

ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ
ΜΟΝΟΓΡΑΦΙΕΣ «ΧΗΜΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ». 2.

Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων
Βιομηχανική Υγιεινή και Ασφάλεια

Η ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑ
ΤΩΝ ΧΗΜΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ

*ΣΥΝΟΠΤΙΚΕΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ
ΤΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ*

ΤΟΜΟΣ II

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

ΑΘΗΝΑ 1993



ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ

ΣΥΝΟΠΤΙΚΕΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ
ΤΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

ΤΟΜΟΣ II

Commission of the European Communities
Industrial Health and Safety

THE TOXICOLOGY OF CHEMICALS



EUROPE AGAINST CANCER

1

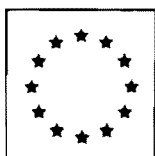
CARCINOGENICITY

VOLUME II

**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, Industrial Relations and Social Affairs
Health and Safety Directorate
Directorate-General for Science Research and Development
Joint Research Centre - Ispra Site

EUR 12481 EN 1990

ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ
ΜΟΝΟΓΡΑΦΙΕΣ «ΧΗΜΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ». 2.

Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων
Βιομηχανική Υγιεινή και Ασφάλεια

Η ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑ
ΤΩΝ ΧΗΜΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ

*ΣΥΝΟΠΤΙΚΕΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ
ΤΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ*

ΤΟΜΟΣ II

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 2 (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. 2 (editors: A. Berlin, M. Draper, E. Krug, R. Roi, M. Th. Van der Venne; Publication No. EUR 12481 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 960-7184-12-2 (τόμ. 2)

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 δόσολογίας αλλά — σημαντικότερο — σε συγκεντρώσεις στις οποίες πράγματι εκτίθεται ο άνθρωπος. Προσπάθειες επεξεργασίας των διαδέσιμων 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 γενικωτέρου 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- ρως 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 μιάς 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 μιά 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 αιτιολογία 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.

Ένα 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 μία 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, αν 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 ανθρωπίνη 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 μία 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 μίας 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 πειραματόζωα. Αντίστροφα, ένας αυξανόμενος αριθμός ουσιών που είναι οπωσδήποτε καρκινογόνες σε πειραματόζωα δίνει αρνητικά αποτελέσματα στα καθιερωμένα συστήματα δοκιμασίας της μεταλλαξογόνου ή γονοτοξικής ικανότητας, με συνέπεια να τείνει να διαμορφωθεί σήμερα μία 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 θνησιμότητας 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 μίας 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 συγγυτικών 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 συγγυτικών 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 επαρκούς ποιότητας, μεταξύ τους συμφωνίας ή στατιστικής δύναμης ώστε να είναι δυνατό να εξαχθεί συμπέρασμα σχετικά με την παρουσία ή απουσία αιτιολογικής σχέσης, ή δεν υπάρχουν παρατηρήσεις σχετικά με τον καρκίνο στον άνθρωπο.»

δ) Μαρτυρία που 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 οποιουδήποτε καρκίνου που έχει μελετηθεί μετά από οποιοδήποτε επίπεδο έκθεσης. Αναπόφευκτα, το συμπέρασμα 'μαρτυρία που υποδηλώνει απουσία ικανότητας καρκινογένεσης' αφορά περιοριστικά τις θέσεις 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.»

ii) Ικανότητα καρκινογένεσης σε πειραματόζωα.

Οι ενδείξεις για ικανότητα καρκινογένεσης σε πειραματόζωα 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 ή μίγμα και αυξημένης επίπτωσης κακοήθων νεοπλασμάτων ή κατάλληλου 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' εξαίρεση, ακόμα και μία μοναδική μελέτη σε ένα μόνο είδος μπορεί να θεωρηθεί ότι προσφέρει επαρκή μαρτυρία ικανότητας καρκινογένεσης όταν σαυτήν παρατηρούνται κακοήθη νεοπλάσματα μη συνήδη 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 διότι, π.χ., (α) οι ενδείξεις καρκινογένεσης προέρχονται από ένα μόνο πείραμα, ή (β) υπάρχουν αναπάντητα

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 αυθόρμητα 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 υπαρχόντων 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'εξάιρεση, κάποια ουσία (μίγμα) μπορεί να καταταχθεί στην κατηγορία αυτή όταν οι παρατηρήσεις στον άνθρωπο είναι λιγότερο 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, 2 και 3 της ΕΟΚ με τις Ομάδες 1, 2Α και 2Β 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 τομέα 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 ασφάλεια.

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. Μ.-Τ. Van der Venne, της παραπάνω Διεύθυνσης για την υποστήριξή της στην όλη προσπάθεια. Ευχαριστίες εκφράζονται επίσης στους κ.κ. Χρίστο 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 μίας 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 (δυσνητικά ή εκείνα για τα οποία υπάρχουν συγκεκριμένες ενδείξεις). Σε ό,τι αφορά τον παρόντα τόμο, ιδιαίτερη 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 στο μυαλό των περισσότερων ανθρώπων με μία αναπότρεπτη και συχνά δυσάρεστη εξέλιξη προς τον θάνατο, αποτέλεσε 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 στο 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 μίας 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 επιλέγηκαν 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.

Ο Τόμος 2 καλύπτει 21 ουσίες, περιλαμβανομένων 10 που ανήκουν στην οικογένεια του νικελίου. Ένα εισαγωγικό κεφάλαιο, αφιερωμένο στην ανόργανη χημεία, τις βιολογικές ιδιότητες και την επεξεργασία των μεταλλευμάτων νικελίου, έχει σαν στόχο να βοηθήσει τον αναγνώστη να αντιληφθεί την περιπλοκότητα των αξιολογήσεων των μελετών που εξετάζονται παρακάτω. 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 μία 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.

Για κάθε χημική ουσία υπάρχει ένα εισαγωγικό τμήμα για τις χρήσεις της και για εκείνες τις πλευρές του μεταβολισμού της που δεωρούνται σχετικές με την ενδεχόμενη ικανότητά της για καρκινογένεση. Τα στοιχεία που αναφέρονται στις επόμενες παραγράφους έχουν επιλεγεί μετά από εξαντλητική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και επικεντρώνονται σε σωστά εκτελεσμένες μελέτες που αφορούν τον πίο σχετικό τύπο ανθρώπινης έκθεσης. Όπου γίνεται αναφορά σε λιγώτερο κατάλληλες μελέτες, αυτό γίνεται λόγω έλλειψης καλύτερων πληροφοριών. Τα επιστημονικά συμπεράσματα αντανακλούν τη συνολική άποψη (consensus) της Ad Hoc Ομάδας για τις Επικίνδυνες Ουσίες - Καρκινογόνα. Αν η ομάδα αυτή έκρινε ότι πρόσθετες πληροφορίες

θα υποβοηθήσουν στην λήψη καλύτερης απόφασης ως προς την ικανότητα καρκινογένεσης μιάς ουσίας, η σχετική πρότασή της διατυπώνεται στην παράγραφο «ανάγκη για περαιτέρω μελέτη». Αν και η καρκινική διαδικασία είναι ευκολότερο να αναγνωρισθεί στα όγυμα στάδιά της από ό,τι στα πρώιμα, εντούτοις δεν υπάρχει αμφιβολία ότι ορισμένες ουσίες έχουν μεγάλη πιθανότητα να προκαλέσουν συγκεκριμένους τύπους καρκίνου σε μέρος του εκτιδόμενου πληθυσμού, ακόμα και μετά από σύντομη έκθεση και με αποδεδειγμένη την ύπαρξη δόσοεξαρτημένων 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. Όμως 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 πιο πιθανό να είναι αποτελεσματική αν οι υπεύθυνοι έχουν εύκολη πρόσβαση στα επιστημονικά στοιχεία στα οποία βασίζονται τα μέτρα αυτά.

Η Επιτροπή, υπό την επίβλεψη της Ad Hoc Επιτροπής Εργασίας εθνικών εμπειρογνομών της Διεύθυνσης Απασχόλησης, Βιομηχανικών Σχέσεων και Κοινωνικών Υποθέσεων, που με τη σειρά της λαμβάνει υπόψη τη γνωμάτευση μιάς ομάδας ειδικών εμπειρογνομών για τις καρκινογόνες, τερατογόνες και μεταλλαξογόνες ουσίες, έχει ήδη κατατάξει και επισημάνει ένα αριθμό ουσιών σε ό,τι αφορά την ικανότητά τους για καρκινογένεση. Τα συμπεράσματα αυτά έχουν ενσωματωθεί σε Οδηγίες της Επιτροπής των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων για την συμπλήρωση του Παραρτήματος 1 της Οδηγίας του Συμβουλίου 67/548/ΕΟΚ. Τα στοιχεία αυτά συμπεριλαμβάνονται στο τμήμα των εισαγωγικών σχολίων.

Η Διεθνής Υπηρεσία Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer, IARC) της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας εκδίδει μία σειρά λεπτομερών μονογραφιών για την αξιολόγηση των κινδύνων καρκινογένεσης για τον άνθρωπο και η αξιολόγηση αυτή, όπου ήταν διαδέσιμη, 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 μεταλλαξογένεσης σε συστήματα σύντομων δοκιμασιών αυξάνονται γρήγορα, στην τελική αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης μίας 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 παραρτημάτων 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 1989.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Συνοπτικές ανασκοπήσεις των επιστημονικών δεδομένων.....	1
Νικέλιο και ενώσεις του νικελίου, Γενική Εισαγωγή.....	3
Νικέλιο.....	15
Ανθρακικό νικέλιο.....	23
Ανθρακικό νικέλιο (II)	
Διοξειδίο του νικελίου.....	27
Υπεροξειδίο του νικελίου	
Υδροξειδίο του νικελίου.....	29
Υδροξειδίο του νικελίου (II)	
Μονοξειδίο του νικελίου.....	33
Οξειδίο του νικελίου (II)	
Οξειδίο του νικελίου.....	41
Τριοξειδίο του νικελίου (III)	
Υποδειούχο νικέλιο.....	43
Θειούχο νικέλιο (III)	
Θειϊκό νικέλιο.....	51
Θειϊκό νικέλιο (II)	
Θειούχο νικέλιο.....	59
Θειούχο νικέλιο (II)	
Νικελοκαρβονύλιο.....	65
Τετρακαρβονύλιο του νικελίου	
Τετραχλωράνθρακας.....	73
Τετραχλωρομεθάνιο	
Χλωροφόρμιο.....	81
Τριχλωρομεθάνιο	
Διχλωρομεθάνιο.....	89
Μεθυλενοδιχλωρίδιο	
Μεθυλενοχλωρίδιο	
1,4-Διοζάνη.....	101
Διοξειδίο του διαιθυλενίου	
Αιθέρας της αιθυλενογλυκόλης	
p-Διοζάνη	

Φθαλικός δι-(2-αιθυλεξυλ)εστέρας.....	107
1,2-Δικαρβοξυλικό οξύ του βενζολίου	
Πολυβινυλοχλωρίδιο.....	110
Στυρόλιο.....	123
Φαινυλεθυλένιο	
Αιθενυλοβενζόλιο	
Βινυλοβενζόλιο	
Τετραχλωροαιθυλένιο.....	137
Υπερχλωροαιθυλένιο	
Τριχλωροαιθυλένιο.....	149
2,4,6-Τριχλώροφαινόλη.....	161
Μονομερές βινυλοχλωρίδιο.....	167
Χημικοί Τύποι.....	179
Μέλη της ad hoc ομάδας για τις επικίνδυνες ουσίες - καρκινογόνα.....	185

**ΣΥΝΟΠΤΙΚΕΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ
ΤΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ**

ΤΟ ΝΙΚΕΛΙΟ ΚΑΙ ΟΙ ΕΝΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΝΙΚΕΛΙΟΥ

Γενική εισαγωγή

Το νικέλιο (ατομικός αρ. 28, 2-8-16-2) είναι στοιχείο μετάπτωσης· οι άμεσοι γείτονές του στο περιοδικό σύστημα (σίδηρος 26, κοβάλτιο 27, χαλκός 29 και μευδάργυρος 30) είναι αποδεδειγμένης σημασίας για τα βιολογικά συστήματα των θηλαστικών. Το νικέλιο μπορεί να έχει μία από σειρά καταστάσεων οξείδωσης (-1 έως +4), από τις οποίες η πιο κοινή είναι η +2. Διαθέτει ευρεία και σημαντική οργανομεταλλική χημεία [1]. Το νικέλιο και οι ενώσεις του χρησιμοποιούνται ευρέως στη βιομηχανία, και ο άνθρωπος μπορεί να εκτεθεί σε αυτό κατά τη διάρκεια της εξόρυξης μεταλλευμάτων νικελίου και της μετατροπής τους σε μεταλλικό νικέλιο διαφόρων εμπορικών τύπων, την παραγωγή και επεξεργασία κραμάτων και ενώσεων νικελίου, μία σειρά ηλεκτρολυτικών διαδικασιών, την κατασκευή μπαταριών και διαδικασίες οξυγονοκόλλησης. Στην χημική βιομηχανία, το νικέλιο και το οξειδίο του νικελίου σε μορφή λεπτής σκόνης χρησιμοποιούνται σαν καταλύτες σε διεργασίες μεγάλης κλίμακας. Το νικέλιο χρησιμοποιείται επίσης στη βιομηχανία γυαλιού και κεραμικών και στην παραγωγή μαγνητικών υλικών καθώς και σε εξαρτήματα ηλεκτρικών συσκευών.

Επί πολλές δεκαετίες τώρα, υπάρχει ανησυχία σχετικά με τη σχέση μεταξύ της παρουσίας νικελίου ή ενώσεων του νικελίου σε ορισμένους βιομηχανικούς χώρους, ιδιαίτερα εκείνους που σχετίζονται με τις διαδικασίες εξόρυξης, εκκαμίνευσης και διύλισης, και την επακόλουθη εμφάνιση κακοήθων όγκων του αναπνευστικού συστήματος. Δυστυχώς, οι συνθήκες έκθεσης είναι περίπλοκες και η μαρτυρία για το κατά πόσο μία συγκεκριμένη μορφή του νικελίου είναι άμεσος αιτιολογικός ή συνεισφέρων παράγοντας παραμένει περιστασιακή. Η αιτία γι' αυτό έγκειται στη σύνθετη χημεία του νικελίου: αν και είναι δυνατό να προτείνει κανείς ότι ουσίες όπως το νικέλιο, το μονοοξειδίο του νικελίου, το υποθειούχο νικέλιο, το θειϊκό νικέλιο και το ανθρακικό νικέλιο είναι πιθανά συστατικά στοιχεία της σκόνης που σχηματίζεται στη γραμμή παραγωγής κατά τη διάρκεια της σύνθλιψης, εκκαμίνευσης, τήξης, μετατροπής και διύλισης των μεταλλευμάτων νικελίου, η ακριβής σύσταση αυτών των υλικών σε συγκεκριμένες καταστάσεις έκθεσης δεν είναι συνήθως γνωστή. Εξ' αιτίας της οικονομικής σημασίας του νικελίου, πολλή έρευνα έχει αφιερωθεί στην ανόργανη και φυσική χημεία των μεταλλευμάτων

του νικελίου και τη συμπεριφορά τους σε διάφορες διεργασίες εκκαμίνευσης, τήξης και μετατροπής. Ειδικότερα, έχουν ερευνηθεί οι επιφανειακές ιδιότητες των συστατικών του μεταλλεύματος λόγω της σημασίας των τεχνικών επίπλευσης στην εκχύλιση των μεταλλευμάτων του νικελίου. Δυστυχώς η συνδεσιμότητα της χημείας του νικελίου δεν έχει πάντοτε συνειδητοποιηθεί από τους επιστήμονες που μελετούν τις βιολογικές ιδιότητες των ενώσεών του. Ειδικότερα, η σημασία ταυτοποίησης των συγκεκριμένων υπό εξέταση ειδών (species) νικελίου δεν εκτιμηθεί [2].

Το πρόβλημα της ταυτοποίησης των ενώσεων (ειδών) του νικελίου περιπλέκεται από το γεγονός ότι το «είδος», όπως ο όρος γίνεται αντιληπτός με την αυστηρή χημική έννοια, ορίζει ένα οξειδίο, ανθρακικό ή θειούχο άλας ή κάτι άλλο, με απόλυτη, ατομική, στοιχειομετρική σύνδεση· για τις ενώσεις νικελίου που συναντώνται στο βιομηχανικό χώρο σπάνια συμβαίνει κάτι τέτοιο. Το νικέλιο είναι ένα από εκείνα τα στοιχεία που σχηματίζουν κρυσταλλικές ενώσεις με ιδιότητες ημιαγωγού και η σύστασή τους μπορεί επομένως να παρεκκλίνει σημαντικά από τη στοιχειομετρική. Η ακριβής σύσταση οποιουδήποτε τελικού προϊόντος εξαρτάται από τη φύση του αρχικού υλικού και τη θερμοκρασία της αντίδρασης. Για παράδειγμα, στην μεταλλουργική οι κοινές μορφές του οξειδίου του νικελίου κυμαίνονται από μια μαύρη κρυσταλλική ουσία που παράγεται σε θερμοκρασίες κάτω των 600°C μέχρι μια γκριζοπράσινη κρυσταλλική μορφή που παράγεται σε θερμοκρασίες μεγαλύτερες των 1100°C. Το μαύρο οξειδίο έχει πολλά ελλείματα νικελίου στο κρυσταλλικό πλέγμα, ενώ το πράσινο οξειδίο προσεγγίζει το στοιχειομετρικό οξειδίο του νικελίου. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι βιολογικές ιδιότητες του «οξειδίου του νικελίου» ποικίλλουν ανάλογα με τη θερμοκρασία σχηματισμού, δηλαδή ανάλογα με τη φύση της δομής του πλέγματος [3]. Με όμοιο τρόπο, αν και οι βιομηχανικά σημαντικές θειούχες ενώσεις ορίζονται σαν υποθειούχο νικέλιο (Ni_3S_2) και θειούχο νικέλιο (NiS), η φύση τους και η ακριβής δομή του πλέγματός τους εξαρτάται από τη θερμοκρασία και τη διαθεσιμότητα του θείου κατά τη διάρκεια του σχηματισμού τους. Αντίστοιχα, οι επακόλουδες ιδιότητες του θειούχου που παράγεται μπορούν να ποικίλουν σημαντικά, ιδιαίτερα σε σχέση με το επιφανειακό φορτίο [4]. Αν και οι περισσότερες μορφές των θειούχων ενώσεων του νικελίου είναι κρυσταλλικές, υπάρχει μία σημαντική άμορφη κατάστασή του η οποία παράγεται σε σημαντικές ποσότητες κατά τη διάρκεια ορισμένων διαδικασιών διύλισης μέσω καταβύθισης από διαλύματα αλάτων του νικελίου με υδρόθειο. Το άμορφο θειώδες νικέλιο, όπως θα αναφέρεται, φαίνεται να είναι σχετικά αδρανές βιολογικά. Η ίδια προσοχή θα πρέπει να ασκηθεί κατά την ερμηνεία άλλων ονομασιών των ειδών των ενώσεων του

νικελίου που αναφέρονται στη βιβλιογραφία, όπως για παράδειγμα τα υδροξείδια και τα ανθρακικά. Το τελευταίο, για παράδειγμα, μπορεί να ορισθεί από τον απλό τύπο NiCO_3 , αλλά στη πραγματικότητα ίσως είναι ένα από μιά σειρά υδροξυ-ανθρακικών με τον γενικό τύπο $x\text{NiCO}_3 \cdot y\text{Ni}(\text{OH})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, τα οποία συχνά αναφέρονται σαν βασικά ανθρακικά άλατα του νικελίου. Μιά τελική δυσκολία στο να ερμηνεύσει κανείς τη φύση της έκθεσης σ' ένα συγκεκριμένο τμήμα ενός χυτηρίου ή διύλιστηριου προκύπτει από το γεγονός ότι, αν και σ' ένα συγκεκριμένο δείγμα μερικώς διύλισμένου ορυκτού («matte») (βλέπε παρακάτω) αναφέρεται ότι υπάρχει οξείδιο του νικελίου ή υποθειούχο νικέλιο, λόγοι που έχουν σχέση με τη μεταλλουργική οδηγούν στο ενδεχόμενο ενώσεις όπως οξείδια και θειούχες ενώσεις νικελίου/χαλκού να αποτελούσαν σημαντικά συστατικά και άρα παρόντα στη σκόνη του περιβάλλοντος.

