E., Weisburger, E.K. and Weisburger, J.H. (1968) The carcinogenicity of multiple intragastric doses of aromatic and heterocyclic nitro or amino derivatives in young female Sprague-Dawley rats. *Cancer Res.*, **28**, 924-933
- [8] Pliss, G.B. and Zabezhinsky, M.A. (1970) Cacinogenic properties of ortho-tolidine (3,3'-dimethylbenzidine). *J. Natl Cancer Inst.*, **45**, 283-295
- [9] National Toxicology Program (1985) Chronic oncogenicity/toxicity study of 3,3'-dimethylbenzidine in rats. Pathology and statistical analysis of results. A report was made available to the working group
- [10] Prival, M.J., Bell, S.J., Mitchell, V.D., Peiperl, M.D. and Vaughan, V.L. (1984) Mutagenicity of benzidine and benzidine-congener dyes and selected monoazo dyes in a modified *Salmonella* assay. *Mutat. Res.*, **136**, 33-47
- [11] Reid, T.M., Wang, C.Y., King, C.M. and Morton, K.C. (1984) Mutagenicity of some benzidine congeners and their N-acetylated and N,N'-diacetylated derivatives in different strains of *Salmonella typhimurium*. *Environ. Mutagenesis*, **6**, 145-151
- [12] Martin, C.N., McDermid, A.C. and Garner, R.C. (1978) Testing of known carcinogens and noncarcinogens for their ability to induce unscheduled DNA synthesis in HeLa cells. *Cancer Res.*, **38**, 2621-2627
- [13] Kornbrust, D.J. and Barfknecht, T.R. (1984) Comparison of 7 azo dyes and their azo reduction products in the rat and hamster hepatocyte primary culture/DNA repair assay. *Mutat. Res.*, **136**, 255-266
- [14] Waalkens, D.H., Joosten, H.F.P., Yih, T.D. and Hoekstra, A. (1981) Mutagenicity studies with o-tolidine and 4,4'-tetramethyldiaminodiphenylmethane. *Mutat. Res.*, **89**, 197-202
- [15] Freeman, A.E., Weisburger, E.K., Weisburger, J.H., Wolford, R.G., Maryak, J.M. and Huebner, R.J. (1973) Transformation of cell cultures as an indication of the carcinogenic potential of chemicals. *J. Natl Cancer Inst.*, **51**, 799-808
- [16] Seiler, J.P. (1977) Inhibition of testicular DNA synthesis by chemical mutagens and carcinogens. Preliminary results in the validation of a novel short term test. *Mutat. Res.*, **46**, 305-310
- [17] Gorecka-Turska, D., Mekler, U. and Gorski, T. (1983) Sister-chromatid exchanges in BALB/c mice bone marrow under the influence of carcinogenic and non-carcinogenic

products and half-finished products from dyestuff industry. *Bromatol. Chem. Toksykol.*, **16**, 37-42

- [18] Cihak, R. (1979) Evaluation of benzidine by the micronucleus test. *Mutat. Res.*, **67**, 383-384
- [19] Valencia, R., Mason, J.M., Woodruff, R.C. and Zimmering, S. (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. III. Results of 48 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mutagenesis*, **3**, 947-951
- [20] Kennelly, J.C., Hetzog, P.J. and Martin, C.N. (1982) The release of 4,4'-diaminobiphenyls from azodyes in the rat. *Carcinogenesis*, **3**, 947-951
- [21] Tanaka, K., Marui, S. and Mii, T. (1980) Mutagenicity of extracts of urine from rats treated with aromatic amines. *Mutat. Res.*, **79**, 173-176
- [22] Tanaka, K., Mii, T., Marui, S., Matsubara, I. and Igaki, H. (1982) Some aspects of metabolism and mutagenicity of o-tolidine and an o-tolidine-based azo dye. *Ind. Health*, **20**, 227-235
- [23] Lynn, R.K., Donielson, D.W., Ilias, A.M., Kennish, J.M., Wong, K. and Matthews, H.B. (1980) Metabolism of bisazobiphenyl dyes derived from benzidine, 3,3'-dimethylbenzidine and 3,3'-dimethoxybenzidine to carcinogenic aromatic amines in the dog and rat. *Toxicol. appl. Pharmacol.*, **56**, 248-258
- [24] Carwright, R.A. (1983) Historical and modern epidemiological studies on populations exposed to N-substituted aryl compounds. *Environ. Health Perspect.*, **49**, 13-19