Το νικέλιο διαθέτει δύο άλλα σημαντικά χαρακτηριστικά. Έχει υψηλό βαθμό συγγένειας για το μονοξείδιο του άνθρακα, με το οποίο σχηματίζει το τετρακάρβονυλονικέλιο [$\text{Ni}(\text{CO})_4$]. Η συγγένεια αυτή επεκτείνεται σε ενώσεις που περιέχουν την ομάδα $-\text{CO}-$. Σχηματίζει επίσης σύμπλοκα με το μοριακό υδρογόνο (όπως το παλλάδιο και ο λευκόχρυσος που ανήκουν στην ίδια κάθετη ομάδα του περιοδικού πίνακα) και μπορεί να απορροφήσει πολλούς όγκους του αερίου. Αυτή του η ιδιότητα ευθύνεται για την εκτεταμένη χρήση του ως καταλύτη υδρογόνωσης στην οργανική χημεία. Η σχέση των μεταλλουργικών πτυχών του νικελίου και της αντίστοιχης ανόργανης χημείας του με την ανθρώπινη νοσηρότητα συζητήθηκε λεπτομερώς σε ένα συμπόσιο, «Nickel in the Human Environment», το οποίο διεξήχθη το 1983 και τα πρακτικά του οποίου έχουν δημοσιευθεί [5].

Αν και ο μηχανισμός της κυτταρικής απορρόφησης του νικελίου δεν είναι γνωστός, η μεταφορά του στο πλάσμα του αίματος έχει μελετηθεί. Παίρνοντας σαν παράδειγμα το κουνέλι, 40% δεσμεύεται στην αλβουμίνη, 40% προσδένεται σε μία ειδική για την πρόσδεση του νικελίου πρωτεΐνη (η οποία ονομάζεται νικελοπλασμίνη και ταξινομείται σαν μία α_2 -μακροσφαιρίνη) και το υπόλοιπο δεσμεύεται σε αμινοξέα, ειδικά στην ιστιδίνη [6]. Στο κλάσμα της ανθρώπινης αλβουμίνης, το νικέλιο έχει εντοπισθεί σε μια ειδική θέση όπου προσδένεται σε άτομα N, συμπεριλαμβανομένου ενός καταλοίπου ιστιδίνης. Εφόσον απορροφηθούν, οι διαλυτές ενώσεις του νικελίου δεν επισυσσωρεύονται σε σημαντικό βαθμό στο σώμα. Απεκκρίνονται κυρίως στα ούρα με χρόνο ημιζωής λιγότερο από μία εβδομάδα. Εισπνεόμενες, οι ενώσεις του νικελίου παρουσιάζουν διαφορετικούς ρυθμούς απομάκρυνσης από το πνεύμονα: η απομάκρυνση είναι αργή για τη

σκόνη μεταλλικού νικελίου και οξειδίου του νικελίου [7]. Πρόσφατα δημοσιεύθηκε μία ανασκόπηση των πολλών μελετών πάνω στη κινητική των ενώσεων του νικελίου στα σωματικά υγρά [8].

Το νικέλιο είναι απαραίτητο συστατικό στοιχείο ενζυμικών συστημάτων που αφορούν στο βασικό μεταβολισμό των ιόντων υδρογόνου, της αμμωνίας, του μεθανίου και του διοξειδίου του άνθρακα στα φυτά και σε διάφορες τάξεις μικροοργανισμών. Καθώς μερικοί από τους μικροοργανισμούς αυτούς αποτελούν μέρος της συμβιωτικής μικροβιακής χλωρίδας των μηρυκαστικών, το νικέλιο είναι σημαντικό για τα μηρυκαστικά: ωστόσο, για άλλα είδη, συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου, δεν έχει αποδειχθεί καμιά βιοχημική βάση εξάρτησης από το νικέλιο, αν και πειράματα διατροφής ενισχύουν σημαντικά την άποψη ότι οι επίμυες έχουν ανάγκη από ίχνη νικελίου. Αν το νικέλιο είναι απαραίτητο στοιχείο για τα θηλαστικά, απαιτείται σε τόσο μικρές ποσότητες ώστε, λόγω της διάσπαρτης παρουσίας του στο περιβάλλον (για παράδειγμα, στις φυτικές τροφές), είναι απίθανη η εμφάνιση οποιασδήποτε ειδικής ανεπάρκειας [9].

Εξέταση μερικών από τις λειτουργίες του νικελίου δείχνει τη σημασία του για τα βασικά βιολογικά συστήματα. Είναι συστατικό του φυτικού ενζύμου ουρεάση το οποίο καταλύει την υδρόλυση της ουρίας ($\text{NH}_2\text{-CO-NH}_2$) προς αμμωνία και CO_2 . Το κρυσταλλικό ένζυμο περιέχει δύο άτομα Ni ανά μόριο. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ουρία προσδέεται μέσω της -CO-καρβονυλικής ομάδας της στο Ni το οποίο πιστεύεται ότι βρίσκεται στο ενεργό κέντρο. Πολλοί ουριολυτικοί μικροοργανισμοί επίσης περιέχουν ουρεάσες που απαιτούν νικέλιο για να δράσουν. Ο ρόλος τους στα μηρυκαστικά είναι να καθιστούν δυνατή την ανακύκλωση του αζώτου ως αμμωνία. Ένα ένζυμο, η αφυδρογονάση του μονοξειδίου του άνθρακα, η οποία βρίσκεται στα Clostridia, ανάγει το διοξείδιο του άνθρακα σε μονοξείδιο, το οποίο αργότερα μεθυλιώνεται για να δώσει οξικό. Αυτό το ένζυμο περιέχει επίσης αναγκαίο Ni, το οποίο και πάλι συνδέεται με την καρβονυλική -CO-ομάδα. Πολλά βακτήρια περιέχουν υδρογονάσες οι οποίες καταλύουν την αναγωγή των ιόντων υδρογόνου σε μοριακό υδρογόνο. Τα ένζυμα αυτά αποτελούν συνήθως μέρος ενός συμπλόκου το οποίο καταλύει σημαντικές υδρογονώσεις, όπως τον σχηματισμό του μεθανίου, την αναγωγή των θειικών και τη μονιμοποίηση του αζώτου. Απαιτούν για τη δράση τους νικέλιο με τη μορφή ενός μοναδικού συνενζύμου (συνένζυμο F430) το οποίο πιστεύεται ότι μεταφέρει το υδρογόνο που απελευθερώνεται. Το συνένζυμο αυτό είναι μία πορφυρίνη του νικελίου, το μόνο μέχρι στιγμής γνωστό παράδειγμα όπου το νικέλιο εμφανίζεται σαν συστατικό αυτού του δακτυλικού συστήματος [10].

Έχει δειχθεί ότι τα ιόντα νικελίου αντιδρούν με μία σειρά σημαντικών ενδοκυτταρικών συστημάτων. Για παράδειγμα, είναι ισχυροί αναστολείς της μεταφοράς ασβεστίου σε απομονωμένα αναπνέοντα μιτοχόνδρια ήπατος επίμυος [11], και ενεργοποιούν την καλσινευρίνη, μία ασβεστο-εξαρτώμενη πολυλειτουργική φωσφατάση [12]. Το γεγονός ότι το ασβέστιο αποτελεί το ενδοκυτταρικό μήνυμα - κλειδί φανερώνει τη σημασία της δράσης αυτής. Έχει δειχθεί επίσης ότι το νικέλιο, τόσο *in vitro* όσο *in vivo*, συνδέεται με το DNA και με πρωτεϊνικά συστήματα. Έχει προταθεί ότι τα μικροσωμάτια είναι ικανά να διαμεσολαβήσουν για τη σύνδεση του νικελίου στο DNA μέσω του σχηματισμού σταθερών τριτοταγών συμπλόκων πρωτεΐνης - νικελίου - DNA [13].

Τα ιόντα νικελίου μπορούν να μπουν στα κύτταρα μέσω των αντλιών Ca^{++} στην κυτταρική μεμβράνη, καθώς επίσης και με διαμεμβρανική διάχυση λιποφιλικών ενώσεων όπως το καρβονυλονικέλιο (βλ. 14). Μεγαλύτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το πρόσφατο εύρημα ότι, όταν τα κύτταρα εκτίθενται σε σωματίδια κρυσταλλικού υποθειούχου νικελίου και οξειδίου του νικελίου, πολύ περισσότερο νικέλιο μπαίνει στο κυτταρόπλασμα και τον πυρήνα από ό,τι όταν τα κύτταρα εκτίθενται σε ιόντα νικελίου προερχόμενα από διάλυμα ενός άλατος όπως το θειϊκό νικέλιο. Ο λόγος γι' αυτό είναι ότι πολλοί τύποι κυττάρων έχουν τη δυνατότητα φαγοκύτωσης ή πινοκύτωσης σωματιδίων. Τέτοια ενεργότητα έχει πρόσφατα παρατηρηθεί με κινηματογράφηση μέσω μικροσκοπίου για σωματίδια υποθειώδους νικελίου σε κύτταρα σε καλλιέργεια. Αυτές και άλλες μελέτες έχουν αποδείξει τη τελική επισυσσώρευση τέτοιων σωματιδίων γύρω από το πυρήνα, αλλά ποτέ μέσα στον πυρήνα [15]. Η πρόσληψη των σωματιδιακών μορφών ανοργάνων ενώσεων του νικελίου εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως το μέγεθος, η κρυσταλλική κατάσταση και το επιφανειακό φορτίο. Για παράδειγμα, το άμορφο θειούχο νικέλιο και το μεταλλικό νικέλιο δεν υπέστησαν σημαντική φαγοκύτωση, σε αντίθεση με σωματίδια άνθρακα [16]. Μετρήσεις με φθορίζουσα φασματοσκοπία ακτίνων X έδειξαν ότι σημαντικές ποσότητες ιόντων νικελίου εισέρχονται στον πυρήνα μετά την έκθεση σε υποθειούχο νικέλιο κυττάρων σε καλλιέργεια [17]. Η ενδοκυτταρική διαδικασία διάλυσης του υποθειούχου νικελίου, με την εξαιρετικά χαμηλή διαλυτότητά του στο νερό (μερικά μμολ ανά λίτρο σε φυσιολογικές θερμοκρασίες και πιέσεις) δεν έχει κατανοηθεί, αλλά είναι γνωστό ότι, σ' ένα οξειδωτικό περιβάλλον, οι θειούχες ενώσεις του νικελίου μπορούν να μετατραπούν, μέσω του υδροξειδίου σε θειϊκές (διαλυτότητα των υδατωμένων μορφών, μερικά μολ ανά λίτρο) (βλέπε 18).

Εξ' αιτίας της σημασίας των ενδείξεων από επιδημιολογικές μελέτες που

διεξήχθησαν στη βιομηχανία του νικελίου για πολλά χρόνια και της πολυπλοκότητας αυτής της βιομηχανίας, ιδιαίτερα σε ό,τι αφορά τη διαδικασία μετατροπής του μεταλλεύματος των θειούχων ενώσεων του νικελίου σε μεταλλικό νικέλιο, επιβάλλεται μία σύντομη περιγραφή των διαδικασιών διύλισης και του περιβάλλοντός τους, έτσι ώστε ο αναγνώστης να μπορέσει να εκτιμήσει πλήρως τις δυσκολίες και τις αβεβαιότητες που προκύπτουν όταν γίνεται προσπάθεια συσχέτισης συχνά πολύ υψηλών ποσοστών θανάτων με έκθεση σε συγκεκριμένα είδη νικελίου στον εργασιακό χώρο. Ένα μείζον πρόβλημα είναι ότι τα ευρήματα αυτά σχετίζονται με πρακτικές εργασίας και περιβάλλοντα που υπήρχαν στο παρελθόν, σε κάποιες περιπτώσεις πριν από πολλές δεκαετίες. Αν και ο εμπλουτισμός του νικελίου σήμερα ακολουθεί τις ίδιες βασικές διεργασίες, ο εξοπλισμός και οι λεπτομέρειες των χειρισμών έχουν βελτιωθεί σημαντικά. Ο περιορισμός και οι διαδικασίες αποτελεσματικής ανάκτησης διασφαλίζουν πλέον ότι η σκόνη και τα απόβλητα δεν παρουσιάζουν τους ίδιους κινδύνους στον εργασιακό χώρο όπως συνέβαινε πριν από πολλά χρόνια.

Το μέταλλευμα νικελίου εξορύσσεται σε μεγάλες ποσότητες είτε σε «θειούχα» είτε σε «οξειδική» μορφή. Αυτές προκύπτουν στο φλοιό της γης με εντελώς διαφορετικές γεωλογικές διαδικασίες, και επομένως εμφανίζονται σε πολύ διαφορετικούς γεωγραφικούς σχηματισμούς και τοποθεσίες. Οι μεγαλύτερες εργασίες θειούχων μεταλλευμάτων γίνονται στη περιοχή του Sudbury του Καναδά, όπου τα εργοστάσια επεξεργασίας, τήξης και διύλισης του μεταλλεύματος γνωστού σαν Port Colborne, Copper Cliff, Coniston και Falconbridge έχουν μελετηθεί εκτεταμένα. Δύο σημαντικές εγκαταστάσεις επεξεργασίας οξειδικού μεταλλεύματος που έχουν επίσης μελετηθεί βρίσκονται η μία στο Oregon, ΗΠΑ (Hanna Mining Company) και η άλλη στη Νέα Καληδονία στο Νότιο Ειρηνικό όπου γίνεται εξόρυξη και κατεργασία από το 1875. Η διύλιση συχνά ολοκληρώνεται μακριά από τη γενική περιοχή της εξόρυξης, κατεργασίας και εκκαμίνευσης του μεταλλεύματος, αφού συνήθως γίνεται εκεί όπου υπάρχει μεγάλη παροχή φθηνής ενέργειας. Επομένως, μεγάλο μέρος της εκχύλισης του μεταλλικού νικελίου από μερικώς διυλισμένο μέταλλευμα (matte) από την περιοχή του Sudbury γίνεται είτε στο Clydach στην Ουαλλία (Ηνωμένο Βασίλειο) όπου υπάρχουν εκτεταμένα αποθέματα άνθρακα, είτε στο Kristiansand στη Νορβηγία όπου υπάρχουν μεγάλα αποθέματα υδροηλεκτρικής ενέργειας.

Είναι σημαντικό να κατανοήσει κανείς τη βασική φύση των οικονομικής σημασίας μεταλλευμάτων του νικελίου, ιδιαίτερα των θειούχων, γιατί οι βασικές αρχές της εξαιρετικά σύνθετης διαδικασίας διύλισής τους ακολουθούν

λογικά από την οξειδωτική και αναγωγική χημεία και τη φυσική χημεία των κατεργασμένων μεταλλευμάτων σε καθένα από τα πολλά στάδια καθ' οδόν προς το καθαρό, μεταλλικό νικέλιο. Ο πετλανδίτης είναι το κοινότερο από τα θειούχα ορυκτά του νικελίου. Ο χημικός τύπος του είναι $(\text{NiFe})_9\text{S}_8$ και σχεδόν πάντοτε ανευρίσκεται μαζί με μεγάλες ποσότητες πυροτίτη, μία θειούχα ένωση του σιδήρου με χημικό τύπο $\text{Fe}_{(n-1)}\text{S}_n$, όπου η τιμή του n είναι συνήθως 8. Ένα άλλο, σχεδόν μόνιμο συστατικό είναι το σημαντικό ορυκτό του χαλκού χαλκοπυρίτης CuFeS_2 . Τα οξειδικά μεταλλεύματα, από γεωλογική σκοπιά μεταλλεύματα του λατερίτη, ονομάζονται έτσι επειδή έχουν σχηματισθεί με μία διαδικασία σταδιακής εξέλιξης και μορφοποίησης από βραχώδεις σχηματισμούς κατά τη διάρκεια εκατοντάδων χιλιάδων χρόνων και όχι από τις διαδικασίες υψηλής θερμοκρασίας (που θυμίζουν ηφαιστειακή δραστηριότητα) οι οποίες οδήγησαν στο σχηματισμό των θειούχων. Τα κύρια οξειδικά μεταλλεύματα είναι ο νικελιοσιδηρούχος λιμονίτης $(\text{Fe,Ni})\text{O}(\text{OH}) \cdot n\text{H}_2\text{O}$ και τα νικελιοσιδηρούχα πυρπητικά $\text{Mg}_6(\text{SiO})_{10}(\text{OH})_8$, στα οποία τα οξείδια του νικελίου και του κοβαλτίου αντικαθιστούν μέρος του οξειδίου του μαγνησίου, με το οποίο συναντώνται στο σερπεντίτη.

Το πολύτιμο μεταλλικό περιεχόμενο του ορυκτού που προέρχεται από ένα ορυχείο αποτελεί στην καλύτερη περίπτωση μόνο μερικές μονάδες τοις εκατό και τα πολλά μηχανικά, πυρομεταλλουργικά, υδρομεταλλουργικά, ηλεκτρομεταλλουργικά και ατμομεταλλουργικά βήματα που απαιτούνται για την ανάκτησή του από το ορυκτό συγκροτούν την διαδικασία της διύλισης. Συνολικά υπάρχουν περίπου 30 στάδια από το ορυκτό μέχρι το μέταλλο, αλλά, καθώς πολλά από τα υπολείμματα ενός σταδίου διαχωρισμού ανακυκλώνονται προς προηγούμενα στάδια, τα διάφορα νικελιούχα συστατικά ενός μεταλλεύματος μπορεί να υποστούν κατεργασία πολλές φορές. Οι ποσότητες του υλικού που υφίστανται κατεργασία ανά ημέρα είναι τεράστιες, αφού κυμαίνονται μεταξύ 2 και 30 χιλιάδων τόνων, το δε μέγεθος των εγκαταστάσεων επεξεργασίας είναι αντίστοιχα εντυπωσιακό. Η παρακάτω περιγραφή αναφέρεται στην επεξεργασία θειούχων μεταλλευμάτων· οι ίδιες γενικές αρχές ισχύουν για τις λιγότερο σύνθετες διαδικασίες διύλισης των ελεύθερων από θείο οξειδικών μεταλλευμάτων.

Τα πρώτα στάδια αποβλέπουν στην αφαίρεση του 90% του άχρηστου ορυκτού ή βρωμιάς· το βήμα αυτό είναι γνωστό σαν εμπλουτισμός του μεταλλεύματος και διεξάγεται με σύνθλιψη και άλεσμα του ορυκτού προς μία λεπτή σκόνη και μετά διαχωρισμό του μεταλλεύματος από τη βρωμιά με τη διαδικασία της επίπλευσης. Σ' αυτό το στάδιο, μέρος του μεταλλεύματος σιδήρου μπορεί να απομακρυνθεί με μαγνητικά μέσα. Η λάσπη από αυτές τις διαδικα-

σίες αφυδατώνεται και υποβάλλεται σε πυρομεταλλουργικές διεργασίες. Στόχος των πρώτων σταδίων «υψίσματος», σύντηξης, εκκαμίνευσης, και μετατροπής είναι η διαδοχική απομάκρυνση των σιδηρούχων κλασμάτων από το μέταλλευμα με ελεγχόμενη οξειδωση και σκωρίαση. Επίσης ένα μεγάλο μέρος του θείου απομακρύνεται σαν διοξείδιο του θείου. Το στάδιο αυτό βασίζεται στο γεγονός ότι οι θειούχες ενώσεις του σιδήρου οξειδώνονται πιο γρήγορα από εκείνες του χαλκού και του νικελίου. Το μέταλλευμα από τις διαδικασίες εμπλουτισμού υφίσταται πρώτα παρουσία αέρα σε καμίνους κινητής ή ρευστοποιημένης κλίνης, όπου ο θειούχος σίδηρος (FeS) οξειδώνεται προς τριοξείδιο του σιδήρου (Fe_2O_3). Κατά τη διάρκεια της επιχείρησης αυτής, τα θειούχα σωματίδια γίνονται πιο μαλακά, πράγμα που οδηγεί σε κάποια συσσωμάτωσή τους σε μικρούς σβώλους (σύντηξη). Αυτό κάνει το υλικό λιγότερο σκονισμένο και περισσότερο εύχρηστο για την επακόλουθη κατεργασία σε υγικάμινους ή δονούμενες καμίνους. Εδώ γίνεται περαιτέρω καύση των θειούχων, αλλά ο πρωταρχικός σκοπός είναι ο μετασχηματισμός του οξειδίου του σιδήρου σε ένα χαμηλού σημείου τήξεως πυριτικό μέσω αντίδρασης με πυριτική άμμο και άλλα ρευστά που προστίθενται στο υλικό τροφοδότησης της καμίνου. Η υγρή πυριτική σκωρία του σιδήρου επιπλέει στην επιφάνεια του λυωμένου χαλκού και των θειούχων ενώσεων του νικελίου, και μπορεί τότε να αφαιρεθεί με τη μορφή λυωμένου, μερικώς διυλισμένου μεταλλεύματος (matte). Το τελευταίο περιέχει ακόμα σημαντικές ποσότητες σιδήρου, και γι' αυτό μεταφέρεται σ' ένα μετατροπέα όπου με μία σχετικά όμοια αλλά πιο παρατεταμένη διαδικασία αφαιρείται με τη μορφή σκωρίας ένα περαιτέρω σιδηρούχο κλάσμα. Το προϊόν που προκύπτει είναι γνωστό σαν «τελειωμένο» ή «bessemer» matte και είναι η πρώτη ύλη για τα τελικά στάδια διύλισης, ο κύριος όγκος της οποίας εμεταφέρετο στα διυλιστήρια στο Clydach στην Ουαλλία και στο Kristiansand στη Νορβηγία. Το μέταλλευμα (matte) των πρώτων χρόνων της επιχείρησης αυτής θα περιείχε περίπου 50% νικέλιο, 25% χαλκό, 20% θείο, λίγο κοβάλτιο και ευγενή μέταλλα, καθώς επίσης και περίπου 1% σίδηρο.