ΧΡΩΜΙΚΟΣ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΣ

CAS No 13530-65-9

EINECS No 2368789

1. Εισαγωγικά σχόλια

Ο χρωμικός ψευδάργυρος χρησιμοποιείται στην επίστρωση επιφανειών σαν βασικό υπόστρωμα (primer) ανθεκτικό στη διάβρωση ή σε υλικά μεταλλικής προ-επεξεργασίας τα οποία εναποτίθενται πριν το πρώτο χέρι. Ο χρωμικός ψευδάργυρος μαζί με το υδροξείδιο του χρωμικού ψευδαργύρου και του μικτού χρωμικού του καλίου και του ψευδαργύρου χρησιμοποιούνται σαν χρωστικές ουσίες σε βιφές.

Ο όρος «κίτρινο του ψευδαργύρου» χρησιμοποιείται καθαρά σαν συνώνυμο του χρωμικού ψευδαργύρου, του υδροξειδίου του χρωμικού ψευδαργύρου και του μικρού χρωμικού του καλίου και του ψευδαργύρου. Οι χημικές ιδιότητες της καθεμιάς από αυτές τις ενώσεις διαφέρουν και το γεγονός αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την αξιολόγηση των τοξικολογικών ιδιοτήτων τους.

Κλειδί για την κατανόηση των τοξικολογικών ιδιοτήτων του χρωμίου στις διάφορες καταστάσεις του αποτελεί η διαπίστωση ότι είναι μέλος της ομάδας των στοιχείων μεταπτώσεως της τέταρτης περιόδου του περιοδικού πίνακα. Στην περίοδο αυτή, μετά το χρώμιο (με ατομικό αριθμό 24) βρίσκεται το μαγγάνιο (25), ο σίδηρος (26), το κοβάλτιο (27), το νικέλιο (28), ο χαλκός (29) και ο ψευδάργυρος (30), μιά ομάδα που περιλαμβάνει 5 καλά χαρακτηρισμένα, απαραίτητα για τη ζωή στοιχεία και 2 (το χρώμιο και το νικέλιο) που συνήθως συνδέονται με την τοξικότητα, μολονότι έχει αποδειχθεί ότι περίσσεια οιουδήποτε από τα προαναφερθέντα στοιχεία μπορεί να αποδειχθεί τοξική. Οι χημικές ιδιότητες της ομάδας αυτής των στοιχείων σχετίζονται με τη δομή των εξωτερικών ηλεκτρονικών στοιβάδων, μέσω των οποίων μπορούν εύκολα να δημιουργήσουν ενώσεις συναρμογής με μιά μεγάλη ποικιλία οργανικών ενώσεων. Επιπρόσθετα, σε πολλές περιπτώσεις αυτά τα στοιχεία μεταπτώσεως μπορούν να υποκαθιστούν το ένα το άλλο. Μιά άλλη σημαντική ιδιότητά τους αφορά την ικανότητα να υφίστανται σε διάφορες οξειδωτικές καταστάσεις. Ένα ακόμα σημείο που πρέπει να αναφερθεί είναι ότι, επειδή προφανώς τα μέταλλα δεν μπορούν να μεταβολισθούν

προς άλλα παράγωγα, όπως συμβαίνει με τις οργανικές ενώσεις, η αποβολή ή η δέσμευση τους μπορεί να παρουσιάσουν ειδικά προβλήματα.