Η επεξεργασία του «bessemer» matte, με την υψηλή περιεκτικότητά του σε νικέλιο, είναι βασικά μία επανάληψη των προηγούμενων βημάτων, με εξαίρεση το γεγονός ότι τώρα ο στόχος των μεταλλουργών είναι η αφαίρεση του χαλκού από το μερικώς διυλισμένο μέταλλευμα και ο τελικός καθαρισμός του νικελίου. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί σε μεγάλο βαθμό με πυρομεταλλουργικές τεχνικές, αλλά στα διυλιστήρια του Clydach και του Kristiansand, τα οποία έχουν μελετηθεί για πολλά χρόνια από τους επιδημιολόγους, χρησιμοποιούντο κυρίως υδρομεταλλουργικά συστήματα. Το μέταλλευμα εσυνθλίβεται και αλέθεται σε σκόνη με μία σκονισμένη διαδικασία

που συνεπάγεται έκθεση κυρίως σε θειούχο χαλκό, υποθειούχο νικέλιο και μικτά θειούχα του χαλκού και του νικελίου. Η σκόνη αυτή εμεταφέρεται με ανοικτά οχήματα σε σειρές μακρών καμίνων κινητής κλίσης όπου τα θειούχα οξειδώνονται προς οξειδία. Αυτή ήταν μία χρονικά παρατεταμένη διαδικασία που περιελάμβανε πολλή ανακύκλωση του υλικού, με παραγωγή μίας σβωλιασμένης σκόνης, αποτελούμενης κυρίως από οξειδία αλλά με σημαντική περιεκτικότητα ακόμα σε θείο το οποίο προορίζεται να απομακρυνθεί αργότερα. Αυτό το υλικό κατόπιν αλέθεται προς μία λεπτή σκόνη και εμεταφέρεται στο υδραυλικό τμήμα, όπου έμπαινε σε μία περίπλοκη σειρά δεξαμενών στις οποίες η λάσπη των οξειδίων εμεταφέρεται από δεξαμενή σε δεξαμενή προς τη μία κατεύθυνση ενώ εδιοχετεύεται προς την αντίθετη κατεύθυνση αραιό διάλυμα θειϊκού οξέος. Σκοπός αυτής της διαδικασίας ήταν να εκχυλισθεί το περισσότερο ευδιάλυτο οξείδιο του χαλκού και να παραμείνει το οξείδιο του νικελίου (και ένα μέρος του θειούχου) στο ίζημα. Το εμπλουτισμένο σε χαλκό υγρό εδιαχωρίζεται από τα στερεά και ο χαλκός ανακτάται σαν κρυσταλλικός θειϊκός χαλκός. Τα στερεά κατόπιν εξηραίνονται και εμεταφέρονται προς τα τελικά στάδια της διύλισης.

Στο Clydach, το αποξηραμένο, ελεύθερο χαλκού μετάλλευμα (matte) περνούσε μέσα από αναγωγικές καμίνους εφοδιασμένες με υδραέριο και, τελικά, το κατά κύριο λόγο μεταλλικό υλικό εκατανέμετο σε εξατμιστές όπου το νικέλιο εξατμίζεται με τη μορφή νικελοκαρβονιλίου το οποίο κατόπιν εδιασπάται στα συστατικά του μέρη σε επαφή με κόκκους καθαρού νικελίου. Η διαδικασία στο Kristiansand ήταν παρόμοια σε ό,τι αφορά τη διαδικασία εκχύλισης: από εκεί και ύστερα, τα στερεά υποβάλλοντο σε αναγωγή σε κάμινο υδρογόνου, ηλεκτροαναγωγή με άνθρακα, και το τετηγμένο ακάθαρτο νικέλιο από την κάμινο εχύνεται σε ανοδικά καλούπια για τον τελικό ηλεκτρολυτικό καθαρισμό. Οι άνοδοι που επροορίζοντο γι' αυτή τη διεργασία περιείχαν πολλές ακαθαρσίες και, καθώς κατά την ηλεκτρολυτική διαδικασία οι άνοδοι εδιαλύοντο προοδευτικά στον ηλεκτρολύτη, οι περισσότερες από τις μεταλλικές ακαθαρσίες (Cu, Co, Fe) εδιαλυτοποιούνται μαζί με το νικέλιο. Μερικές ακαθαρσίες δεν έμπαιναν στην ηλεκτρολυτική φάση αλλά παρέμεναν στη δεξαμενή σαν ανοδικές λάσπες. Αυτό ήταν ένα πολύτιμο προϊόν το οποίο περιείχε περίπου 30% νικέλιο, 27% χαλκό, 2% αρσενικό και 21% θείο: η παρουσία του τελευταίου δείχνει ότι το νικέλιο και ο χαλκός ήσαν παρόντα σαν υποθειούχες και θειούχες ενώσεις. Η λάσπη αυτή συνελέγεται και εξηραίνεται για να μεταφερθεί και να επανεισαχθεί στον κύκλο διύλισης. Οι διαλυτοποιημένες μεταλλικές προσμίξεις απομακρύνονται διαδοχικά με επιλεκτικές καταβυθίσεις. Ο χαλκός ο οποίος απομακρύνεται με τη μορφή χαλκοσιμέντου υποβάλλεται κατόπιν σε κατεργασία με τον

ίδιο τρόπο όπως οι ανοδικές λάσπες· περιείχε κατά μέσον όρο 13% νικέλιο, 68% χαλκό και 10.4% αρσενικό. Τέλος, είναι σημαντικό να σημειώσει κανείς όταν συζητά την ανθρώπινη έκθεση ότι τα διάφορα τμήματα ενός χυτηρίου και διύλιστηρίου βρίσκονται σε ξεχωριστά κτίρια και ότι η κλίμακα χειρισμών είναι τεράστια. Για παράδειγμα, το κτίριο της δεξαμενής σ' ένα διύλιστήριο καταλαμβάνει 10 acre (σ.τ.μ. περίπου 40 στρέμματα) και οι ποσότητες που υφίστανται κατεργασία σ' ένα στάδιο όπως το γήσιμο είναι της τάξης των 1000 τόννων την ημέρα. Αυτές οι τεράστιες ποσότητες πρέπει να μεταφερθούν όχι μόνο από τη μία διεργασία στην άλλη, αλλά και μεταξύ των κτιρίων που στεγάζουν τις διάφορες διεργασίες ενός τμήματος. Μια εξαιρετική περιγραφή της διύλισης του νικελίου έχει δημοσιευθεί [19] (βλέπε επίσης [18] για τις χημικές πτυχές).

Διάφορες λεπτομερείς ανασκοπήσεις των επιδημιολογικών δεδομένων για τις επιπτώσεις του νικελίου και των ενώσεών του στον άνθρωπο σχολιάζουν το γεγονός ότι τα στοιχεία που υπάρχουν για την έκθεση είναι ανεπαρκή. Γενικά, δεν έχει γίνει αξιόπιστος χαρακτηρισμός των εισπνεομένων χημικών ειδών του νικελίου στα οποία έχουν εκτεθεί διάφορα άτομα, και οι υπάρχουσες ποσοτικές εκτιμήσεις της έκθεσης είναι χονδρικές. Η πιο πρόσφατη ανασκόπηση - Report of the International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man (1989) [20], συμπληρώνει, συνογίζει και αναθεωρεί τα δεδομένα από 10 μεγάλης κλίμακας επιδημιολογικές μελέτες. Το κύριο συμπέρασμά της, ότι περισσότερες από μία μορφές του νικελίου προκαλούν καρκίνο του πνεύμονα και του ρινικού συστήματος, αναφέρεται στις τέσσερις κατηγορίες ειδών νικελίου που εξετάσθηκαν από την επιτροπή: το μεταλλικό νικέλιο, το οξειδικό νικέλιο, το διαλυτό νικέλιο και τις θειούχες ενώσεις του νικελίου (συμπεριλαμβανομένου και του υποθειούχου νικελίου). Οι δέκα μονογραφίες στον παρόντα τόμο, ωστόσο, αναφέρονται σε δέκα ξεχωριστές χημικές οντότητες: το μεταλλικό νικέλιο και εννέα ενώσεις του νικελίου.

Βιβλιογραφία

- [1] Cotton, F.A. and Wilkinson, G. (1988) *Advanced Inorganic Chemistry*, 5th ed. New York, John Wiley and Sons, pp. 743-745
- [2] Nieboer, E., Maxwell, R.I. and Stafford, A.R. (1984) Chemical and biological reactivity of insoluble nickel compounds and the bionorganic chemistry of nickel. In: Sunderman, F.W., Jr, ed., *Nickel in the Human Environment* (IARC Scientific Publications No. 53; CEC-EUR 9163), Lyon, IARC. pp. 439-458
- [3] Sunderman, F.W., Jr, Hopper, S.M., Knight, J.A., McCully, K.S., Cecutti, A.G.,

- T hornhill, P.G., Conway, K., Miller, C., Patierno, S.R. and Costa, M. (1987) Physicochemical characteristics and biological effects of nickel oxides. *Carcinogenesis*, **8**, 305-313
- [4] Dewally, D. (1984) Influence of physicochemical properties, methods of preparation and purity of nickel compounds on their biological effects. In: Sunderman, F.W., Jr, ed., *Nickel in the Human Environment* (IARC Scientific Publications No. 53; CEC-EUR 9163), Lyon, IARC, pp. 215-226
- [5] Sunderman, F.W., Jr ed. (1984) *Nickel in the Human Environment* (IARC Scientific Publications No. 53; CEC-EUR 9163), Lyon, IARC
- [6] Nomoto, S., McNeely, M.D. and Sunderman, F.W., Jr (1971) Isolation of a nickel a2-macroglobulin from rabbit serum. *Biochemistry*, **10**, 1647-1651
- [7] Léonard, A., Gerber, G.B. and Jacquet, P. (1981) Carcinogenicity, mutagenicity and teratogenicity of nickel. *Mutat. Res.*, **87**, 1-15
- [8] Grandjean, P., Andersen, O. and Nielsen, G.D. (1988) Nickel. In: Alessio, L., Berlin, A., Boni, M. and Roi, R., eds, *Biological Indicators for the Assessment of Human Exposure to Industrial Chemicals*. (EUR 11478 EN), Luxembourg, Commission of the European Communities, pp. 57-80
- [9] Anke, M., Groppe, B., Kronemann, H. and Grun, M. (1984) Nickel - an essential element. In: Sunderman, F.W., Jr, ed., *Nickel in the Human Environment* (IARC Scientific Publications No. 53; CEC-EUR 9163), Lyon, IARC, pp. 339-365
- [10] Hausinger, R.P. (1987) Nickel utilization by microorganisms. *Microbiol. Rev.*, March, 22-24
- [11] Ligeti, E., Bodnar, J., Karoly, E. and Lindner E. (1981) Ni²⁺, a new inhibitor of mitochondrial calcium transport. *Biochem. Biophys. Acta*, **656**, 177-182
- [12] Pallen, C.J. and Wang, J.H. (1986) Stoichiometry and dynamic interaction of metal ion activators with calcineurin phosphatase. *J. Biol. Chem.*, **261**, 16115-16120
- [13] Ciccarelli, R.B. and Wetterhahn, K.E. (1984) Molecular basis for the activity of nickel. In: Sunderman, F.W., Jr, ed., *Nickel in the Human Environment* (IARC Scientific Publications No. 53; CEC-EUR 9163), Lyon, IARC, pp. 201-213
- [14] Sunderman, F.W., Jr (1989) Mechanisms of nickel carcinogenesis. *Scand. J. Work Environ. Health*, **15**, 1-12
- [15] Costa, M., Heck, J.D. and Robison, S.T. (1982) Selective phagocytosis of crystalline metal sulphide particles and DNA strand breaks as a mechanism for the induction of cellular transformation. *Cancer Res.*, **42**, 2757-2763
- [16] Costa, M., Simmons-Hansen, J., Bedrossian, W.B., Bonura, J. and Caprioli, R.M. (1981) Phagocytosis, cellular distribution and carcinogenic activity of particulate nickel compounds in tissue culture. *Cancer Res.*, **41**, 2868-2876

- [17] Sen, P. and Costa, M. (1985) Induciton of chromosomal damage in Chinese hamster ovary cells by soluble and particulate nickel compounds: preferential fragmentation of the heterochromatic long arm of the X-chromosome by carcinogenic crystalline NiS particles. *Cancer Res.*, **45**, 2320-2325
- [18] Thorne, P.C.L. and Roberts, E.R. (1948) In: *Fritz Ephraim's Inorganic Chemistry*, 5th ed., London, Gurney and Jackson, pp. 206-215, 541
- [19] Boldt, J.R. Jr (1967) *The Winning of Nickel. Its Geology, Mining and Extractive Metallurgy*. Toronto, Longmans Canada Limited, pp. 191-208, 227-252, 276-286, 290-298
- [20] Report of the International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man (1990). Preprint available to the working group. *Scand. J. Work Environ. Health* (in press)

ΝΙΚΕΛΙΟ
CAS No 7440-02-0
EINECS No 2311114

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το μεταλλικό νικέλιο (μαζική μορφή) χρησιμοποιείται στους χάλυβες, τα κράματα και την ηλεκτροεπιμετάλλωση, σε νομίσματα, κεραμικά, εξαρτήματα ηλεκτρικών συσκευών και οικιακά σκεύη. Οι χάλυβες και τα κράματα χρησιμοποιούνται σε μία μεγάλη ποικιλία βιομηχανικών τομέων που περιλαμβάνουν την αεροναυτική, τις πυρηνικές εγκαταστάσεις, τον χημικό εξοπλισμό και τον εξοπλισμό νοσοκομείων.

Το μεταλλικό νικέλιο (μορφή σκόνης) χρησιμοποιείται στη μεταλλουργία σκόνης, σαν καταλύτης σε διάφορους συνδυασμούς (π.χ. νικέλιο Raney), ράβδους οξυγονοκόλλησης, αλκαλικές μπαταρίες, μαγνήτες και ηλεκτραγωγικές βαφές.

Το μεταλλικό νικέλιο μπορεί να αντιδράσει με σωματικά υγρά, πράγμα που οδηγεί σε απελευθέρωση ιόντων νικελίου τα οποία, όπως έχει συζητηθεί στην εισαγωγή, μπορούν να αλληλεπιδράσουν με μεταβολικά συστήματα. Η ευαισθησία στο ιόν του νικελίου είναι μία καλά αναγνωρισμένη κλινική οντότητα, ιδιαίτερα σε σχέση με κοσμήματα που έχουν επενδυθεί με νικέλιο και έρχονται σε άμεση επαφή με το δέρμα. Δεν υπάρχει, ωστόσο, καμιά ένδειξη ότι ο χειρισμός του νικελίου στη μαζική του μορφή, όπως συμβαίνει στα διύλιστήρια νικελίου, προκαλεί αντιδράσεις ευαισθητοποίησης.

Η ταξινόμηση του νικελίου και των ενώσεων του νικελίου είναι επί του παρόντος υπό εξέταση από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων.

Το μεταλλικό νικέλιο εξετάστηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1973 [1], 1976 [2], 1987 [3] και 1989 [4]. Το 1989, το συμπέρασμα ήταν ότι: «Υπάρχει ανεπαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του μεταλλικού νικελίου στον άνθρωπο. Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του μεταλλικού νικελίου σε πειραματόζωα. Το μεταλλικό νικέλιο είναι ενδεχόμενα καρκινογόνο για τον άνθρωπο (Ομάδα 2B)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Ινδικά χοιρίδια, επίμυες και μύες εκτέθηκαν σε σύννεφο σκόνης στοιχειακού νικελίου, >99% καθαρού, διαμέτρου <4μm κατά κύριο λόγο, σε συγκέντρωση 15 mg/m³, για 5-6 ώρες την ημέρα για 4-5 μέρες την εβδομάδα και για διάστημα έως 21 μήνες [5]. Οι αριθμοί των ζώων που χρησιμοποιήθηκαν ήταν 42 ινδικά χοιρίδια (32 αρσενικά, 10 θηλυκά), 160 επίμυες προερχόμενοι από δύο στελέχη (110 θηλυκά, 50 αρσενικά) και 20 μύες (θηλυκά). Δεν χρησιμοποιήθηκαν μάρτυρες. Εξήντα τοις εκατό των ζώων επιβίωσαν λιγότερο από 12 μήνες και μόνο 6% επιβίωσαν για 18 μήνες. Τα ινδικά χοιρίδια και οι επίμυες, αλλά όχι οι μύες, ανέπτυξαν περιοχές αδενωμάτωσης των πνευμόνων. Ένα μοναδικό καρκίνωμα του πνεύμονα βρέθηκε σε ένα ινδικό χοιρίδιο.

Σε μία μεταγενέστερη μελέτη, επίμυες και χάμστερ εκτέθηκαν με εισπνοή σε αεροσόλ που περιείχε στοιχειακό νικέλιο (98.95% καθαρό) με διάμετρο σωματιδίων 1-3 μm [6]. Η σκόνη νικελίου είχε αναμιχθεί με κονιορτοποιημένο ασβεστόλιθο για να παρεμποδιστεί η συσσωμάτωση και να παρασχεθεί επαρκής όγκος υλικού ώστε να καταστεί δυνατή η συνεχής λειτουργία της συσκευής σχηματισμού σκόνης για 5-6 ώρες την ημέρα, 4-5 μέρες την εβδομάδα χωρίς να χορηγείται θανατηφόρα τοξική δόση νικελίου. Η μέση συγκέντρωση νικελίου ήταν 15 mg/m³ αέρα. Για άλλες ομάδες ζώων στο ρεύμα αέρα προστέθηκε διοξείδιο του θείου (20-35 ppm) για να εξετασθεί πιθανή συνέργεια στην καρκινογένεση. Από τα αρχικά 100 αρσενικά χάμστερ και 120 επίμυες (60 αρσενικά, 60 θηλυκά), μόνο 30 και 57, αντίστοιχα, επιβίωσαν για τα 2 χρόνια που κράτησε η μελέτη. Στην μελέτη δεν συμπεριλήφθηκαν μάρτυρες. Βρέθηκαν αδενωματοειδείς μεταβολές συχνά σε εκτεθέντες επίμυες αλλά όχι χάμστερ· δεν βρέθηκε όγκος του πνεύμονα σε κανένα από τα δύο είδη.

Σε μία άλλη μελέτη, 40 επίμυες εκτέθηκαν με εισπνοή σε σκόνη νικελίου (αβέβαιης καθαρότητας) σε συγκέντρωση ισοδύναμη με 3.1 mg/m³ νικελίου (μέγεθος σωματιδίων: 98% <2μm, 90% <1μm) [7] για 6 ώρες την ημέρα για 5 μέρες την εβδομάδα. Όλα τα ζώα εκτέθηκαν για τουλάχιστον 7 μήνες, αλλά υπο-ομάδες απομακρύνοντο από τη σκόνη για διάφορες περιόδους κατά τη διάρκεια των 21 μηνών της μελέτης. Δύο εκτεθέντες επίμυες ανέπτυξαν «καρκινοειδείς» όγκους του πνεύμονα, αλλά ένας από τους 38 μάρτυρες επίσης ανέπτυξε ένα παρόμοιο όγκο.

Δεν έχει δημοσιευθεί καμμιά πειραματική μελέτη της ικανότητας καρκινογέ-

νεσης του στοιχειακού νικελίου μετά από χορήγηση από το στόμα. Αναφέρθηκαν όγκοι του πνεύμονα μετά από ενδοτραχειακή ενστάλαξη σε δηλυκούς επίμυες σκόνης νικελίου μη καθορισμένης καθαρότητας σε φυσιολογικό ορρό [8]. Η συνδυασμένη δόση για δύο ομάδες ζώων ήταν 6 mg ή 9 mg νικελίου που χορηγήθηκαν με τη μορφή εβδομαδιαίων ενσταλάξεων 0.3 mg ή 10 εβδομαδιαίων ενσταλάξεων 0.9 mg. Οι συχνότητες εμφάνισης καρκινώματων του πνεύμονα ήταν 9/32 και 8/32 στις αντίστοιχες ομάδες. Παρατηρήθηκαν μαλπιγιακά καρκινώματα, αδενοκαρκινώματα και μη διαφοροποιημένα καρκινώματα, αλλά οι αριθμοί του καθενός απ' αυτά δεν έδειξαν συσχέτιση με την ένωση ή τη δόση. Δεν καταγράφηκε κανένας όγκος σε 40 επίμυες οι οποίοι εκτέθηκαν μόνο σε φυσιολογικό ορρό. Σε μία μελέτη που κράτησε για όλη τη διάρκεια της ζωής των πειραματοζώων, σε ομάδες από 60 χάμστερ κάθε φύλου χορηγήθηκαν 12 ενδοτραχειακές ενσταλάξεις σκόνης μεταλλικού νικελίου ανά 15 ημέρες (0.8 mg σε 0.15 ml διαλύματος 0.9% χλωριούχου νατρίου). Παρατηρήθηκε ένα αδενοκαρκίνωμα στην ομάδα που είχε υποστεί ενστάλλαξη και κανένας όγκος του πνεύμονα στους μάρτυρες [9].

Έχουν αναφερθεί πολλές μελέτες παρεντερικής χορήγησης σκόνης μεταλλικού νικελίου, συμπεριλαμβανομένων ενδομυϊκών ή ενδοπεριτοναϊκών ενέσεων ή ενέσεων στον υπεζωκότα σε μύες, επίμυες και χάμστερ. Όλες κατέληξαν στην επαγωγή όγκων, κυρίως τοπικών σαρκωμάτων και όγκων μεσοθηλιακής προέλευσης. Στην πλέον κατατοπιστική μελέτη [10], όπου έγινε σύγκριση 18 ενώσεων του νικελίου, η ενδομυϊκή ένεση σκόνης στοιχειακού νικελίου (99.5% καθαρού) προκάλεσε σαρκώματα σε 13/20 επίμυες. Δεν αναπτύχθηκε κανένας όγκος σε 84 μάρτυρες.

3. Πληροφορίες για μεταλλαζογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Η έλλειψη τυποποιημένων περιγραφών σχετικά με τις μορφές μεταλλικού νικελίου που έχουν αξιολογηθεί ως προς τις μεταλλαζογόνες και γονοτοξικές ιδιότητές τους εμποδίζει μία σίγουρη εκτίμηση των διαδέσιμων στοιχείων. Η σκόνη νικελίου δεν προκάλεσε χρωμοσωμικές βλάβες σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα σε καλλιέργεια [11]. Το μεταλλικό νικέλιο έδειξε «σχετικά ασθενή» ή ασαφή δραστηριότητα πρόκλησης μορφολογικής εξαλλαγής σε κύτταρα εμβρύου Syrian χάμστερ [12].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Έχει εντοπισθεί μόνο μία σειρά μελετών όπου ένας σημαντικός αριθμός εργατών είχε εκτεθεί σε στοιχειακό νικέλιο χωρίς έκθεση σε καμμία από τις ενώσεις του ή σε άλλα δυνητικά συγγυτικά, καρκινογόνα μέταλλα. Πολύ λεπτή σκόνη καθαρού νικελίου έχει χρησιμοποιηθεί από το 1948 για την κατασκευή ενός «φράγματος» που χρησιμοποιείται για τον εμπλουτισμό του ουρανίου σ' ένα τμήμα του Oak Ridge Gaseous Diffusion Plant στις ΗΠΑ. Η διάμεση συγκέντρωση του μετάλλου σε 3044 δείγματα αέρος κατά την περίοδο 1948-63 ήταν 0.13 mg/m^3 , με διακύμανση από λιγώτερο από 0.1 mg/m^3 μέχρι μέγιστη τιμή 566 mg/m^3 , αλλά με λιγώτερο από 1.8 mg/m^3 σε άνω του 90% των δειγμάτων [13]. Μία ιστορική, προοπτική μελέτη θνησιμότητας σε 814 άρρενες εργαζομένους οι οποίοι εκτέθηκαν για πρώτη φορά σε νικέλιο στο εργοστάσιο αυτό από το 1948 μέχρι το 1953 έληξε στο τέλος του 1977, με επιτυχία παρακολούθησης 90% και με ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 24 χρόνια [14]. Η διάρκεια της απασχόλησης στο τμήμα του φράγματος εποίκιλε από τρεις μέρες μέχρι 25 χρόνια: η διάμεση διάρκεια ήταν 3.8 χρόνια. Ο συνολικός αριθμός των θανάτων που οφείλοντο σε όλα τα κακοήδη νεοπλάσματα ήταν 29, πράγμα που συμφωνούσε ακριβώς με τον αριθμό που αναμενότο με βάση τη θνησιμότητα όλων των λευκών αρρένων στις ΗΠΑ. Οι έξι καρκίνοι του αναπνευστικού συστήματος που παρατηρήθηκαν ήσαν τέσσερις λιγότεροι από τους αναμενόμενους. Παρόμοιοι, μη αξιόλογοι προτυπωμένοι λόγοι θνησιμότητας καταγράφηκαν για την ίδια περίοδο για το 93% των 7552 άλλων εργατών στην ίδια εγκατάσταση οι οποίοι δεν είχαν δουλέψει στο τμήμα που είχε σχέση με την έκθεση σε νικέλιο. Άμεση σύγκριση των ποσοστών θανάτων που εμφανίστηκαν στις δύο συγκρινόμενες ομάδες επιβεβαίωσε την ομοιότητα της θνησιμότητας από όλα τα κακοήδη νεοπλάσματα, με την συχνότητα θανάτων από καρκίνο του αναπνευστικού στους εκτεθειμένους σε νικέλιο εργάτες να είναι λιγώτερο από το μισό εκείνης που βρέθηκε μεταξύ των μαρτύρων. Στην ανάλυση που έγινε, δεν ήταν δυνατή καμμία διόρθωση ως προς τις διαφορές στις συνήθειες καπνίσματος μεταξύ των ομάδων, αλλά η εξέταση του ιστορικού επιλεγμένων δειγμάτων των ανδρών έδειξε ότι η ομάδα που εκτέθηκε στο νικέλιο συμπεριελάμβανε ελαφρώς λιγότερους καπνιστές από τις άλλες ομάδες εργατών. Τρεις θάνατοι από καρκίνους της στοματικής κοιλότητας και του φάρυγγα που παρατηρήθηκαν στην ομάδα η οποία είχε εκτεθεί στο νικέλιο σε σύγκριση με μόνο ένα αναμενόμενο (με βάση τη θνησιμότητα των λευκών αρρένων στις ΗΠΑ) αντιπροσώπευαν αύξηση κατά 16 φορές σε σχέση με την ηλικιακά προτυπωμένη συχνότητα για την ομάδα των μαρτύρων, αλλά αυτή η διαφορά θα

μπορούσε εύκολα να έχει προκύψει τυχαία. Δεν καταγράφηκε κανένας ρινοκολπικός καρκίνος.

Έκθεση σε μεταλλικό νικέλιο επίσης συμβαίνει μεταξύ εργατών οι οποίοι απασχολούνται στη κατασκευή κραμάτων νικελίου. Καμιά από τις δημοσιευμένες μελέτες θνησιμότητας δεν δείχνει αυξημένο κίνδυνο ρινοκολπικών καρκίνων. Τα αποτελέσματα σε ό,τι αφορά άλλους καρκίνους, ιδιαίτερα τον καρκίνο του πνεύμονα, σε σχέση με τη δράση του στοιχειακού νικελίου, ποικίλλουν αλλά είναι ασαφή. Η ασάφεια προκύπτει εν μέρει από πιθανή ταυτόχρονη έκθεση σε άλλα μέταλλα, όπως το χρώμιο, εν μέρει από ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με τις καπνιστικές συνήθειες των εκτεθέντων ατόμων και εν μέρει επειδή λίγοι από τους εργάτες οι οποίοι μελετήθηκαν είχαν παρακολουθηθεί για αρκετά μεγάλες περιόδους ώστε να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο πρόκλησης καρκίνων με λανθάνουσα περίοδο μεγαλύτερη από 20 χρόνια. Μιά τέτοια μελέτη, η οποία αφορούσε 1925 άνδρες που εργάσθηκαν για τουλάχιστο πέντε χρόνια σε ένα εργοστάσιο παραγωγής κραμάτων σε μία αγροτική περιοχή της Αγγλίας, δεν έδειξε αυξημένο κίνδυνο θανάτου από καρκίνο του αναπνευστικού ή άλλου τύπου καρκίνους. Ο βαθμός παρακολούθησης ήταν υψηλός (98%). Οι εργάτες είχαν εκτεθεί σε ατμόσφαιρες που περιείχαν, κατά μέσο όρο, 0.04-0.84 mg/m³ μεταλλικό νικέλιο και οξείδιο του νικελίου. Οι 16 θάνατοι από καρκίνο του αναπνευστικού που συνέβηκαν αντιπροσώπευαν το 98% του αριθμού που θα αναμένετο για την περιοχή, αλλά το διάστημα 95% αξιοπιστίας του λόγου ήταν μεγάλο, κυμαινόμενο από 50% έως 220%. Δεν υπήρχαν στοιχεία για τις συνήθειες καπνίσματος και η μέγιστη περίοδος παρακολούθησης ήταν 20 χρόνια. Κανένας θάνατος δεν αποδόθηκε σε καρκίνο των ρινικών κόλπων [15].

Μιά πολύ μεγαλύτερη μελέτη, σε 28261 εργάτες οι οποίοι είχαν εργαστεί για τουλάχιστον ένα χρόνο στους χώρους παραγωγής οποιουδήποτε από 12 εργοστάσια παραγωγής κραμάτων υψηλής περιεκτικότητας σε νικέλιο στις ΗΠΑ, επίσης δεν έδειξε καμιά σημαντική συνολική αύξηση της θνησιμότητας από καρκίνο (παρατηρούμενη/αναμενόμενη - Π/Α = 950/997) ή στον αριθμό θανάτων από καρκίνους του αναπνευστικού (Π/Α = 344/323) [16]. Ωστόσο μεταξύ των εργατών συντήρησης που μελετήθηκαν καταγράφηκαν περισσότεροι καρκίνοι του πνεύμονα απ' ό,τι αναμένετο (Π/Α = 215/172.2: $p < 0.01$), ενώ σε μερικές υπο-ομάδες καταγράφηκαν στατιστικά σημαντικές αυξήσεις του καρκίνου του ήπατος και του παχέος εντέρου. Ο αριθμός των δύο θανάτων που παρατηρήθηκαν από ρινοκολπικό καρκίνο ήταν ίσος με τον αναμενόμενο. Δεν υπήρχαν στοιχεία για τις καπνι-

στικές συνήθειες σ' αυτές τις αναλύσεις, και η αναφορά δεν περιελάμβανε καμμία ποιοτική πληροφορία σχετικά με τα πιθανά επίπεδα έκθεσης σε νικέλιο. Η μελέτη διέθετε επαρκή στατιστική ισχύ (80%) ώστε να μπορεί να ανιχνεύσει μιά κατά 20% αύξηση της συνολικής θνησιμότητας από καρκίνο του πνεύμονα και μιά αύξηση κατά 3.5 φορές του κινδύνου ρινοκολπικού καρκίνου.

Αποτελέσματα από άλλες μελέτες σε εργάτες που απασχολήθηκαν σε διαδικασίες οι οποίες περιελάμβαναν κάποια μορφή έκθεσης σε νικέλιο, όπως η κατασκευή καλουπιών, η επιμετάλλωση και η οξυγονοκόλληση νικελίου, δεν μπορούν να ερμηνευτούν ειδικά ως προς τις επιπτώσεις του νικελίου, λόγω της ταυτόχρονης έκθεσης και σε άλλα μέταλλα, ιδιαίτερα το χρώμιο.

Οι ισχυρές ενδείξεις που συνδέουν την απασχόληση στα διύλιστήρια νικελίου στην Ουαλλία (UK), τη Νορβηγία και τον Καναδά, με την εμφάνιση καρκίνων του πνεύμονα και του ρινικού συστήματος έχουν συμπληρωθεί και ανασκοπηθεί επανειλημμένα (π.χ. 17,18). Ωστόσο, ο κίνδυνος καρκίνου που παρατηρείται δεν μπορεί να αποδοθεί με βεβαιότητα στο στοιχειακό νικέλιο αυτό καθ'αυτό, αφού ο αυξημένος κίνδυνος στα διύλιστήρια φαίνεται να συσχετίζεται κυρίως με την οξείδωση του μερικώς καθαρισμένου μεταλλεύματος (matte) θειούχων ενώσεων του νικελίου και του χαλκού.

Υπάρχουν αναφορές σε περιστατικά καρκίνων οι οποίοι εμφανίσθηκαν σε σημεία χειρουργικών εμφυτευμάτων στον άνθρωπο (π.χ. 19). Ωστόσο, επειδή τα εμφυτεύματα αυτά περιείχαν και άλλα μέταλλα, όπως το χρώμιο, οι αναφορές αυτές δεν επιτρέπουν την εξαγωγή συμπερασμάτων σε σχέση με το στοιχειακό νικέλιο.

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Αν και η επικίνδυνη οδός για την ανθρωπίνη έκθεση είναι η εισπνοή, δεν υπάρχει επαρκής μελέτη με εισπνοή σε πειραματόζωα κατάλληλη για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης του στοιχειακού νικελίου. Μετά από χορήγηση μέσω άλλων οδών (ενδοτραχειακή, στον υπεζωκώτα, ενδοπεριτοναϊκή, ενδομυϊκή) σε επίμυες, μύες και χάμστερ, το στοιχειακό νικέλιο προκαλεί τοπικούς κακοήθεις όγκους στα σημεία χορήγησης.

Το στοιχειακό νικέλιο έδωσε ασαφή αποτελέσματα σε δοκιμασία μετασηματισμού κυττάρων και δεν προκάλεσε χρωμοσωμικές βλάβες σε ανδρώπινα

λεμφοκύτταρα *in vitro*. Οι μελέτες που υπάρχουν δεν δείχνουν ότι το στοιχειακό νικέλιο προκαλεί καρκίνο στον άνθρωπο. Οι αυξημένοι αριθμοί καρκίνων του ρινικού συστήματος και του πνεύμονα που έχουν καταγραφεί μεταξύ των εργατών κάποιων διύλιστηρίων νικελίου πιθανά οφείλονται σε έκθεση σε μία ή περισσότερες ενώσεις του νικελίου παρά στο στοιχείο αυτό καθαυτό.

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1973) *IARC Monographs on the Evaluations of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man*, Vol. 2, *Some Inorganic and Organometallic Compounds*, Lyon, pp. 126-149
- [2] IARC (1976) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man*, Vol. 11, *Cadmium, Nickel, Some Epoxides, Miscellaneous Industrial Chemicals and General Considerations on Volatile Anaesthetics*, Lyon, pp. 75-112
- [3] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Suppl. 7, *Overall Evaluations of Carcinogenicity: an Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*, Lyon, pp. 264-269
- [4] IARC (1989) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Vol. 49, *Chromium, Nickel and Welding*, Lyon (in press)
- [5] Hueper, W.C. (1958) Experimental studies in metal carcinogenesis. *Arch. Pathol.*, **65**, 600-607
- [6] Hueper, W.C. and Payne, W.W. (1962) Experimental studies in metal carcinogenesis. *Arch. environ. Health*, **5**, 445-462
- [7] Kim, M.K. (1969) *Pulmonary Effects of Metallic Dusts - Nickel and Iron*, M.Sc. Thesis, University of Toronto
- [8] Pott, F., Ziem, U., Reiffer, F.J., Huth, F., Ernst, H. and Mohr, U. (1987) Carcinogenicity studies on fibres, metal compounds and some other dusts in rats. *Exp. Pathol.*, **32**, 129-152
- [9] Muhle, H., Bellmann, B., Takenaka, S., Furst, R., Mohr, U. and Pott, F. (1990) Chronic effects of intratracheally instilled nickel containing particles in hamsters. In: Nieboer, E. and Aitio, A., eds, *Advances in Environmental Science and Technology, Nickel and Human Health Current Perspectives*, New York, John Wiley and Sons (in press)
- [10] Sunderman, F.W., Jr (1984) Carcinogenicity of nickel compounds in animals. In: Sunderman, F.W., Jr, ed., *Nickel in the Human Environment* (IARC Scientific Publications No. 53; CEC-EUR 9163), Lyon, IARC, pp. 127-142

- [11] Paton, G. R. and Allison A. C. (1972) Chromosome damage in human cell cultures induced by metal salts. *Mutat. Res.*, **16**, 332-336
- [12] Costa, M., Simmons-Hansen, J., Bedrossian, C.W.M., Bonura, J. and Caprioli, R.M. (1981) Phagocytosis, cellular distribution, and carcinogenic activity of particulate nickel compounds in tissue culture. *Cancer Res.*, **41**, 2868-2876
- [13] Godbold, J.H. and Tompkins, E.A. (1979) A long-term mortality study of workers occupationally exposed to metallic nickel at the Oak Ridge Gaseous Diffusion Plant *J. Occup. Med.*, **21**, 799-806
- [14] Cragle, D.L., Hollis, D.R., Newport, T.H. and Shy, C.M. (1984) A retrospective cohort mortality study among workers occupationally exposed to metallic nickel powder at the Oak Ridge Gaseous Diffusion Plant. In: Sunderman, F.W., Jr, ed., *Nickel in the Human Environment* (IARC Scientific Publications No. 53; CEC-EUR 9163), Lyon, IARC, pp. 73-86
- [15] Cox, J.E., Doll, R., Scott, W.A. and Smith, S. (1981) Mortality of nickel workers: experience of men working with metallic nickel. *Br. J. Ind. Med.*, **38**, 235-239
- [16] Redmond, C.K. (1984) Site-specific cancer mortality among workers involved in the production of high nickel alloys. In: Sunderman, F.W., Jr, ed., *Nickel in the Human Environment* (IARC Scientific Publications No. 5; CEC-EUR 9163), Lyon, IARC, pp. 73-87
- [17] Doll, R. (1984) Nickel exposure: a human health hazard. In: Sunderman, F.W., Jr, ed., *Nickel in the Human Environment* (IARC Scientific Publications No. 53; CEC-EUR 9163), Lyon, IARC, pp. 3-21
- [18] Fairhurst, S. and Illing, H.P.A. (1987) *The Toxicity of Nickel and its Inorganic Compounds* (HSE Toxicity Review TR 19), London, HM Stationery Office
- [19] Tayton, K.J.J. (1980) Ewing's sarcoma at the site of a metal plant. *Cancer*, **45**, 413-415

ΑΝΘΡΑΚΙΚΟ ΝΙΚΕΛΙΟ

CAS No. 3333-67-3

EINECS No. 2220-682

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το ανθρακικό νικέλιο (II) (δισθενές ανθρακικό νικέλιο NiCO_3) αυτό καθεαυτό δεν έχει σημαντική εμπορική αξία. Τα εμπορικά προϊόντα (καθαρά ή μη) είναι υδροξυανθρακικά άλατα του νικελίου με τον γενικό τύπο $x\text{NiCO}_3 \cdot y\text{Ni(OH)}_2 \cdot z\text{H}_2\text{O}$, μερικές φορές γνωστά σαν «βασικά ανθρακικά άλατα του νικελίου», εκείνο δε που απαντάται συχνότερα είναι το $2\text{NiCO}_3 \cdot 3\text{Ni(OH)}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (CAS No 12122-15-5). Τα ανθρακικά άλατα του νικελίου απαντώνται σε τρεις διαφορετικές καταστάσεις: (I) Στην επιστημονική έρευνα και βασική χημεία, (II) εμπορικά σαν «καθαρά» προϊόντα, κυρίως για άμεσες βιομηχανικές χρήσεις και (III) σαν μη καθαρά βιομηχανικά προϊόντα, είτε σαν πρώτες ύλες του εμπορίου, είτε σαν ενδιάμεσα κατά τη διύλιση του νικελίου. Το εμπορικό «ανθρακικό νικέλιο» χρησιμοποιείται στην ηλεκτροεπιμετάλλωση, την παρασκευή καταλυτικού νικελίου, και τον χρωματισμό κεραμικών και βερνικομένων επιφανειών. Το ανθρακικό νικέλιο πωλείται με τη μορφή σκόνης, ο χειρισμός της οποίας μπορεί να οδηγήσει στην εισπνοή της, καθώς και σε μορφή λάσπης βασικά απαλλαγμένης από σκόνη. Μερικά εμπορικά «καθαρά» προϊόντα μπορεί να περιέχουν υπολείματα διαλυτών αλάτων όπως το θειϊκό και το χλωριούχο νικέλιο.

Η ταξινόμηση του νικελίου και των ενώσεων του νικελίου είναι επί του παρόντος υπό εξέταση από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων.