Σε ό,τι αφορά το χρώμιο, οι πιο σημαντικές οξειδωτικές του καταστάσεις είναι το τρισθενές κατιόν χρωμίου (Cr^{3+}) και το εξασθενές χρώμιο, ειδικότερα υπό τη μορφή του δισθενούς χρωμικού οξυανιόντος (CrO_4^{2-}). Το τρισθενές ιόν του χρωμίου (Cr^{3+}) δεν μπορεί εύκολα να διαπεράσει τις κυτταρικές μεμβράνες, ενώ αντίθετα το χρωμικό ιόν μπορεί να το κάνει χρησιμοποιώντας το σύστημα ενεργής μεταφοράς για τα θειικά ή ίσως τα φωσφορικά ιόντα καθώς και με παθητική διάχυση. Όταν το χρωμικό οξυανιόν βρεθεί μέσα στο κύτταρο, ανάγεται εύκολα στο τρισθενές Cr^{3+} από το ενζυμικό σύστημα του κυττοχρώματος P-450, που εδώ λειτουργεί σαν αναγωγάση παρά σαν σύστημα μονοοξυγενάσης όπως στην περίπτωση του μεταβολισμού των εξωγενών ουσιών. Αφού σχηματισθεί το ιόν Cr^{3+} και παγιδευθεί πλέον μέσα στα κύτταρα, αντιδρά με πολλά ενδοκυτταρικά συστατικά, ιδίως ενζυμικά συστήματα όπως αυτά που συμμετέχουν στο μεταβολισμό των φωσφορικών και των θειικών, τα συστήματα πολυμερισμού που συμμετέχουν στην αντιγραφή και τη μεταγραφή του DNA καθώς και με το DNA αυτό καθεαυτό. Μολονότι το τρισθενές ιόν του χρωμίου δεν μπορεί να διαπεράσει εύκολα τις κυτταρικές μεμβράνες, μπορεί εντούτοις να απορροφηθεί από το έντερο επειδή παρουσιάζει συγγένεια με την πρωτεΐνη μεταφοράς του σιδήρου, την τρανσφερίνη, και μετά από απορρόφηση μπορεί να βρεθεί ειδικά συνδεδεμένο στην τρανσφερίνη του ορού.

Στην παραπάνω συζήτηση η προσοχή εστιάσθηκε στο κατάλοιπο του χρωμίου σαν συστατικού των ενώσεων χρωμίου. Θα πρέπει όμως να υπενθυμισθεί ότι σε διαφορετικές ενώσεις του χρωμίου οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συνδεδεμένων ανιόντων και κατιόντων επηρεάζουν την δυναμική της αλληλεπίδρασης του χρωμίου με το κύτταρο. Επιπρόσθετα, υπάρχει το πρόβλημα του βαθμού διαδεσιμότητας του ιόντος στους κυτταρικούς στόχους, πράγμα που εξαρτάται από τις φυσικές ιδιότητες της κάθε ουσίας, (για παράδειγμα τη διαλυτότητά της) καθώς επίσης και την οδό της εισόδου της στον οργανισμό. Επομένως είναι πάντοτε απαραίτητο να μελετάται κάθε ένωση του χρωμίου σαν μία ξεχωριστή οντότητα, μολονότι πιστεύεται ότι το χρώμιο είναι το ύποπτο στοιχείο. Η χημεία, η βιοχημεία και ο μεταβολισμός του χρωμίου (και άλλων μετάλλων) έχουν ανασκοπηθεί [1, 2].

Ο χρωμικός γευδράργυρος εξετάστηκε αλλά δεν αξιολογήθηκε αυτός καθεαυτός από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας (International Agency for Research on Cancer - IARC). Το χρώμιο και

οι ενώσεις του χρωμίου εξετάστηκαν το 1973 [3], το 1980 [4] και επανεξετάστηκαν το 1981 [5]. Στην ενημέρωση του 1987 οι ενώσεις του εξασθενούς χρωμίου αξιολογήθηκαν ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης των ενώσεων του εξασθενούς χρωμίου σε πειραματόζωα. Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης των ενώσεων του εξασθενούς χρωμίου στον άνθρωπο. Οι ενώσεις του εξασθενούς χρωμίου είναι καρκινογόνες για τον άνθρωπο (Ομάδα 1). Η αξιολόγηση αυτή ισχύει για την ομάδα σαν σύνολο και όχι απαραίτητα για όλες τις επιμέρους ενώσεις που περιλαμβάνονται στην ομάδα».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Κίτρινο του γευδαργύρου (μη καθορισμένης σύνδεσης) το οποίο εμφυτεύτηκε στον υπεζωκότα ή ενδομυϊκά σε επίμυες προκάλεσε τοπικούς όγκους σε 22/33 και 16/34 ζώα αντίστοιχα. Παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης βρογχικών καρκινωμάτων σε επίμυες μετά από ενδοβρογχική εμφύτευση μικτού χρωμικού καλίου και γευδαργύρου [7]. Δύο δείγματα χρωμικού γευδαργύρου χαμηλής και μέσης διαλυτότητας (χρωμικός γευδάργυρος IW και χρωμικός γευδάργυρος Norge) και ένα δείγμα τετραοξυχρωμικού γευδαργύρου, όταν δοκιμάστηκαν σε ομάδες 100 επίμυων μέσω ενδοβρογχικής εμφύτευσης, προκάλεσαν μαλπιγιακά καρκινώματα των βρόγχων, 5, 3 και 1 καρκινώματα, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 0 στους μάρτυρες. Μόνο το πρώτο αποτέλεσμα εδεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό [8].

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες και γονοτοξικές ιδιότητες

Το κίτρινο του γευδαργύρου ($ZnCrO_4 \cdot Zn(OH)_2$) ήταν θετικό σε δοκιμασίες αντίστροφων μεταλλάξεων στη *Salmonella typhimurium* [9].

Το κίτρινο του γευδαργύρου (δείγμα του εμπορίου) προκάλεσε χρωμοσωμικές ανωμαλίες και ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων σε κύτταρα ωοθήκης από chinese χάμστερ [10]. Ο χρωμικός γευδάργυρος ($ZnCrO_4$) ήταν θετικός σε μία δοκιμασία μεταλλαξογένεσης σε κύτταρα θηλαστικών [11] και ενίσχυσε τον ήικό μετασχηματισμό εμβρυϊκών κυττάρων από syrian χάμστερ [12].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Ένας αριθμός επιδημιολογικών μελετών στη βιομηχανία παραγωγής χρωμίου έχει δείξει σημαντική αύξηση του καρκίνου του πνεύμονα, αλλά δεν στάθηκε δυνατό να προσδιοριστούν οι υπεύθυνες χημικές ενώσεις, βλέπε [4, 5]. Μελέτες με το μικτό άλας χρωμικού γευδαργύρου και μολύβδου [13, 14, 15] έδειξαν σημαντική αύξηση του καρκίνου του πνεύμονα και, σε μία μελέτη, πιθανή αύξηση των καρκίνων του στομάχου και του παγκρέατος [15]. Σε μελέτη μίας μικρής ομάδας εργατών που αφορούσε κυρίως έκθεση σε χρωμικό γευδάργυρο βρέθηκε σημαντική αύξηση του καρκίνου του πνεύμονα (παρατηρήθηκαν 6, αναμένοντο 0.135). Έχει αναφερθεί άλλου ότι ο χρωμικός γευδάργυρος ο οποίος παρήγετο στο εργοστάσιο αυτό ήταν χαμηλής διαλυτότητας [16].