Το ανθρακικό νικέλιο εξετάστηκε αλλά δεν αξιολογήθηκε αυτό καθεαυτό από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1973 [1], 1976 [2], 1987 [3] και 1989 [4]. Το 1989 το συμπέρασμα ήταν ότι: «Υπάρχει περιορισμένη μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης των αλάτων του νικελίου σε πειραματόζωα. Οι ενώσεις του νικελίου είναι καρκινογόνες για τον άνθρωπο (ομάδα 1)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Δεν έχουν αναφερθεί μελέτες σε ζώα στις οποίες το ανθρακικό νικέλιο χορηγήθηκε με εισπνοή ή από το στόμα με πρωτόκολλο κατάλληλο για τη δοκιμασία της ικανότητας καρκινογένεσης.

Σε μία μελέτη, 35 επίμυες (δεν κατονομάζεται το φύλο) έλαβαν ένα μοναδικό ενδομυϊκό εμφύτευμα 7 mg ανθρακικού νικελίου (δεν καθορίζεται η καθαρότητα) σε λίπος προβάτου [5]. Δώδεκα ζώα ανέπτυξαν σαρκώματα· κανένας όγκος αυτού του τύπου δεν αναπτύχθηκε σε 35 μάρτυρες. Σύμφωνα με μία άλλη αναφορά, 50 ενδοπεριτοναϊκές ενέσεις (δύο εβδομαδιαίως) ανθρακικού νικελίου [11], $\text{NiCO}_3 \cdot 2\text{Ni}(\text{OH})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (δόση ισοδύναμη με 1mg Ni) σε 1ml φυσιολογικό ορρό για 92 εβδομάδες, προκάλεσαν ένα σάρκωμα μετά από 25 εβδομάδες και τρία μεσοδηλώματα και/ή σαρκώματα μετά από 50 εβδομαδιαίες ενέσεις. Τα αποτελέσματα αυτά δεν θεωρήθηκαν σημαντικά. Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι στην ίδια μελέτη άλλες ενώσεις του νικελίου προκάλεσαν σημαντικούς αριθμούς όγκων: π.χ. το υποδειώδες νικέλιο προκάλεσε όγκους στο 76% των ζώων [6,7].

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Το ανθρακικό νικέλιο επιδρά *in vitro* στο DNA, επάγοντας μετάβαση από τη δεξιόστροφη διπλή έλικα (B-DNA) σε αριστερόστροφο DNA (Z-DNA) [8]. Όταν χορηγήθηκε σε επίμυες ενδοπεριτοναϊκά παρατηρήθηκαν βλάβες του DNA στο νεφρό και τον πνεύμονα, που εσυνίσταντο σε μονόκλινα ρήγματα τόσο στον πνεύμονα όσο και στο νεφρό και σε σταυροδεσμούς DNA-πρωτεϊνών καθώς και μεταξύ των δυό αλυσίδων του DNA στο νεφρό.

Μετά από ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση ανθρακικού νικελίου σε επίμυες, παρατηρήθηκε σύνδεση του νικελίου στη χρωματίνη του ήπατος.

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν βρέθηκε καμιά παραπομπή σχετικά με τις επιπτώσεις στην υγεία της έκθεσης ειδικά στο ανθρακικό νικέλιο· ωστόσο ο σχηματισμός της ουσίας αυτής κατά την διαδικασία παραγωγής των οξειδίων του νικελίου αφήνει ανοικτό το ενδεχόμενο και αυτή να συμπερι-

λαμβάνεται στα μίγματα των διαφόρων ενώσεων του νικελίου στα οποία εκτίθενται οι εργάτες κατά την διύλιση μεταλλευμάτων νικελίου. Τα στοιχεία που αφορούν τις μικτές εκθέσεις στα διυλιστήρια νικελίου συζητούνται σε μία συνοδευτική μονογραφία για το υποθειούχο νικέλιο (6).

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Αν και η εισηγοία είναι η κρίσιμη οδός σε ότι αφορά την ανθρωπίνη έκθεση, δεν υπάρχει μελέτη σχετικά με εισηγοία ανθρακικού νικελίου σε πειραματόζωα. Η ενδομυϊκή εμφύτευση ανθρακικού νικελίου προκάλεσε τοπικά σαρκώματα στο σημείο της ένεσης. Ενδοπεριτοναϊκές ενέσεις δεν προκάλεσαν σημαντική αύξηση στην συχνότητα εμφάνισης όγκων. Το ανθρακικό νικέλιο επιδρά στο DNA *in vitro* και προκαλεί βλάβες του DNA σε επίμυες. Κανένα επιδημιολογικό στοιχείο δεν αφορά ειδικά την ικανότητα καρκινογένεσης του ανθρακικού νικελίου. Ωστόσο δεν μπορεί να αποκλεισθεί ενδεχόμενη δράση του αφού η ένωση αυτή είναι παρούσα μεταξύ άλλων κατά τις διεργασίες διύλισης του νικελίου οι οποίες έχουν συνδεθεί με υψηλό κίνδυνο για καρκίνο.

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1973) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man*, Vol. 2, *Some Inorganic and Organometallic Compounds*, Lyon, pp. 126-149
- [2] IARC (1976) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man*, Vol. 11, *Cadmium, Nickel, Some Epoxides, Miscellaneous Industrial Chemicals and General Considerations on Volatile Anaesthetics*, Lyon, pp. 75-112
- [3] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Suppl. 7, *Overall Evaluations of Carcinogenicity: an Updating of IARC Monographs, Volumes 1 to 42*, Lyon, pp. 264-269
- [4] IARC (1990) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Vol. 49, *Chromium, Nickel and Welding*, Lyon (in press)
- [5] Payne, W.W. (1964) Carcinogenicity of nickel compounds in experimental animals (Abstract No. 197). *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **5**, 50
- [6] Pott, F., Rippe, R.M., Roller, M., Csicsaky, M., Rosenburch, M. and Huth, F. (1990) Carcinogenicity of nickel compounds and nickel alloys in rats by intraperitoneal injection. In: Nieboer, E. and Aitio, A., eds, *Advances in Environmental Science and Technology. Nickel and Human Health, Current Perspectives*, New York, John Wiley and Sons (in press)

- [7] Pott, F., Rippe, R.W., Roller, M., Csicsaky, M., Rosenbruch, M. and Huth, F. (1990) Tumours of the abdominal cavity of rats after intraperitoneal injection of nickel compounds (Abstract). In: *Proceedings of the International Conference on Heavy Metals in the Environment*, Geneva, WHO (in press)
- [8] Bourtayre, P., Pizzorni, L., Liquier, J., Taboury, J., Tailandier, E. and Labarre, J.F. (1984) Z-form induction in DNA by carcinogenic nickel compounds: an optical spectroscopy study. In: Sunderman, F.W., Jr, ed., *Nickel in the Human Environment* (IARC Scientific Publications No. 53: CEC-EUR 9163). Lyon, IARC, pp. 227-234
- [9] Ciccarelli, R.B., Hampton, T.H. and Jennette K.W. (1981) Nickel carbonate induces DNA-protein crosslinks and DNA strand breaks in rat kidney. *Cancer Lett.*, **12**, 349-354
- [10] Ciccarelli, R.B. and Wetterhahn, K.E. (1982) Nickel distribution and DNA lesions induced in rat tissues by the carcinogen nickel carbonate. *Cancer Res.*, **42**, 3544-3549
- [11] Ciccarelli, R.B. and Wetterhahn, K.E. (1984) Nickel-bound chromatin, nucleic acids, and nuclear proteins from kidney and liver of rats treated with nickel carbonate in vivo. *Cancer Res.*, **44**, 3892-3897

ΔΙΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΝΙΚΕΛΙΟΥ

CAS No 12035-36-8

EINECS No 2348233

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το διοξείδιο του νικελίου (IV) (υπεροξείδιο του νικελίου) απαντάται μόνο σε ένυδρη μορφή και αναμεμιγμένο με άλλα οξείδια. Αν και δεν έχει απομονωθεί, διαδέτει κάποια βιομηχανική σημασία αφού παράγεται όταν θειικά ελάσματα νικελίου φορτίζονται σε αλκαλικές μπαταρίες, καθώς και σαν ασταδές ενδιάμεσο κατά τη διύλιση του νικελίου.

Η ταξινόμηση του νικελίου και των ενώσεων του νικελίου είναι επί του παρόντος υπό εξέταση από την Επιτροπή Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων.

Το διοξείδιο του νικελίου αυτό καθεαυτό δεν εξετάστηκε από τις ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - (IARC) το 1973 [1], 1976 [2], 1987 [3] και 1989 [4]. Το 1989 το συμπέρασμα ήταν ότι «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης για τον άνθρωπο συνδυασμών οξειδίων και θειούχων ενώσεων (sulphides) του νικελίου οι οποίοι απαντώνται στη βιομηχανία διύλισης του νικελίου. Οι ενώσεις του νικελίου είναι καρκινογόνες για τον άνθρωπο (1)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Δεν έχουν αναφερθεί μελέτες σε πειραματόζωα στις οποίες το διοξείδιο του νικελίου χορηγήθηκε με πρωτόκολλο κατάλληλο για τον έλεγχο της ικανότητας καρκινογένεσης.

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν βρέθηκε καμμία πληροφορία πάνω στις μεταλλαξογόνες ή γονοτοξικές επιπτώσεις του διοξειδίου του νικελίου.

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν βρέθηκε καμιά αναφορά σε ανθρωπίνη έκθεση ειδικά στο διοξειδίο του νικελίου. Καμιά από τις πολλές αναφορές στα οξείδια του νικελίου (για παράδειγμα, εκείνες που πραγματεύονται τις επιπτώσεις της έκθεσης σε αναθυμιάσεις από οξυγονοκόλληση) δεν αναφέρεται ειδικά στο διοξειδίο του νικελίου.

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Δεν υπάρχει μελέτη σε πειραματόζωα για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης του διοξειδίου του νικελίου.

Δεν υπάρχει καμιά πληροφορία για τις μεταλλαξογόνες ή γονοτοξικές ιδιότητες του διοξειδίου του νικελίου. Δεν υπάρχουν επιδημιολογικές πληροφορίες ώστε να αξιολογηθεί η ικανότητα καρκινογένεσης του διοξειδίου του νικελίου στον άνθρωπο.

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1973) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man*, Vol. 2, *Some Inorganic and Organometallic Compounds*, Lyon, pp. 126-149
- [2] IARC (1976) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man*, Vol. 11, *Cadmium, Nickel, Some Epoxides, Miscellaneous Industrial Chemicals and General Considerations on Volatile Anaesthetics*, Lyon, pp. 75-112
- [3] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Suppl. 7, *Overall Evaluations of Carcinogenicity: an Upadating of IARC Monographs, Volumes 1 to 42*, Lyon, pp. 264-269
- [4] IARC (1990) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Vol. 49, *Chromium, Nickel and Welding*, Lyon (in press)

ΥΔΡΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΝΙΚΕΛΙΟΥ

CAS No 12054-48-7

EINECS No 2350085

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το υδροξείδιο του νικελίου (υδροξείδιο του νικελίου [II]) είναι ένα πράσινο κρυσταλλικό ή άμορφο προϊόν το οποίο χρησιμοποιείται σε παρασκευάσματα καταλυτών. Οι εργάτες θα μπορούσαν να εκτεθούν κατά τη διάρκεια ηλεκτρολυτικών και υδρομεταλλουργικών χειρισμών καθώς και χειρισμών με αλκαλικές μπαταρίες.

Η ταξινόμηση του νικελίου και των ενώσεων του νικελίου είναι επί του παρόντος υπο εξέταση από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων.

Το υδροξείδιο του νικελίου εξετάστηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1973 [1], 1976 [2], 1987 [3] και το 1989 [4]. Το 1989 το συμπέρασμα ήταν ότι: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης των υδροξειδίων του νικελίου σε ζώα. Οι ενώσεις του νικελίου είναι καρκινογόνες για τον άνθρωπο (Ομάδα 1)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Δεν έχουν δημοσιευθεί μελέτες σε πειραματόζωα στις οποίες το υδροξείδιο του νικελίου χορηγήθηκε με εισπνοή ή από το στόμα με πρωτόκολλο κατάλληλο για τον έλεγχο της ικανότητας καρκινογένεσης.

Ένεση υδροξειδίου του νικελίου (καθαρότητα και βαθμός κρυσταλλικότητας μη καθορισμένα) ενδομυϊκά σε επίμυες (δεν αναφέρεται η δόση) προκάλεσε όγκους σε 19/40 θέσεις ένεσης· 75% των εκτεθέντων επίμυων ανέπτυξαν όγκους [5]. Σε μία μεταγενέστερη μελέτη σε αρσενικούς επίμυες, έγινε σύγκριση της ικανότητας καρκινογένεσης με ενδομυϊκή ένεση 3 δειγμάτων υδροξειδίου του νικελίου. Τα δείγματα ήταν κολλοειδές υδροξείδιο του νικελίου, ένα ημι-κρυσταλλικό παρασκεύασμα και κρυσταλλικό, βιομηχανικό υδροξείδιο του νικελίου (δεν αναφέρεται η καθαρότητα). Τα υλικά αυτά αιωρήθηκαν σε απεσταγμένο νερό και ενέθηκαν σε δόση ισοδύναμη με

7.0 mg νικελίου το καθένα. Το κολλοειδές παρασκεύασμα δεν προκάλεσε όγκους σε 13 επίμυες· το ημι-κρυσταλλικό και το κρυσταλλικό παρασκεύασμα προκάλεσαν σαρκώματα σε 5/19 και 3/20 επίμυες, αντίστοιχα. Δεν αναπτύχθηκε κανένας όγκος σε ομάδα 20 μαρτύρων.

3. Πληροφορίες για μεταλλαζογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν βρέθηκε καμμία πληροφορία σχετική με τις μεταλλαζογόνες ή γονοτοξικές επιδράσεις του υδροξειδίου του νικελίου.

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν βρέθηκε καμμία αναφορά σε ανθρωπίνη έκθεση ειδικά στο υδροξείδιο του νικελίου. Αν και η ένωση αυτή χρησιμοποιείται στην παραγωγή μπαταριών νικελίου-καδμίου, οι επιδημιολογικές μελέτες εργατών σ' αυτή τη βιομηχανία [7,8] υπόκεινται σε σύγχυση από την ταυτόχρονη έκθεση στο κάδμιο και τις ενώσεις του οι οποίες είναι ύποπτες σαν καρκινογόνα (βλέπε Τόμος 1 της παρούσας σειράς σελ. 45).

5. Επιστημονικά συμπεράσματα.

Δεν έχει αναφερθεί καμμία μελέτη στην οποία το υδροξείδιο του νικελίου χορηγήθηκε με εισπνοή. Ενδομυϊκή ένεση κρυσταλλικού υδροξειδίου του νικελίου σε επίμυες προκάλεσε σαρκώματα. Ενδομυϊκή ένεση άμορφου υδροξειδίου του νικελίου δεν προκάλεσε σαρκώματα σε επίμυες.

Δεν υπάρχουν πληροφορίες για τις μεταλλαζογόνες ή γονοτοξικές ιδιότητες του υδροξειδίου του νικελίου.

Οι επιδημιολογικές μελέτες οι οποίες αναφέρουν έκθεση σε υδροξείδιο του νικελίου δεν αφορούν έκθεση σε αυτή την ένωση ειδικά. Δεν είναι δυνατό να εξαχθεί κανένα συμπέρασμα για την ικανότητα καρκινογένεσης της ουσίας αυτής στον άνθρωπο.

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1973) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man*, Vol. 2, *Some Inorganic and Organometallic Compounds*. Lyon, pp. 126-149
- [2] IARC (1976) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man*, Vol 11, *Cadmium, Nickel, Some Epoxides, Miscellaneous Industrial Chemicals and General Considerations on Volatile Anaesthetics*, Lyon, pp. 75-112
- [3] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Suppl. 7, *Overall Evaluations of Carcinogenicity: an Updating of IARC Monographs. Volumes 1 to 42*, Lyon, pp. 264-269
- [4] IARC (1990) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Vol. 49, *Chromium, Nickel and Welding*, Lyon (in press)
- [5] Gilman, J.P.W. (1966) Muscle tumourigenesis. In: Begg, R.W., Leblond, C.P., Noble, R.L., Rossiter, R.J., Taylor, R.M. and Wallace, A.C., eds. *Proceedings of the Sixth Canadian Cancer Research Conference, Honey Harbour, Ontario, 1964*, Oxford, Pergamon Press, pp. 209-223
- [6] Kasprzak, K.S., Gabryel, P. and Jarczewska, K. (1983) Carcinogenicity of nickel II hydroxides and nickel II sulphate in Wistar rats and its relation to the *in vitro* dissolution rates, *Carcinogenesis*, **4**, 275-279
- [7] 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
- [8] Andersson, K., Elinder, C.G., Hogstedt, C., Kjellstrom, T. and Spang, G. (1984) Mortality among cadmium and nickel-exposed workers in a Swedish battery factory. *Toxicol. Environ. Chem.*, **9**, 53-62

ΜΟΝΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΝΙΚΕΛΙΟΥ

CAS No 1313-99-1

EINECS No 2152157

1. Εισαγωγικά σχόλια

Όπως αναφέρεται στην εισαγωγή, το μονοξειδίο του νικελίου (οξειδίο του νικελίου [III]) υπάρχει σε διάφορες μορφές, από μαύρο έως πράσινο, ανάλογα με τη θερμοκρασία σχηματισμού, πράγμα το οποίο καθορίζει τις στοιχειομετρικές αναλογίες νικελίου και οξυγόνου. Το μεγαλύτερο μέρος του μαύρου τύπου (ο οποίος σχηματίζεται σε χαμηλές θερμοκρασίες) χρησιμοποιείται στην παραγωγή αλάτων του νικελίου και καταλυτών, ενώ το μεγαλύτερο μέρος του πράσινου υλικού (το οποίο γενικά σχηματίζεται σε υψηλές θερμοκρασίες) πωλείται στη βιομηχανία του ανοξείδωτου χάλυβα. Το μονοξειδίο του νικελίου χρησιμοποιείται επίσης στην παραγωγή κραμάτων και ενώσεων νικελίου, σαν χρωστική ουσία στην παραγωγή γυαλιού, στην στίλβωση και σαν καταλύτης. Δεν υπάρχει καμιά αναφορά σε υπερουαισθησία στο μονοξειδίο του νικελίου.

Η ταξινόμηση του νικελίου και των ενώσεων του νικελίου είναι επί του παρόντος υπό εξέταση από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων.

Το μονοξειδίο του νικελίου εξετάστηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1973 [1], 1976 [2], 1987 [3] και το 1989 [4]. Το 1989 το συμπέρασμα ήταν ότι: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης στον άνθρωπο συνδυασμών οξειδίων και δειούχων ενώσεων (sulfides) του νικελίου οι οποίες απαντώνται στη βιομηχανία διύλισης του νικελίου. Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης των μονοξειδίων του νικελίου σε ζώα. Οι ενώσεις του νικελίου είναι καρκινογόνες για τον άνθρωπο (Ομάδα 1)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Μονοξειδίο του νικελίου (Analar) χορηγήθηκε με εισπνοή σε ομάδα 102 αρσενικών χάμστερ σε περίπου 50 mg/m³ για περισσότερο από 24 μήνες [5]. Το μέγεθος των σωματιδίων του μονοξειδίου του νικελίου (χρώμα δεν

αναφέρεται) ήταν διαμέτρου 0.3 μm και η διάρκεια έκθεσης 7 ώρες/ημέρα επί 5 ημέρες/εβδομάδα. Από τους 102 μάρτυρες, 51 εκτέθηκαν σε καπνό του τσιγάρου αλλά όχι μονοξειδίου του νικελίου και 51 δεν υποβλήθηκαν σε καμμία έκθεση. Τα μισά από τα εκτεθέντα ζώα υποβλήθηκαν σε περιοδική έκθεση σε καπνό του τσιγάρου μαζί με μονοξειδίου του νικελίου. Τα εκτεθέντα ζώα δεν έδειξαν αυξημένη θνησιμότητα σε σχέση με τους 102 μάρτυρες, αν και πολύ λίγα ζώα επιβίωσαν για το σύνολο των 24 μηνών. Δεν αναπτύχθηκε κανένας όγκος σε καμμία πειραματική ομάδα. Σε μία δεύτερη μελέτη, αρσενικοί επίμυες εκτέθηκαν σε σωματίδια οξειδίου του νικελίου διαμέτρου 1-2 μm (δεν αναφέρεται η καθαρότητα) για 6 ώρες/ημέρα, 5 ημέρες/εβδομάδα για 1 μήνα. Η δόση ήταν 0.6 mg/m^3 (6 ζώα) ή 8 mg/m^3 (8 ζώα). Δύο ζώα ανέπτυξαν αδενωμάτωση του πνεύμονα, ενώ καταγράφηκε 1 αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα σε ζώο της χαμηλής δόσης το οποίο παρακολούθηθηκε για 20 μήνες, σε σύγκριση με καμμία τέτοια περίπτωση σε 5 μάρτυρες [6]. Σε μία μεταγενέστερη μελέτη από την ίδια ομάδα, δεν αναφέρθηκε κανένας όγκος των πνευμόνων σε 47 αρσενικούς επίμυες οι οποίοι είχαν εκτεθεί σε 0.96 mg/m^3 πράσινου μονοξειδίου του νικελίου για 6 μήνες και θανατώθηκαν στους 18 μήνες. Υπήρξαν 38 μάρτυρες· ωστόσο, η περίοδος παρακολούθησης ήταν ανεπαρκής για να καταδείξει έλλειψη πρόκλησης όγκων στον επίμυ [7]. Μία άλλη 18μηνια μελέτη εισπνοής με μονοξειδίου του νικελίου μη καθορισμένου χρώματος σε αρσενικούς επίμυες επίσης έδωσε αρνητικά αποτελέσματα. Σαράντα ζώα εκτέθηκαν συνεχώς σε δόση ισοδύναμη με 60 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ νικέλιο ενώ 20 ζώα εκτέθηκαν σε δόση της τάξης των 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Η τοξικότητα ήταν υψηλή, και μόνο δύο από τα 60 πειραματόζωα επιβίωσαν για 28 μήνες [8].