Μία μελέτη εργατών γερασμού χρωμάτων (spray painters) οι οποίοι είχαν εκτεθεί σε βασικές βαφές (primers) χρωμικού γευδαργύρου που περιείχαν εμπορικά επεξεργασμένο κίτρινο του γευδαργύρου (μικτό άλας χρωμικού καλίου και γευδαργύρου) αποκάλυψε σημαντική αύξηση του καρκίνου, κυρίως των πνευμόνων (αναλογικός λόγος θνησιμότητας 186) μεταξύ των 202 περιστατικών θανάτων οι οποίοι αναλύθηκαν [17]. Η σχετική αύξηση του αναπνευστικού καρκίνου έδειξε θετική σχέση με τον εκτιμηθέντα χρόνο έκθεσης και ήταν εντοπισμένη σε εργάτες των οποίων το μεσοδιάστημα από τη στιγμή της πρώτης τους απασχόλησης μέχρι τον θάνατο ήταν τουλάχιστον 20 χρόνια. Δεν ήταν δυνατό στη μελέτη αυτή να αποκλεισθούν οι επιδράσεις άλλων συστατικών των βαφών, όπως διαλυτών και συνθετικών ρητινών-φορέων.

Μία πρόσφατη μελέτη σχετικά μεγάλης ομάδας 1152 ανδρών οι οποίοι είχαν απασχοληθεί σε τρία εργοστάσια χρωμικών χρωστικών για περισσότερο από ένα χρόνο προσθέτει επιπλέον επιβεβαίωση ότι μέτρια καθώς και βαρεία έκθεση σε χρωμικό γευδάργυρο αυξάνει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα. Οι αριθμοί των εργατών με χαμηλότερη έκθεση ή με εκθέσεις που διήρκεσαν λιγότερο από ένα χρόνο ήσαν μικροί [18]. Σ' αυτό το εργοστάσιο ο χρωμικός γευδάργυρος επαρασκευάζετο από σκόνη οξειδίου του γευδαργύρου μετά από αντίδραση με χρωμικό οξύ ή διχρωμικό νάτριο.

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Δεν υπάρχουν μελέτες εισπνοής σε ζώα για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης του χρωμικού υευδαργύρου μέσω αυτής της οδού, η οποία είναι και η κύρια οδός έκθεσης για τον άνθρωπο.

Μετά από έκθεση επίμυων μέσω άλλων οδών (εμφύτευση στον υπεζοκότα, ενδοβρογχική, ενδομυϊκή), διάφορες μορφές χρωμικού υευδαργύρου παράγουν κακοήθειες ή μη καθορισμένου τύπου όγκους στη θέση της χορήγησης.

Ο χρωμικός υευδάργυρος είναι μεταλλαζογόνος σε βακτήρια. Σε κύτταρα θηλαστικών σε καλλιέργεια προκαλεί βλάβες στο DNA, είναι μεταλλαζογόνος και κλαστογόνικός, αυξάνει τη συχνότητα ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων και επάγει κυτταρική εξαλλαγή.

Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι η έκθεση εργατών σε χρωμικό υευδάργυρο, κυρίως μέ εισπνοή, επάγει καρκίνο του πνεύμονα.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Υπάρχει ανάγκη για περαιτέρω μελέτες της κινητικής και δυναμικής των χρωμικών αλάτων ξεχωριστά για καλύτερη κατανόηση του μηχανισμού δράσης τους σε βιολογικά συστήματα, ειδικότερα σε σχέση με την πιθανή ικανότητα καρκινογένεσής τους.

Επιβάλλεται να καταβληθεί προσπάθεια ώστε να εντοπιστούν και να μελετηθούν και άλλες ομάδες εργατών οι οποίοι έχουν εκτεθεί σε χρωμικό υευδάργυρο.