Δεν έχουν δημοσιευτεί μελέτες στις οποίες η από το στόμα χορήγηση μονοξειδίου του νικελίου εξετάστηκε με πρωτόκολλα κατάλληλα για τον έλεγχο της ικανότητας καρκινογένεσης.

Το μονοξειδίου του νικελίου (99.9% καθαρό: δεν αναφέρονται το χρώμα και το μέγεθος των σωματιδίων) προκάλεσε όγκους του πνεύμονα σε θηλυκούς επίμυες μετά από 10 εβδομαδιαίες ενδοτραχειακές ενσταλάξεις 5 ή 15 mg μονοξειδίου του νικελίου. Οι συχνότητες εμφάνισης καρκινωμάτων του πνεύμονα ήταν 10/37 και 12/38 για τις δύο δόσεις αντίστοιχα. Καταγράφηκαν μαλπιγιακά καρκινώματα, αδενοκαρκινώματα και αδιαφοροποίητα καρκινώματα. Δεν εμφανίστηκε κανένας όγκος σε 40 μάρτυρες στους οποίους ενέθηκε φυσιολογικός ορρός [9]. Σε μία άλλη μελέτη, 30 εβδομαδιαίες ενδοτραχειακές ενσταλάξεις 4 mg μονοξειδίου του νικελίου (μέγεθος σωματιδίων, 0.5-1.0 μm , δεν αναφέρονται το χρώμα και η καθαρότητα)

προκάλεσαν ένα όγκο του αναπνευστικού (όχι των πνευμόνων) σε ομάδα 50 χάμστερ [10]. Μετά από ένεση στον υπεζωκότα 10 mg μονοξειδίου του νικελίου (δεν αναφέρεται η καθαρότητα) σε ομάδα 32 αρσενικών επίμυων, αναπτύχθηκαν 31 όγκοι οι οποίοι διαγνώστηκαν σαν σαρκώματα (κυρίως ραβδομυοσαρκώματα) [11]. Διάφορες δημοσιεύσεις αναφέρουν πρόκληση σαρκωμάτων μετά από ενδομυϊκή ή ενδοπεριτοναϊκή ένεση μονοξειδίου του νικελίου (πράσινο-γκρι) σε επίμυες και μύες. Στην πίο κατατοπιστική από αυτές τις αναφορές, 14/15 αρσενικοί επίμυες ανέπτυξαν όγκους μετά από ενδομυϊκή ένεση πράσινου οξειδίου του νικελίου (>99.5% καθαρού) σε δόση ισοδύναμη με 14 mg νικελίου/επίμυ. Δεν εμφανίστηκε κανένας όγκος σε 84 μάρτυρες [12].

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Το μονοξείδιο του νικελίου έδωσε αρνητικά αποτελέσματα στη δοκιμασία *rec* στον *Bacillus subtilis* [13] και δεν προκάλεσε χρωμοσωμικές βλάβες σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα [14].

Ένα παρασκεύασμα οξειδίου του νικελίου (γκρι-μαύρο), αποτεφρωμένου στους 735°C, καθώς και το μονοξείδιο του νικελίου (μη καθορισμένου τύπου) προκάλεσαν εξάλλαγή σε εμβρυϊκά κύτταρα *syrian* χάμστερ [15,16]. Το μονοξείδιο του νικελίου επίσης προκάλεσε εξάλλαγή σε κύτταρα BHK-21 [17].

Σε μία μελέτη 3 ομάδων περίπου 10 εργατών από περιοχές φρύξης, εκκαμίνευσης και ηλεκτρόλυσης του διϋλιστηρίου Falconbridge (Νορβηγία) (η μία ομάδα αποτελείτο από συνταξιούχους), αναφέρθηκαν σημαντικές αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης χρωμοσωμικών κενών. Η ομάδα των συνταξιούχων, οι οποίοι είχαν δουλέψει για 25 χρόνια στο διϋλιστήριο, επίσης παρουσίασε αυξημένη συχνότητα χρωμοσωμικών ρηγμάτων. Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι οι εργάτες είχαν εκτεθεί σε ουσίες στις οποίες συμπεριλαμβάνετο το μονοξείδιο του νικελίου, το υποθειούχο νικέλιο και το δειϊκό νικέλιο [18,19].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Μόνο λίγες από τις πολλές δημοσιευμένες επιδημιολογικές μελέτες παρέχουν πληροφορίες σχετικά με έκθεση ειδικά σε μονοξειδίο του νικελίου. Μιά ανάλυση των στοιχείων από το διϋλιστήριο νικελίου στο Clydach στην Ουαλλία (UK) έδειξε ότι η διάρκεια απασχόλησης σε υγικαμίνους αποτέφρωσης ευσχετιζέτο θετικά με τη θνησιμότητα από καρκίνο του πνεύμονα και της ρινός [20]. Επομένως, ήταν πιθανό (αν και όχι επιβεβαιωμένο) ότι η έκθεση σε μονοξειδίο του νικελίου που βρισκόταν στη σκόνη που παράγεται κατά τη διάρκεια της οξειδωσης ακατέργαστου κράματος σε υψηλή θερμοκρασία συνεισέφερε στον κίνδυνο καρκίνου στο εργοστάσιο. Το ενδεχόμενο αυτό παραμένει παρά το γεγονός ότι η χρήση μετά το 1930 μερικώς κατεργασμένου μεταλλεύματος (matte) με μειωμένη περιεκτικότητα θείου συσχετίστηκε με σημαντικά μειωμένο κίνδυνο καρκίνου [21,22], αφού η αλλαγή στο περιεχόμενο του μεταλλεύματος σε θείο συνοδεύτηκε μετά το 1933 με άλλες αλλαγές στη διαδικασία διϋλisis οι οποίες θα μπορούσαν να είχαν μειώσει την έκθεση σε σκόνες, του μονοξειδίου του νικελίου συμπεριλαμβανομένου.

Μιά άλλη μελέτη στην οποία μελετήθηκε η θνησιμότητα μίας μεγάλης ομάδας ανδρών οι οποίοι είχαν εργαστεί στη διϋλisis του νικελίου και εκτεθεί σε μονοξειδίο του νικελίου συμπεριελάμβανε τους εργάτες της Διεθνούς Εταιρείας Νικελίου (International Nickel Co. - INCO) στο Οντάριο, Καναδά [23]. Η παρατηρηθείσα υψηλή θνησιμότητα από καρκίνο του πνεύμονα και της ρινός συζητείται στην μονογραφία για το υποθειούχο νικέλιο (σελ. 43). Η σκόνη στην οποία εκτέθηκαν οι εργάτες φαίνεται ότι περιείχε κυρίως υποθειούχο νικέλιο και «οξειδίο του νικελίου» αλλά δεν υπάρχουν ειδικές ενδείξεις οι οποίες συσχετίζουν τον υψηλό κίνδυνο καρκίνου αποκλειστικά με το μονοξειδίο του νικελίου.

Η διϋλisis των λατεριτικών μεταλλευμάτων του νικελίου στη Νέα Καληδονία επέτρεψε τη μελέτη της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου μεταξύ ανδρών με επαγγελματική έκθεση σε ατμόσφαιρες όπου η συγκέντρωση του υποθειούχου νικελίου «ήταν πάντα αμελητέα, εάν όχι μηδενική» [24,25]. Δεν βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του πνεύμονα ή της ρινός. Ωστόσο, αυτή δεν ήταν μιά μελέτη ομάδας αλλά βασίστηκε στον αριθμό «ανθρωποετών-σε-κίνδυνο» (person-years at risk). Επιπλέον, στην ομάδα των εργατών νικελίου συμπεριελήφθησαν μόνο άτομα τα οποία είχαν απασχοληθεί στην εταιρεία για τουλάχιστον 10 χρόνια.

Σε μία περαιτέρω μελέτη 536 οξυγονοκολλητών οι οποίοι είχαν εργαστεί κυρίως σε ένα τμήμα του Oak Ridge Gaseous Diffusion Plant στις Η.Π.Α. όπου χρησιμοποιούνται κράματα νικελίου και οι οποίοι είχαν πιθανά εκτεθεί σε μέσα χρονικά - σταθμισμένα επίπεδα μονοξειδίου του νικελίου 0.57mg νικελίου/m³ (όπως προσδιορίστηκαν με ατομικούς δειγματολήπτες), επίσης δεν βρέθηκε αύξηση της θνησιμότητας από καρκίνο κατά τη διάρκεια μίας περιόδου 30 ετών, με εξέταση άνω των 23000 «ανθρωποετών-σεκίνδυνο» και με παρακολούθηση του 93% των ανδρών για περισσότερο από 13 χρόνια [26]. Σύμφωνα με τα πιστοποιητικά θανάτου, δεν υπήρξαν θάνατοι από καρκίνους των ρινικών κόλπων και του λάρυγγα. Ωστόσο, ο αριθμός των ανδρών που μελετήθηκαν και επομένως ο αριθμός των θανάτων που εμφανίστηκαν σ' αυτή την ομάδα (84, συμπεριλαμβανομένων 17 καρκίνων), είναι μικρός και η απουσία αυξημένης θνησιμότητας από καρκίνο σ' αυτό το στάδιο παρακολούθησης δεν μπορεί με βεβαιότητα να ερμηνευτεί σαν ενδεικτική της απουσίας επιπτώσεων από τα συγκεκριμένα επίπεδα έκθεσης.

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Αν και η εισπνοή είναι η κρίσιμη οδός σε ό,τι αφορά την ανθρώπινη έκθεση, δεν έχει διεξαχθεί καμιά επαρκής μελέτη έκθεσης ζώων με εισπνοή, κατάλληλη για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης του μονοξειδίου του νικελίου. Όταν χορηγείται μέσω άλλων οδών (ενδοτραχειακή, στον υπεζωκώτα, ενδοπεριτοναϊκή ή ενδομυϊκή) σε επίμυες, το μονοξείδιο του νικελίου προκαλεί τοπικά κακοήθεις όγκους.

Το μονοξείδιο του νικελίου προκάλεσε κυτταρική εξαλλαγή.

Σε καμιά επιδημιολογική μελέτη δεν υπήρχε αδιαμφισβήτητη έκθεση αποκλειστικά σε μονοξείδιο του νικελίου. Ωστόσο, υπάρχει ισχυρός συσχετισμός μεταξύ της έκθεσης σε εισπνεόμενα οξείδια του νικελίου, του μονοξειδίου του νικελίου συμπεριλαμβανομένου, και της ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα και ρινοκολπικών καρκίνων στον άνθρωπο. Οι μελέτες που δείχνουν αυτό τον συσχετισμό επίσης περιελάμβαναν έκθεση σε άλλες ενώσεις του νικελίου οι οποίες παρατηρούνται κατά τη διύλιση του νικελίου, ειδικά το υποδειούχο νικέλιο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Θα πρέπει να γίνει περισσότερος χημικός και φυσικός χαρακτηρισμός των ειδών του εισπνεομένου μονοξειδίου του νικελίου και σχετικών ενώσεων οι οποίες παρατηρούνται σε εργασιακούς χώρους.

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1973) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man*, Vol. 2, *Some Inorganic and Organometallic Compounds*, Lyon, pp. 126-149
- [2] IARC (1976) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man*, Vol. 11, *Cadmium, Nickel, Some Epoxides, Miscellaneous Industrial Chemicals and General Considerations on Volatile Anaesthetics*, Lyon, pp. 75-112
- [3] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Suppl. 7, *Overall Evaluations of Carcinogenicity: an Updating of IARC Monographs, Volumes 1 to 42*, Lyon, pp. 264-269
- [4] IARC (1990) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Vol. 49, *Chromium, Nickel and Welding*, Lyon (in press)
- [5] Wehner, A.P., Busch, R.H., Olson, M.S. and Craig, D.K. (1975) Chronic inhalation of nickel oxide and cigarette smoke by hamsters. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **36**, 801-810
- [6] Horie, A., Haratake, J., Tanaka, I., Kodama, Y. and Tsuchiya, K. (1985) Electron microscopical findings with special reference to cancer in rats caused by inhalation of nickel oxide. *Biol. Trace Elem. Res.*, **7**, 223-239
- [7] Horie, A., Haratake, J., Tanaka, I. and Kodama, Y. (1990) Histopathological study on inhalation experiments of NiO aerosols on rats in combination with smoking. In: Nieboer, E. and Aitio, A., eds, *Advances in Environmental Science and Technology, Nickel and Human Health, Current Perspectives*, New York, John Wiley and Sons (in press)
- [8] Glaser, U., Hochrainer, D., Oldiges, H. and Tahenaka, S. (1986) Long term inhalation studies with NiO and As₂S₃ aerosols in Wistar rats. *Int. Congr. Ser. Excerpta Med.*, **676**, 325-328
- [9] Pott, F., Ziem, U., Reiffer, F.J., Huth, F., Ernst, H. and Mohr, U. (1987) Carcinogenicity studies on fibres, metal compounds and some other dusts in rats. *Exp. Pathol.*, **32**, 129-152
- [10] Farrell, R.L. and Davis, G.W. (1974) The effect of particulates on respiratory carcinogenesis by diethylnitrosamine. In: Karbe, E. and Park, J.F., eds, *Experimental Lung Cancer*, Berlin (West), Springer, pp. 219-233

- [11] Skaug, V., Gylseth, B., Reiss, A.P. and Norseth, T. (1985) Tumor induction in rats after intrapleural injection of nickel subsulphide and nickel oxide. In: Brown, S.S. and Sunderman, F.W., Jr, eds, *Progress in Nickel Toxicology*, Oxford, Blackwell, pp.37-40
- [12] Sunderman, F.W., Jr (1984) Carcinogenicity of nickel compounds in animals. In: Sunderman, F.W., Jr, ed, *Nickel in the Human Environment* (IARC Scientific Publications No. 53; CEC-EUR 9163), Lyon, IARC, pp. 127-142
- [13] Kanematsu, N., Hara, M. and Kada, T. (1980) *Rec* assay and mutagenicity studies on metal compounds. *Mutat. Res.*, **77**, 109-116
- [14] Paton, G.R. and Allison A.C. (1972) Chromosome damage in human cell cultures induced by metal salts. *Mutat. Res.*, **16**, 332-336
- [15] Sunderman, F.W. Jr, Hopfer, S.M., Knight, J.A., McCully, K. S., Cecutti, A.G., Thornhill, P.G., Conway, K., Miller, C., Patierno, S.R. and Costa, M. (1987) Physicochemical characteristics and biological effects of nickel oxides. *Carcinogenesis*, **8**, 305-313
- [16] Costa, M., Abbracchio, M.P. and Simmons-Hansen, J. (1981) Factors influencing the phagocytosis, neoplastic transformation and cytotoxicity of particulate nickel compounds in tissue culture systems. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **60**, 313-323
- [17] Hansen, K. and Stern, R.M. (1983) In vitro toxicity and transformation potency of nickel compounds. *Environ. Health Perspect.*, **51**, 223-226
- [18] Waksvik, H. and Boysen, M. (1982) Cytogenetic analyses of lymphocytes from workers in a nickel refinery. *Mutat. Res.*, **103**, 185-190
- [19] Waksvik, H., Boysen, M. and Hogetveit, A.C. (1984) Increased incidence of chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes of retired nickel workers. *Carcinogenesis*, **5**, 1525-1527
- [20] Peto, J., Cuckle, H., Doll, R., Hermon, C. and Morgan L.G. (1984) Respiratory cancer mortality of Welsh nickel refinery workers. In: Sunderman, F.W., Jr, ed., *Nickel in the Human Environment* (IARC Scientific Publications No. 53; CEC-EUR 9163), Lyon, IARC, pp. 37-46
- [21] Morgan, J.G. (1958) Some observations on the incidence of respiratory cancer in nickel workers. *Br. J. Ind. Med.*, **15**, 224-234
- [22] Doll, R., Mathews, J.D. and Morgan, L.G. (1977) Cancers of the lung and nasal sinuses in nickel workers: a reassessment of the period of risk. *Br. J. Ind. Med.*, **34**, 102-105
- [23] Roberts, R.S., Julian, J.A., Muir, D.C.F. and Shannon, H.S. (1984) Cancer mortality associated with the high-temperature oxidation of nickel subsulfide. In: Sunderman, F.W., Jr, ed., *Nickel in the Human Environment* (IARC Scientific Publications No. 53; CEC-EUR 9163), Lyon, IARC, pp. 23-25

- [24] Goldberg, M., Goldberg, P., Leclerc, A., Chastang, J.F., Fuhrer, R., Brodeur, J.M., Segnan, N. Floch, J.J. and Michel, G. (1987) Epidemiology of respiratory cancers related to nickel mining and refining in New Caledonia (1978-1984). *Int. J. Cancer*, **40**, 300-304
- [25] Goldberg, M., Goldberg, P., Leclerc, A., Chastang, J.F., Marne, M.J., Gueziec, J., Lavigne, F., Dubourdieu, D. and Huerre, M. (1990) A seven-year survey of respiratory cancers among nickel workers in New Caledonia (1978-1984). In: Nieboer, E. and Aitio, A., eds. *Advances in Environmental Science and Technology. Nickel and Human Health. Current Perspectives*. New York. John Wiley and Sons (in press)
- [26] Polednak, A.P. (1981) Mortality among welders, including a group exposed to nickel oxides. *Arch. Environ. Health*, **36**, 235-242

ΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΝΙΚΕΛΙΟΥ [III]

CAS No 1314-06-3

EINECS No 2152178

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το οξειδίο του νικελίου [III] (τριοξειδίο του τρισθενούς νικελίου) απαντάται μόνο σε ένυδρη μορφή. Απαντάται στα θειτικά ελάσματα αλκαλικών μπαταριών και σαν $Ni_2O_3 \cdot H_2O$ σε ιζήματα από οξειδωτικά αλκαλικά διαλύματα. Οι ένυδρες μορφές του δεν κυκλοφορούν στο εμπόριο.

Η ταξινόμηση του νικελίου και των ενώσεων του νικελίου είναι επί του παρόντος υπό εξέταση από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων.

Το οξειδίο του νικελίου [III] εξετάστηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1973 [1], 1976 [2], 1987 [3] και 1989 [4]. Το 1989 το συμπέρασμα ήταν ότι: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης στον άνθρωπο συνδυασμών οξειδίων και θειούχων ενώσεων (sulphides) του νικελίου οι οποίοι απαντώνται στη βιομηχανία διύλισης του νικελίου. Υπάρχει ανεπαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του τριοξειδίου του νικελίου σε ζώα. Οι ενώσεις του νικελίου είναι καρκινογόνες για τον άνθρωπο (Ομάδα 1)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Δεν έχουν αναφερθεί μελέτες σε ζώα στις οποίες το οξειδίο του νικελίου [III] χορηγήθηκε με πειραματικό πρωτόκολλο κατάλληλο για τον έλεγχο της ικανότητας καρκινογένεσης.

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Σε μελέτες στις οποίες οι συγγραφείς δεν κατονόμασαν την ταυτότητα της ένωσης που δοκιμάστηκε, το οξειδίο του νικελίου [III] έδωσε αρνητικά αποτελέσματα στη δοκιμασία *rec* στον *Bacillus subtilis* [5] αλλά προκάλεσε μετασχηματισμό κυττάρων εμβρύου Syrian χάμστερ [6].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, δεν βρέθηκε καμμία παραπομπή σχετικά με ανθρωπίνη έκθεση στο οξείδιο του νικελίου [III]. Καμμία από τις πολλές αναφορές στα οξείδια του νικελίου - για παράδειγμα, εκείνες που πραγματεύονται τις επιπτώσεις της έκθεσης σε αναθυμιάσεις από οξυγονοκόλληση - δεν αναφέρεται ειδικά στο οξείδιο του νικελίου [III].