Βιβλιογραφία

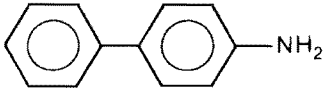
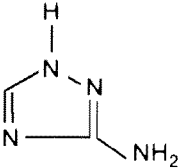
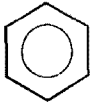
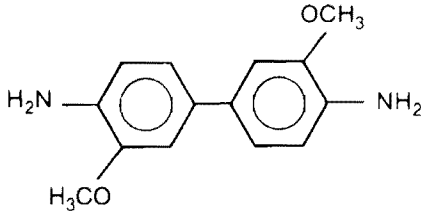
- [1] Jennette, K.W. (1981) The role of metals in carcinogenesis. *Biochemistry and metabolism. Environ. Health Perspect.*, **40**, 233-252
- [2] Martell, A.E. (1981) Chemistry of carcinogenic metals. *Environ. Health Perspect.*, **40**, 207-226
- [3] IARC (1973) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Vol. 2. Some inorganic and organometallic compounds*, Lyon, 100-125

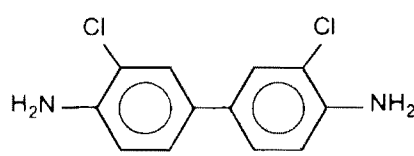
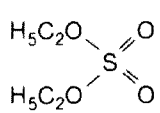
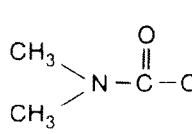
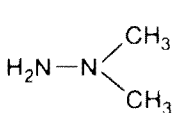
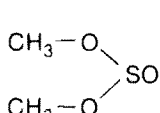
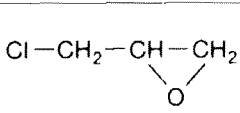
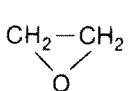
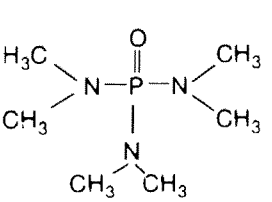
- [4] IARC (1980) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 23. Some metals and metallic compounds*, Lyon, 205-323
- [5] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement 7. Overall evaluations of carcinogenicity. An updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*, Lyon, 165-168
- [6] Hueper, W.C. (1961) Environmental carcinogenesis and cancers. *Cancer Res.*, **21**, 842-857
- [7] Levy, L.S. and Venitt, S. (1975) Carcinogenic and mutagenic activity of chromium containing materials. *Br. J. Cancer*, **32**, 254-255
- [8] Levy, L.S., Martin, P.A. and Bidstrup, P.L. (1986) Investigation of the potential carcinogenicity of a range of chromium materials on rat lung. *Br. J. Ind. Med.*, **43**, 243-256
- [9] De Flora, S. (1981) Study of 106 organic and inorganic compounds in the *Salmonella*/microsome test. *Carcinogenesis*, **2**, 283-298
- [10] Levis, A.G. and Majone, F. (1981) Cytotoxic and clastogenic effects of soluble and insoluble compounds containing hexavalent and trivalent chromium. *Br. J. Cancer*, **44**, 219-235
- [11] Newbold, R.F., Amos, J. and Connell, J.R. (1979) The cytotoxic, mutagenic and clastogenic effects of chromium-containing compounds on mammalian cells in culture. *Mutat. Res.*, **67**, 55-63
- [12] Casto, B.C., Meyers, J. and Di Paolo, J.A. (1979) Enhancement of viral transformation for evaluation of the carcinogenic or mutagenic potential of inorganic metal salts. *Cancer Res.*, **39**, 193-198
- [13] Haguenoer, J.M., Dubois, C., Frimat, P., Cantineau, A., Lefrancois, H. and Furon, D. (1982) Mortalité par cancer broncho-pulmonaire dans une fabrique de pigments à base de chromates de plomb et de zinc. *Proceedings of the International Symposium on the Prevention of Occupational Cancer, Helsinki, 21-24/4/81. ILO Occupational Safety and Health Series No 46*, Geneva, ILO
- [14] Frentzel-Beyme, R. (1983) Lung cancer mortality of workers employed in chromate pigment factories. A multicentric european epidemiological study. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **105**, 183-188
- [15] Sheffet, A., Thind, I., Miller, A.M. and Louria, D. (1982) Cancer mortality in a pigment plant utilizing lead and zinc chromates. *Arch. Environ. Health*, **37**, 44-52
- [16] Langaard, S. and Vigander, T. (1983) Occurrence of lung cancer in workers producing chromium pigments. *Br. J. Ind. Med.*, **40**, 71-74
- [17] Dalager, N.A., Mason, T.J., Fraumeni, J.F., Jr, Hoover, R. and Payne, W.W. (1980)

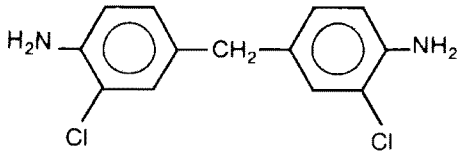
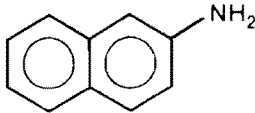
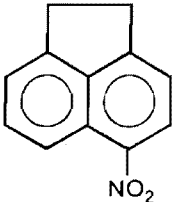
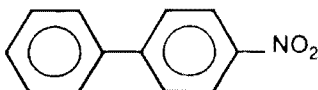
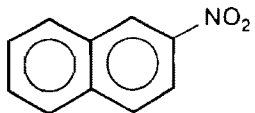
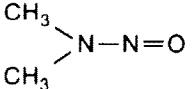
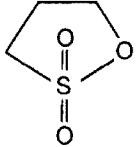
Cancer mortality among workers exposed to zinc chromate paints. *J. Occup. Med.*, **22**, 25-29

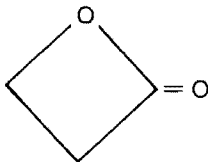
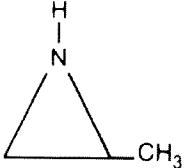
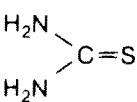
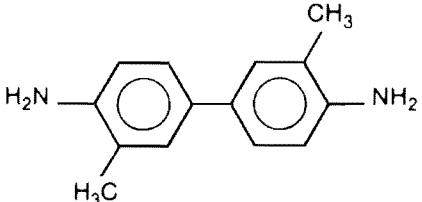
- [18] Davies, J.M. (1984) Lung cancer mortality among workers making lead chromate and zinc chromate pigments at three English factories. *Br. J. Ind. Med.*, **41**, 158-169

ΧΗΜΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ

Όνομα ουσίας	Χημικός τύπος
Ακρυλονιτρίλιο	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CN}$
4-Αμινοδιφαινύλιο	
Αμιτρόλη	
Τριοξείδιο του αντιμονίου	Sb_2O_3
Βενζόλιο	
Δισ(χλωρομεθυλ)αιθέρας	$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Cl}$
Χλωριούχο κάδμιο	CdCl_2
Χρωμικό ασβέστιο	CaCrO_4
Χλωρομεθυλο-μεθυλαιθέρας	$\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}$
ο-Διανισιδίνη	
1,2-Διβρωμο-3-χλωροπροπάνιο	$\text{CH}_2\text{Br}-\text{CHBr}-\text{CH}_2\text{Cl}$

3,3'-Διχλωροβενζιδίνη	
Θειϊκός διαιθυλεστέρας	
Διμεθυλοκαρβαμυλοχλωρίδιο	
N,N-Διμεθυλδραζίνη	
Θειϊκός διμεθυλεστέρας	
Επιχλωρυδρίνη	
Διβρωμοαιθάνιο	$\text{BrCH}_2-\text{CH}_2\text{Br}$
Αιθυλενοξείδιο	
Εξαμεθυλοφωσφορικό τριαμίδιο	
Χρωμικός μόλυβδος	PbCrO_4