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Δεν υπάρχει επαρκής μελέτη σε ζώα για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης του οξειδίου του νικελίου [III]. Το οξείδιο του νικελίου προκάλεσε κυτταρικό μετασχηματισμό.

Δεν υπάρχουν επιδημιολογικές πληροφορίες ώστε να αξιολογηθεί η ικανότητα καρκινογένεσης του οξειδίου του νικελίου [III] στον άνθρωπο.

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1973) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man*, Vol. 2, *Some Inorganic and Organometallic Compounds*, Lyon, pp. 126-149
- [2] IARC (1976) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Chemicals to Man*, Vol. 11, *Cadmium, Nickel, Some Epoxides, Miscellaneous Industrial Chemicals and General Considerations on Volatile Anaesthetics*, Lyon, pp. 75-112
- [3] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Suppl. 7, *Overall Evaluations of Carcinogenicity: an Updating of IARC Monographs, Volumes 1 to 42*, Lyon, pp. 264-269
- [4] IARC (1990) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Vol. 49, *Chromium, Nickel and Welding*, Lyon (in press)
- [5] Kanematsu, N., Hara, M. and Kada, T. (1980) *Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds*. *Mutat. Res.*, **77**, 109-116
- [6] Costa, M., Abbracchio, M.P. and Simmons-Hansen, J. (1981) Factors influencing the phagocytosis, neoplastic transformation and cytotoxicity of particulate nickel compounds in tissue culture systems. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **60**, 313-323

ΥΠΟΘΕΙΟΥΧΟ ΝΙΚΕΛΙΟ

CAS No 12035-72-2

EINECS No 2348296

1. Εισαγωγικά σχόλια

Η κοινή βιομηχανική μορφή του υποθειούχου νικελίου (θειούχο νικέλιο [III]) είναι μερικώς διϋλισμένο μετάλλευμα (matte) νικελίου, το οποίο συνήθως περιέχει μικτά θειούχα άλατα νικελίου/χαλκού, θειούχο χαλκό και θειούχο σίδηρο καθώς και μικρές ποσότητες κοβαλτίου, σεληνίου, αρσενικού, χρυσού, λευκοχρύσου, τελουρίου και άλλων στοιχείων. Χρησιμοποιείται σαν πρώτη ύλη στη διύλιση του νικελίου και γενικά δεν διατίθεται εκτός της βιομηχανίας διύλισης (βλέπε τα γενικά εισαγωγικά σχόλια). Δεν έχει υπάρξει αναφορά σε ευαισθητοποίηση στο υποθειούχο νικέλιο. Σε υδατικά μέσα παρουσία οξυγόνου, το υποθειούχο νικέλιο μετατρέπεται αργά σε κρυσταλλικό θειούχο νικέλιο [II] (NiS), υδροξείδιο του νικελίου [Ni(OH)₂] και θειικό νικέλιο. Εξ' αιτίας της ιδιότητάς του αυτής, τείνει να είναι περισσότερο τοξικό απ' ό,τι οι επονομαζόμενες «αδιάλυτες» ενώσεις του νικελίου, για παράδειγμα το θειούχο νικέλιο [III].

Η ταξινόμηση του νικελίου και των ενώσεων του νικελίου είναι επί του παρόντος υπό εξέταση από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων.

Το υποθειούχο νικέλιο εξετάστηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1973 [1], 1976 [2] και 1987 [3] και 1989 [4]. Το 1989, το συμπέρασμα ήταν ότι: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης στον άνθρωπο συδυνασμών οξειδίων και θειούχων ενώσεων (sulphides) του νικελίου οι οποίοι απαντώνται στη βιομηχανία διύλισης του νικελίου. Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης των κρυσταλλικών θειούχων ενώσεων του νικελίου (crystalline nickel sulphides) σε ζώα. Οι ενώσεις του νικελίου είναι καρκινογόνες για τον άνθρωπο (Ομάδα 1)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Επίμυες εκτέθηκαν σε aerosol υποθειούχου νικελίου (καθαρότητα ακαθόριστη) με το 70% των σωματιδίων μικρότερο του 1 μm σε διάμετρο, σε συγκέντρωση 1 mg/m³, για 78-80 εβδομάδες (6 ώρες/ημέρα επί 5 ημέρες/εβδομάδα). Όσα ζώα επιβίωσαν παρέμειναν υπό παρακολούθηση για ακόμα 30 εβδομάδες. Συνολικά, 226 επίμυες (κατά προσέγγιση ίσος αριθμός ατόμων από τα δύο φύλα) εκτέθηκαν σε υποθειούχο νικέλιο· τα μισά ζώα δέχτηκαν επίσης μία ενδοφλέβια ένεση εξαχλωροτετραφθοροβουτανίου (1.5 ml/kg βάρους) για την πρόκληση πνευμονικής εμβολής. Υπήρχαν 241 μάρτυρες. Η έκθεση στο υποθειούχο νικέλιο προκάλεσε σημαντικές τοξικές επιδράσεις και λιγότερο από 5% των εκτεθέντων ζώων επιβίωσαν μέχρι το τέλος της μελέτης, σε σύγκριση με το 31% των μαρτύρων. Εμφανίστηκαν δέκα αδενοκαρκινώματα και 15 αδενώματα του πνεύμονα στα εκτεθέντα ζώα, σε σύγκριση με 1 από κάθε ομάδα μαρτύρων· η διαφορά στη συνδυασμένη συχνότητα εμφάνισης όγκων μεταξύ των εκτεθέντων ζώων και των μαρτύρων ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0.01$). Η πρόκληση πνευμονικής εμβολής δεν επηρέασε τη συχνότητα εμφάνισης των όγκων [5].

Δεν έχουν αναφερθεί πειραματικές μελέτες στις οποίες το υποθειούχο νικέλιο χορηγήθηκε από το στόμα με πρωτόκολλο κατάλληλο για τον έλεγχο της ικανότητας καρκινογένεσης.

Έχουν αναφερθεί όγκοι του πνεύμονα σε επίμυες μετά από επανειλημμένες ενδοτραχειακές ενσταλάξεις υποθειούχου νικελίου (μη καθορισμένης καθαρότητας). Δεκαπέντε εβδομαδιαίες ενέσεις με 0.063, 0.125 ή 0.25 mg είχαν ένα σαφώς δοσολογικά εξαρτώμενο αποτέλεσμα, όπου το 15-30% των ζώων ανέπτυξε καρκινώματα: αναφέρθηκαν μαλπιγιακά καρκινώματα, αδενοκαρκινώματα και αδιαφοροποίητα καρκινώματα. Δεν αναφέρθηκε κανένας όγκος σε 40 επίμυες στους οποίους χορηγήθηκε φυσιολογικός ορρός [6]. Σε πολλές άλλες δημοσιεύσεις έχει αναφερθεί η εμφάνιση όγκων (κυρίως σαρκωμάτων) μετά από ενδοτραχειακές, ενδομυϊκές, ενδονεφρικές και υποδόριες ενέσεις υποθειούχου νικελίου σε επίμυες και μύες. Για παράδειγμα, 9/9 αρσενικοί επίμυες στους οποίους χορηγήθηκε μία μοναδιαία ενδομυϊκή ένεση υποθειούχου νικελίου σε δόση ισοδύναμη με 14 mg νικελίου/επίμυ ανέπτυξαν σαρκώματα· η συχνότητα εμφάνισης όγκων στους μάρτυρες ήταν 0/84 [7]. Μετά από μία μοναδιαία ενδοπεριτοναϊκή ένεση 25 mg, 27/42 δηλυκοί επίμυες ανέπτυξαν περιτοναϊκά σαρκώματα [6].

3. Πληροφορίες για μεταλλαζογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Το υποδειούχο νικέλιο αντέδρασε *in vitro* με το DNA, επάγοντας μετάβαση από τη δεξιόστροφη διπλή έλικα (B-DNA) στο αριστερόστροφο DNA (Z-DNA) [8]. Επώαση *in vitro* του υποδειούχου νικελίου με μικροσωμάτια ήπατος επίμυος, DNA από δύμο αδένα μόσχου και NADPH οδήγησε σε απελευθέρωση Ni[II] και προκάλεσε σχηματισμό ενός τριπλού συμπλέγματος πρωτεΐνης-Ni-DNA [9]. Το υποδειούχο νικέλιο προκάλεσε σημαντική επιδιορθωτική σύνδεση DNA σε κύτταρα εμβρύου Syrian χάμστερ [10]. Έκθεση κυττάρων ωοθήκης από Chinese χάμστερ σε υποδειούχο νικέλιο για 24 ώρες προκάλεσε ρήγματα της αλυσίδας του DNA [11].

Το υποδειούχο νικέλιο προκάλεσε οριακή αύξηση της συχνότητας των ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα, αλλά η επίδραση αυτή δεν έδειξε εξάρτηση από τη δόση [12]. Έκθεση κυττάρων ωοθήκης Chinese χάμστερ σε υποδειούχο νικέλιο οδήγησε σε μορφολογικές μεταβολές οι οποίες έμοιαζαν με τις μεταβολές που επάγονται από τη διβουτυρυλοκυκλική 3',5'-μονοφωσφορική αδενοσίνη [13]. Έκθεση κυττάρων εμβρύου Syrian χάμστερ σε υποδειούχο νικέλιο *in vitro* οδήγησε σε μορφολογική εξαλλαγή [14-19]. Η ένωση επίσης προκάλεσε μορφολογική εξαλλαγή σε κύτταρα ινοβλαστών μυός C3H/10T1/2 και κύτταρα BHK-21 [12,20].

Σε μία μελέτη 3 ομάδων 10 εργατών από τις περιοχές φρύξης, τήξης και ηλεκτρόλυσης στο διϋλιστήριο Falconbridge (Νορβηγία) (η μία ομάδα αποτελείται από συνταξιούχους), αναφέρθηκαν σημαντικές αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης χρωμοσωμικών κενών. Η ομάδα των συνταξιούχων, οι οποίοι είχαν απασχοληθεί επί 25 χρόνια στο διϋλιστήριο, επίσης εμφάνιζε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης χρωμοσωμικών ρηγμάτων. Οι συγγραφείς θεώρησαν ότι τα άτομα αυτά είχαν εκτεθεί, εκτός των άλλων, σε μονοξειδίο του νικελίου, υποδειούχο νικέλιο και δειϊκό νικέλιο [21,22].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Έχουν εκπονηθεί τρεις σειρές μελετών σε εργάτες διϋλιστηρίων νικελίου οι οποίοι ασχολούνται με την άλεση, κονιορτοποίηση και επακόλουδη οξείδωση σε υψηλή θερμοκρασία του Καναδικού μερικώς διϋλισμένου μεταλλεύματος (matte) το οποίο περιείχε κυρίως υποδειούχο νικέλιο και δειούχο χαλκό. Οι μελέτες έγιναν στην Ουαλλία [23-25], τη Νορβηγία [26,27] και

τον Καναδά [28,29]. Σύμφωνα με την πιο πρόσφατη αναφορά από κάθε μία από τη σειρά αυτή των μελετών, οι λόγοι των παρατηρουμένων προς τους αναμενόμενους αριθμούς θανάτων από καρκίνους της ρινός και των ρινικών κοιλοτήτων δείχνουν ότι οι κίνδυνοι ανάπτυξης τέτοιων σπάνιων καρκίνων ήσαν αυξημένοι κατά 240 φορές (56 περιστατικά), 28 φορές (21 περιστατικά) και 70 φορές (18 περιστατικά) [25,27,29]. Οι κίνδυνοι καρκίνου του πνεύμονα για τα ίδια άτομα ήταν 3-5 φορές υψηλότεροι απ' ό,τι αναμενόταν με βάση τα στοιχεία για άνδρες της ίδιας ηλικίας στην Αγγλία και Ουαλία, τη Νορβηγία και την επαρχία του Ontario όπου ήσαν εγκατεστημένα τα Καναδικά διυλιστήρια, αντίστοιχα.

Δεν έχει αναφερθεί καμιά πληροφορία σχετικά με τις συνήθειες καπνίσματος των ανδρών οι οποίοι εργάστηκαν στα ουαλλικά και τα καναδικά διυλιστήρια· όμως η διορθωμένη-ως-προς-την-ηλικία συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα για τους καπνιστές ανάμεσα στους εργατές του νορβηγικού διυλιστηρίου ήταν περίπου 2.5 έως 3 φορές υψηλότερη από εκείνη ενός δείγματος καπνιστών από τον γενικό πληθυσμό της Νορβηγίας που μελετήθηκε κατά την περίοδο 1966-77. Τα πέντε περιστατικά καρκίνου του πνεύμονα που καταγράφηκαν μεταξύ των μη καπνιστών εργατών του νορβηγικού διυλιστηρίου, σε 3645 ανθρωπο-έτη-σε κίνδυνο (person-years-at-risk) κατά τη διάρκεια της ίδιας δεκαετίας, αντιπροσώπευαν μιά αύξηση κατά οκτώ φορές της διορθωμένης-ως-προς-την-ηλικία συχνότητας [27].

Η υψηλή θνησιμότητα από καρκίνο στο ουαλλικό διυλιστήριο θεωρήθηκε ότι συσχετίζεται ειδικότερα με εργασίες που συνεπάγονται έκθεση σε περισσότερη σκόνη καθώς και με τη φρύξη μερικώς διυλισμένου μεταλλεύματος (matte) νικελίου [24], αλλά μεταγενέστερες αναλύσεις εμπλέκουν επίσης τους χώρους παραγωγής θειϊκού χαλκού [25]. Στα καναδικά διυλιστήρια, δεν βρέθηκε αύξηση του αριθμού των καρκίνων των αναπνευστικών οργάνων σε ομάδες που δεν είχαν δουλέψει στα τμήματα εκχύλισης, ασβεστοποίησης, ή σύντηξης [29]. Η αύξηση της θνησιμότητας από καρκίνο της ρινός και του πνεύμονα στα ουαλλικά και τα καναδικά διυλιστήρια ήταν μεγαλύτερη όσο αυξάνετο η διάρκεια της απασχόλησης σε χώρους οι οποίοι ενοχοποιούνται για αυτήν. Στη Νορβηγική μελέτη, ένα σχετικά μεγάλο ποσοστό των ανδρών είχαν εργαστεί σε περισσότερα του ενός τμήματα του εργοστασίου, και η ταξινόμηση των ανδρών-σε-κίνδυνο κατά κατηγορίες εργασίας πριν την εμφάνιση του καρκίνου έδειξε σημαντική αύξηση της συχνότητας εμφάνισης καρκίνων της ρινός και του πνεύμονα σε άνδρες που είχαν κυρίως απασχοληθεί σε εργασίες φρύξης και εκκαμίνευσης [παρατηρούμενη/αναμενόμενη (Π/Α) = 8/0.2 και 19/5.3, αντίστοιχα], ηλεκτρόλυσης [Π/Α =

8/0.3 και 40/7.3] και άλλες συγκεκριμένες εργασίες [Π/Α = 2/0.1 και 12/3.1] [27].

Τέσσερις καρκίνοι του λάρυγγα παρατηρήθηκαν (αναμένοντο 0.6) σε Νορβηγούς εργάτες που ανήκαν στην κατηγορία εκείνων οι οποίοι είχαν κύρια απασχοληθεί στη φρύξη και εκκαμίνευση [27], και τέσσερις καρκίνοι του λάρυγγα (ανεμένετο 1) αναφέρθηκαν μεταξύ μεταλλορύχων οι οποίοι είχαν δουλέψει για έξι μήνες τουλάχιστον στο Sadbury (Ontario) σε διαδικασίες εξόρυξης, άλεσης και εκκαμίνευσης του νικελίου [30]. Στην τελευταία μελέτη δεν παρατηρήθηκαν ρινοκοιλιακοί καρκίνοι και η μικρή αύξηση της θνησιμότητας από καρκίνο του πνεύμονα [Π/Α = 46/37.5] δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Οι εργασίες σ' αυτό το τμήμα έληξαν με τη παραγωγή μερικώς διυλισμένου μεταλλεύματος (matte) υποθειούχου νικελίου - χαλκού· επομένως, οι εργάτες εκεί δεν ασχολούντο με την επακόλουθη φρύξη του μεταλλεύματος.

Σε μία μελέτη 720 εργατών που εκτέθηκαν επί τουλάχιστον ένα χρόνο απασχόλησης σε «μερικώς οξειδωμένες ενώσεις του θείου» σε ένα υδρομεταλλουργικό διυλιστήριο νικελίου στο Fort Saskatchewan στην Alberta του Καναδά δεν βρέθηκε κανένας καρκίνος της αναπνευστικής οδού [31]. Η θνησιμότητα από καρκίνους σε άλλα μέρη του σώματος ήταν επίσης αμελητέα σ' αυτή τη μελέτη η οποία βασίστηκε σε περίπου 9000 άνθρωπο-έτη-σεκίνδυνο (man-years-at-risk).

Μεταξύ ανδρών οι οποίοι είχαν εργαστεί στα τμήματα αθροιστικής, εκκαμίνευσης και χύσης ενός διυλιστηρίου νικελίου στη West Virginia, ΗΠΑ, όπου γίνετο επεξεργασία μερικώς διυλισμένου μεταλλεύματος νικελίου που επροέρχεται από χυτήρια στο Οντάριο καταγράφηκαν δύο θάνατοι από ρινοκοιλιακούς καρκίνους· με βάση την τοπικά διορθωμένη θνησιμότητα λευκών αρρένων στις ΗΠΑ, ο αναμενόμενος αριθμός ήταν 0.08 [32]. Αντίθετα, σε μελέτες εργατών διύλισης μεταλλευμάτων λατερίτη, οι οποίες χαρακτηρίζονται από πλήρη ή σχεδόν πλήρη απουσία έκθεσης σε υποθειούχο νικέλιο, δεν βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του πνεύμονα ή ρινοκοιλιακού καρκίνου [33,34].

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Μόνο μία μελέτη με εισπνοή με χρήση πρωτοκόλλου κατάλληλου για τον έλεγχο της ικανότητας καρκινογένεσης έχει αναφερθεί για το υποθειούχο νικέλιο. Αυτή έδειξε σημαντική πρόκληση καρκινωμάτων του πνεύμονα και

αδενωμάτων σε επίμυες. Όταν χορηγηθεί μέσω άλλων οδών (ενδοτραχειακή, ενδοπεριτοναϊκή, ενδορινική, ενδομυϊκή, υποδόρια) σε επίμυες και μύες, το υποδειούχο νικέλιο παράγει κακοήδεις όγκους στη θέση χορήγησης.

Το υποδειούχο νικέλιο αντιδρά *in vitro* με το DNA, επάγει ρήγματα της αλυσίδας και επιδιορθωτική σύνθεση DNA σε κύτταρα θηλαστικών και οριακές αυξήσεις στη συχνότητα των ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων σε ανδρώπινα λεμφοκύτταρα. Επάγει κυτταρική εξαλλαγή. Η έκθεση στο υποδειούχο νικέλιο πιθανά συνεισέφερε ουσιαστικά στις μεγάλες αυξήσεις ρινικών καρκίνων και καρκίνων του πνεύμονα σε εργάτες διύλιση νικελίου που έχουν καταγραφεί σε διάφορες επιδημιολογικές μελέτες. Ταυτόχρονη έκθεση σε άλλες ενώσεις του νικελίου μπορεί επίσης να ενοχοποιηθεί σε κάποιο βαθμό.