4,4' -Μεθυλενο-δισ(2-χλωροανιλίνη)	
Μεθυλιωδίδιο	CH ₃ I
2-Ναφθυλαμίνη	
5-Νιτροακεναφθένιο	
4-Νιτροδιφαινύλιο	
2-Νιτροναφθαλένιο	
2-Νιτροπροπάνιο	CH ₃ -CH(NO ₂)-CH ₃
N-Νιτρωδοδιμεθυλαμίνη	
1,3-Προπανοσουλτόνη	

Προπανολίδη	
Προπυλενιμίνη	
Χρωμικό στρόντιο	SrCrO_4
Θειουρία	
ο-Τολιδίνη	
Χρωμικός γευδάργυρος	ZnCrO_4

**ΜΕΛΗ ΤΗΣ AD HOC ΟΜΑΔΑΣ
ΓΙΑ ΤΙΣ ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΕΣ
ΟΥΣΙΕΣ - ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΑ**

Μέλη της ad hoc ομάδας για τις επικίνδυνες ουσίες - καρκινογόνα

V. Andrea	Abteilung für Toxikologie Gesellschaft für Strahlen und Umweltforschung; Neuherberg, Federal Republic of Germany
A. Bernard	Unité de Toxicologie Industrielle et Médicale, Brussels, Belgium
P. Fourier	Hôpital Fernand Widal, Paris, France*
H. Greim	Abteilung für Tokikologie Gesellschaft für Strahlen und Umweltforschung, Neuherberg, Federal Republic of Germany
A. Hulci	Ministerio de Trabajo e Higiene en el Trabajo, Centro Nacional de Condiciones de Trabajo, Barcelona, Spain
F. Kemper	Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Münster, Federal Republic of Germany*
R. Kroes	Ministerie van Volksgezondheit en Kultuur, Ryswyk, Netherlands*
S. Kyrtopoulos	National Hellenic Research Foundation Athens, Greece*
N. Loprieno	Laboratory of Genetics, Pisa, Italy*
E. Lynge	Danish Cancer Registry, Copenhagen, Denmark
C. Partensky	International Agency for Research on Cancer, Unit of Carcinogen Identification and Evaluation, Lyon, France
H. Roelfzema	Ministry of Social Affairs, Voorburg, Netherlands
J. Rueff	Department of Genetics, Lisbon, Portugal*

*Μέλος του Τμήματος Τοξικολογίας της Επιστημονικής Συμβουλευτικής Επιτροπής για την εξέταση της Τοξικότητας και Οικοτοξικότητας των Χημικών Ουσιών

- R. Wenning Institut d'Hygiène et de Santé Public, Luxembourg*
- J. Wilbourn International Agency for Research on Cancer, Unit of Carcinogen Identification and Evaluation, Lyon, France
- K. Woodward Department of Health, London, United Kingdom

Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων

- A. Berlin Commission of the European Communities, Health and Safety Directorate, Luxembourg, Luxembourg
- M. Draper Latterly with international Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland. Now retired. Edinburgh, United Kingdom
- S. Jakobsen Commission of the European Communities, Health and Safety Directorate, Luxembourg, Luxembourg
On leave of absence from the Centre National de la Recherche Scientifique, Paris, France
- G. Morrison Commission of the European Communities. Environment, Consumer Protection and Nuclear Safety General Directorate, Brussels, Belgium
- R. Roi Commission of the European Communities, Joint Research Centre, Ispra, Italy
- H. Uhlenhaut Commission of the European Communities. Environment, Consumer Protection and Nuclear Safety General Directorate, Brussels, Belgium
- M. Th. Van Der Venne Commission of the European Communities, Health and Safety Directorate, Luxembourg, Luxembourg