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1973) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man*, Vol. 2, *Some Inorganic and Organometallic Compounds*, Lyon, pp. 126-149
- [2] IARC (1976) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man*, Vol. 11, *Cadmium, Nickel, some Epoxides, Miscellaneous Industrial Chemicals and General Considerations on Volatile Anaesthetics*, Lyon, pp. 75-112
- [3] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Suppl. 7, *Overall Evaluations of Carcinogenicity: an Updating of IARC Monographs, Volumes 1 to 42*, Lyon, pp. 264-269
- [4] IARC (1990) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Vol. 49, *Chromium, Nickel and Welding*, Lyon (in press)
- [5] Ottolenghi, A.D., Haseman, J.K., Payne, W.W., Falk, H.L. and MacFarland, H.N. (1974) Inhalation studies of nickel sulphide in pulmonary carcinogenesis of rats. *J. Natl Cancer Inst.*, **54**, 1165-1172
- [6] Pott, F., Ziem, U., Reiffer, F.J., Huth, F., Ernst, H. and Mohr, U. (1987) Carcinogenicity studies on fibres, metal compounds and some other dusts in rats. *Exp. Pathol.*, **32**, 129-152
- [7] Sunderman, F.W., Jr (1984) Carcinogenicity of nickel compounds in animals. In: Sunderman, F.W., Jr, ed., *Nickel in the Human Environment* (IARC Scientific Publications No. 53; CEC-EUR 9163), Lyon, IARC, pp. 127-142
- [8] Bourtayre, P., Pizzorni, L., Liquier, J., Taboury, J., Tailandier, E. and Labarre, J.F. (1984) Z-form induction in DNA by carcinogenic nickel compounds: an optical specd-

- troscopy study. In: Sunderman, F.W., Jr, ed., *Nickel in the Human Environment* (IARC Scientific Publications No. 53; CEC-EUR 9163), Lyon, IARC, pp. 227-234
- [9] Lee, J.E., Ciccarelli, R.B. and Jennette, K.W. (1982) Solubilization of the carcinogen nickel subsulphide and its interaction with deoxyribonucleic acid and protein. *Biochemistry*, **21**, 771-778
- [10] Robison, S.H., Cantoni, O., Heck, J.D. and Costa, M. (1983) Soluble and insoluble nickel compounds induce DNA repair synthesis in cultured mammalian cells. *Cancer Lett.*, **17**, 273-279
- [11] Robison, S.H., Cantoni, O. and Costa, M. (1982) Strand breakage and decreased molecular weight of DNA induced by specific metal compounds. *Carcinogenesis*, **3**, 657-662
- [12] Saxholm, H.J.K., Reith, A. and Brogger, A. (1981) Oncogenic transformation and cell lysis in C3H/10T 1/2 cells and increased sister chromatid exchange in human lymphocytes by nickel subsulphide. *Cancer Res.*, **41**, 4136-4139
- [13] Costa, M. (1978) Alteration in morphology of Chinese hamster ovary cells by nickel subsulphide and divutyryl cAPM. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **44**, 55-566
- [14] Costa, M., Nye, J.S., Sunderman, F.W., Jr, Allpass, P.R. and Gondos, B. (1979) Induction of sarcomas in nude mice by implantation of Syrian hamster fetal cells exposed in vitro to nickel subsulphide. *Cancer Res.*, **39**, 3591-3597
- [15] DiPaolo, J.A. and Casto, B.C. (1979) Quantitative studies of in vitro morphological transformation of Syrian hamster cells by inorganic metal salts. *Cancer Res.*, **39**, 1008-1013
- [16] Costa, M. and Mollenhauer, H.H. (1980) Carcinogenic activity of particulate nickel compounds is proportional to their cellular uptake. *Science*, **209**, 515-517
- [17] Costa, M. and Mollenhauer, H. (1980) Phagocytosis of nickel subsulfide particles during the early stages of neoplastic transformation in tissue culture. *Cancer Res.*, **40**, 2688-2694
- [18] Costa, M., Abbracchio, M.P. and Simmons-Hansen, J. (1981) Factors influencing the phagocytosis, neoplastic transformation and cytotoxicity of particulate nickel compounds in tissue culture systems. *Toxicol. appl. Pharmacol.*, **60**, 313-323
- [19] Costa, M., Simmons-Hansen, J., Bedrossian, C.W.M., Bonura, J. and Caprioli R.M. (1981) Phagocytosis, cellular distribution, and carcinogenic activity of particulate nickel compounds in tissue culture. *Cancer Res.*, **41**, 2868-2876
- [20] Hansen, K. and Stern, R.M. (1983) In vitro toxicity and transformation potency of nickel compounds. *Environ. Health Perspect.*, **51**, 223-226
- [21] Waksvik, H. and Boysen, M. (1982) Cytogenetic analysis of lymphocytes from workers in a nickel refinery. *Mutat. Res.*, **103**, 185-190

- [22] Waksvik, H., Boysen, M. and Hogetveit, A.C. (1984) Increased incidence of chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes of retired nickel workers. *Carcinogenesis*, **5**, 1525-1527
- [23] Doll, R. (1958) Cancer of the lung and nose in nickel workers. *Br. J. Ind. Med.*, **15**, 217-223
- [24] Morgan, J.G. (1958) Some observations on the incidence of respiratory cancer in nickel workers. *Br. J. Ind. Med.*, **15**, 224-234
- [25] Peto, J., Cuckle, H., Doll, R., Hermon, C. and Morgan, L.G. (1984) Respiratory cancer mortality of Welsh nickel refinery workers. In: Sunderman, F.W., Jr, ed., *Nickel in the Human Environment* (IARC Scientific Publications No. 53; CEC-EUR 9163), Lyon, IARC, pp.37-46
- [26] Pedersen, E., Hogetveit, A.C. and Andersen, A. (1973) Cancer of respiratory organs among workers at a nickel refinery in Norway. *Int. J. Cancer*, **12**, 32-41
- [27] Magnus, K., Andersen, A. and Hogetveit, A.C. (1982) Cancer of respiratory organs among workers at a nickel refinery in Norway. *Int. J. Cancer*, **30**, 681-685
- [28] Chovil, A., Sutherland, R.B. and Halliday M. (1981) Respiratory cancer in a cohort of nickel sinter plant workers. *Br. J. Ind. Med.*, **38**, 327-333
- [29] Roberts, R.S., Julian, J.A., Muir, D.C.F. and Shannon, H.S. (1984) Cancer mortality associated with the high-temperature oxidation of nickel subsulfide. In: Sunderman, F.W., Jr, ed., *Nickel in the Human Environment* (IARC Scientific Publications No. 53; CEC-EUR 9163), Lyon, IARC, pp.23-35
- [30] Shannon, H.S., Julian, J.A. and Roberts, R.S. (1984) A mortality study of 11500 nickel workers. *J. Natl. Cancer Inst.*, **73**, 1251-1258
- [31] Egedahl, R. and Rice, E. (1984) Cancer incidence at a hydrometallurgical nickel refinery. In: Sunderman, F.W., Jr, ed., *Nickel in the Human Environment* (IARC Scientific Publications No.53; CEC-EUR 9163), Lyon, IARC, pp. 47-55
- [32] Enterline, P.E. and Marsh, G.M. (1982) Mortality among workers in a nickel refinery and alloy manufacturing plant in West Virginia. *J. Natl Cancer Inst.*, **68**, 925-933
- [33] Goldberg, M., Goldberg, P., Leclerc, A., Chastang, J.F., Fuhrer, R., Brodeur, J.M., Segnan, N., Floch, J.J. and Michel, G. (1987) Epidemiology of respiratory cancers related to nickel mining and refining in New Caledonia (1978-1984). *Int. J. Cancer*, **40**, 300-304
- [34] Goldberg, M., Goldberg, P., Leclerc, A., Chastang, J.F., Marne, M.J., Gueziec, J., Lavigne, F., Dubourdieu, D. and Huerre, M. (1990) A seven-year survey of respiratory cancers among nickel workers in New Caledonia (1978-1984). In: Nieboer, E. and Aitio, A., eds, *Advances in Environmental Science and Technology, Nickel and Human Health. Current Perspectives*. New York, John Wiley and Sons (in press)

ΘΕΙΙΚΟ ΝΙΚΕΛΙΟ
CAS No 7786-81-4 (άνυδρο)
EINECS No 2321049

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το θειϊκό νικέλιο (θειϊκό δισθενές νικέλιο), άνυδρο, περιγράφεται σαν ένα κίτρινο κρυσταλλικό στερεό. Αν παρασκευαστεί από υδατικό διάλυμα μπορεί να διαχωριστεί σαν ένας πράσινος κρυσταλλικός επταϋδρίτης κάτω από τους 32°C (CAS No. 10101-98-1) ή σαν ένας γαλαζο-πράσινος εξαϋδρίτης σε υψηλότερες θερμοκρασίες (CAS No. 10101-97-0). Δυστυχώς στη βιβλιογραφία συνήθως δίνονται γενικά ονόματα και δεν καθορίζεται η ακριβής μορφή στην οποία αναφέρονται. Όπως αναφέρθηκε στις γενικές εισαγωγικές παρατηρήσεις, το γεγονός αυτό μπορεί να είναι σημαντικό, ιδιαίτερα στο βιομηχανικό πλαίσιο. Κατά την εκκαμίνευση του νικελίου, το θειϊκό νικέλιο μπορεί να σχηματιστεί κατά τη διάρκεια οξειδωτικών διαδικασιών εκκαμίνευσης οι οποίες λαμβάνουν χώρα σε θερμοκρασίες μέχρι και 1000°C ή μπορεί να εμφανιστεί σε διαδικασίες εκχύλισης (leaching) όπου αναμένονται οι ένυδρες μορφές. Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την φυσικοχημική κατάσταση του άνυδρου θειϊκού νικελίου το οποίο σχηματίζεται σε υψηλές θερμοκρασίες και, ειδικότερα, σχετικά με τη διαλυτότητά του στο νερό. Αυτή, κατ' αναλογία με τη σύνδετη φυσικοχημεία άλλων θειϊκών αλάτων των μετάλλων, θα μπορούσε να είναι αρκετά διαφορετική από εκείνη των εύκολα διαλυτών, ένυδρων ενώσεων (βλέπε [1], σελ. 588-589).

Το θειϊκό νικέλιο χρησιμοποιείται σαν ενδιάμεσο για την εναπόθεση του ανθρακικού νικελίου σε καταλυτικά υποστρώματα, στην ηλεκτροεπιμετάλλωση και σαν το κύριο ενδιάμεσο για τη παρασκευή των οργανικών αλάτων του νικελίου.

Η ταξινόμηση του νικελίου και των ενώσεων του νικελίου είναι επί του παρόντος υπό εξέταση από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων.

Το θειϊκό νικέλιο εξετάστηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1973 [2], 1976 [3], 1987 [4] και 1989 [5]. Το 1989 το συμπέρασμα ήταν ότι: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του θειϊκού νικελίου στον άνθρωπο. Υπάρχει περιορισμένη μαρτυρία για

την ικανότητα καρκινογένεσης των αλάτων του νικελίου σε ζώα. Οι ενώσεις το νικελίου είναι καρκινογόνες για τον άνθρωπο (Ομάδα 1)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Δεν έχουν αναφερθεί πειραματικές μελέτες στις οποίες το δειϊκό νικέλιο χορηγήθηκε με εισπνοή με πρωτόκολλο κατάλληλο για τον έλεγχο της ικανότητας καρκινογένεσης.

Σε ομάδες 25 επίμυων κάθε φύλου χορηγήθηκε τροφή που περιείχε εξάυδρο δειϊκό νικέλιο σε συγκεντρώσεις 0, 100, 1000 και 2500 ppm νικέλιο για 2 χρόνια. Η επιβίωση ήταν χαμηλή τόσο μεταξύ των μαρτύρων όσο και μεταξύ των εκτεθέντων ζώων. Μόνο 25 θηλυκοί και 19 αρσενικοί επίμυες και από τις δύο ομάδες επιβίωσαν και για τους 24 μήνες. Δεν βρέθηκε αύξηση των όγκων στα εκτεθέντα ζώα σε σχέση με τους μάρτυρες. Σε ομάδες 3 αρσενικών και 3 θηλυκών σκύλων χορηγήθηκαν τα ίδια όπως και παραπάνω επίπεδα εξάυδρου δειϊκού νικελίου στην τροφή για 24 μήνες. Όλα τα ζώα επιβίωσαν και για τους 24 μήνες της χορήγησης· κατά τη νεκροψία δεν βρέθηκε όγκος σε κανένα ιστό [6].

Σε μία ομάδα 30 θηλυκών επίμυων στους οποίους χορηγήθηκαν 50 ενδοπεριτοναϊκές δόσεις επτάυδρου δειϊκού νικελίου (κάθε δόση αντιστοιχούσε σε 1 mg νικέλιο) αναφέρθηκαν έξι κοιλιακοί όγκοι. Βρέθηκε ένας όγκος μεταξύ 67 μαρτύρων [7,8]. Δύο μελέτες ενδομυϊκής ένεσης δειϊκού νικελίου σε επίμυες έδωσαν αρνητικά αποτελέσματα [9,10]. Σε μία, 32 επίμυες (μη καθορισμένου φύλου) δέχθηκαν εμφυτεύματα σκόνης εξάυδρου δειϊκού νικελίου της τάξης των 5 mg σε κάθε μηριαίο μυ [9]. Στην άλλη, ομάδα 20 αρσενικών επίμυων δέχθηκε 15 ενέσεις (κατά διαστήματα 2 ημερών) 20 ml διαλύματος δειϊκού νικελίου 0.2 M (δηλ., 0.24 mg νικέλιο)· παρόμοιες ενέσεις υποδειούχου νικελίου, σαν δειϊκού μάρτυρα, προκάλεσαν τοπικούς όγκους σε 16/20 επίμυες [10].

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Το δειϊκό νικέλιο (NiSO_4) αντέδρασε *in vitro* με το DNA, προκαλώντας μετάβαση από τη δεξιόστροφη διπλή έλικα (B-DNA) στο αριστερόστροφο DNA (Z-DNA) [11]. Προκάλεσε ασθενή απόκριση μετατροπής γονιδίου στη γενετική δέση *trp* αλλά όχι στη δέση *ilv* στον *Saccharomyces cerevisiae* [21].

Το δειϊκό νικέλιο προκάλεσε φυλοσύνδετες υπολειπόμενες θνησιγόνες μεταλλάξεις στην *Drosophila melanogaster*, ενώ σε μία δοκιμασία απώλειας φυλετικών χρωμοσωμάτων δεν εξήχθησαν σαφή συμπεράσματα [13].

Το δειϊκό νικέλιο προκάλεσε χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε κύτταρα Syrian χάμστερ και σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα [14], και σημαντικές αυξήσεις στη συχνότητα ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων σε κύτταρα ωοθήκης από Chinese χάμστερ (CHO) [15], κύτταρα εμβρύου Syrian χάμστερ [14] και ανθρώπινα περιφερικά λεμφοκύτταρα [14,16,17]. ωστόσο, υπήρξε μόνο οριακή επίδραση σε μία κυτταρική σειρά μακροφάγων μυός P388 D1 [17]. Το δειϊκό νικέλιο δεν προκάλεσε μεταλλάξεις σε κύτταρα εμβρύου Syrian χάμστερ, αλλά παρατηρήθηκε συνέργια στην μεταλλαξογένεση (ανθεκτικότητα στην ουαθαϊνη) μεταξύ του NiSO_4 και του βενζο[α]πυρενίου [18].

Το δειϊκό νικέλιο προκάλεσε μορφολογικό μετασχηματισμό κυττάρων εμβρύου Syrian χάμστερ [19], και επαύξησε το μετασχηματισμό των ιδίων κυττάρων από τον αδενοϊό πιθήκου SA7 [20]. *In vivo* δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές χρωμοσωμικές βλάβες σε κύτταρα μυελού των οστών ή σπερματογόνια επίμυων στους οποίους χορηγήθηκε NiSO_4 ενδοπεριτοναϊκά [21].

Σε μία μελέτη 3 ομάδων 10 εργατών από περιοχές φρύξης, εκκαμίνευσης και ηλεκτρόλυσης του διϋλιστηρίου Falconbridge (Νορβηγία) (η μία ομάδα αποτελείται από συνταξιούχους), αναφέρθηκαν σημαντικές αυξήσεις στη συχνότητα των χρωμοσωμικών κενών. Η ομάδα των συνταξιούχων, οι οποίοι είχαν δουλέψει για 25 χρόνια στο διϋλιστήριο, επίσης εμφάνιζε αυξημένη συχνότητα χρωμοσωμικών ρηγμάτων. Οι συγγραφείς θεώρησαν ότι τα άτομα αυτά είχαν εκτεθεί, εκτός των άλλων, σε μονοξειδίου του νικελίου, υποθειούχο νικέλιο και δειϊκό νικέλιο [22,23].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Σημαντικά αυξημένες επιπτώσεις καρκίνων της ρινός και του πνεύμονα [παρατηρούμενη/αναμενόμενη (Π/Α) = 8/0.3 και 40/7.3, αντίστοιχα] βρέθηκαν μεταξύ ανδρών οι οποίοι είχαν εργαστεί κυρίως στο τμήμα ηλεκτρόλυσης ενός νορβηγικού διϋλιστηρίου [24], όπου πολύ πιθανά είχαν εκτεθεί σε διάφορες ενώσεις νικελίου, συμπεριλαμβανομένων και του δειϊκού νικελίου και του μονοξειδίου του νικελίου [25]. Στην ίδια μελέτη, σημαντικά αυξημένοι σχετικοί κίνδυνοι καρκίνων στις ίδιες ανατομικές θέσεις βρέθηκαν επίσης για άνδρες των οποίων η κύρια απασχόληση αφορούσε άλλες κατηγορίες

εργασίας, συμπεριλαμβανομένης της φρύξης και εκκαμίνευσης μιάς ακάθαρτης πρώτης ύλης μικτών θειούχων αλάτων νικελίου-χαλκού. Σημειώθηκε ότι ένα σχετικά μεγάλο μέρος των ανδρών οι οποίοι μελετήθηκαν είχαν απασχοληθεί σε περισσότερα του ενός τμήματα του εργοστασίου [26].

Η απασχόληση στα υπόστεγα θειϊκού χαλκού στο διϋλιστήριο του Clydach στην Ουαλλία (UK), όπου ο χαλκός διαχωρίζεται από το νικέλιο, είναι μιά από τις τέσσερις ασχολίες οι οποίες δείχνουν στατιστικά σημαντικό συσχετισμό με την αυξημένη θνησιμότητα από ρινικό καρκίνο και καρκίνο του πνεύμονα η οποία έχει παρατηρηθεί σ' αυτό το εργοστάσιο [27]. Μιά άλλη αναφορά περιέγραψε τη θνησιμότητα ανδρών οι οποίοι είχαν εκτεθεί σε διαλυτά άλατα του νικελίου, συμπεριλαμβανομένου του θειϊκού νικελίου, στο τμήμα χημικών προϊόντων του ίδιου διϋλιστηρίου [28]. Παρατηρήθηκαν 13 θάνατοι από καρκίνο του πνεύμονα, σε σύγκριση με 9.92 οι οποίοι αναμένοντο με βάση την θνησιμότητα για την Αγγλία και την Ουαλλία, και 7.54 οι οποίοι αναμένοντο μετά από προσαρμογή των εθνικών τιμών προς τα τοπικά δεδομένα. Ακόμα και η φαινομενικά υψηλότερη (72%) θνησιμότητα από καρκίνο του πνεύμονα η οποία υποδηλώθηκε μετά την τοπική διόρθωση των εθνικών στοιχείων θα μπορούσε να είχε προκύψει τυχαία (το p προσεγγίζει το 0.07) και οι άνθρωποι τους οποίους αφορά πιθανά είχαν εκτεθεί σε μιά ποικιλία πρώτων υλών εκτός του θειϊκού νικελίου, συμπεριλαμβανομένων του οξειδίου του νικελίου και ενώσεων του κοβαλτίου. Δεν υπήρχαν πληροφορίες για το κάπνισμα σ' αυτή τη μελέτη.

Σε μιά μελέτη εργατών οι οποίοι απασχολήθηκαν σε ένα αγγλικό εργοστάσιο ηλεκτροεπιμετάλλωσης (δεν αναφέρεται το άλας που χρησιμοποιείτο) και οι οποίοι δεν είχαν εκτεθεί σε χρώμιο, υπήρξαν 4 θάνατοι από καρκίνο του στομάχου μεταξύ των ανδρών οι οποίοι είχαν απασχοληθεί για τουλάχιστον ένα χρόνο. Αυτό συνιστούσε στατιστικά σημαντική αύξηση σε σχέση με 0.8 τέτοιους θανάτους που αναμένοντο βάσει της θνησιμότητας όλων των αρρένων στην Αγγλία και την Ουαλλία, διορθωμένης ως προς την περιοχή και την κοινωνική τάξη [29].

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Δεν υπάρχει επαρκής μελέτη σε ζώα με εισπνοή κατάλληλη για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης του θειϊκού νικελίου.

Σε μιά μακράς διάρκειας μελέτη, η κατάποση θειϊκού νικελίου από επίμυες

και σκύλους δεν προκάλεσε όγκους. Δύο μελέτες ενδομυϊκής ένεσης θειϊκού νικελίου σε επίμυες επίσης έδωσε αρνητικά αποτελέσματα. Σε μία μελέτη ενδοπεριτοναϊκής ένεσης σε επίμυες, αναφέρθηκε χαμηλή συχνότητα εμφάνισης όγκων.

Το θειϊκό νικέλιο αντιδρά *in vitro* με το DNA, επάγει μεταλλάξεις στη *Drosophila melanogaster*, χρωμοσωμικές ανωμαλίες και ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων σε κύτταρα δηλαστικών καθώς και κυτταρική εξαλλαγή. Δεν προκάλεσε χρωμοσωμικές βλάβες σε επίμυες.

Περιορισμένα επιδημιολογικά στοιχεία υποδηλώνουν συσχετισμό μεταξύ της έκθεσης στο θειϊκό νικέλιο και τον ανθρωπίνο καρκίνο. Είναι πιθανόν ότι ταυτόχρονη έκθεση σε άλλες ενώσεις του νικελίου συνεισέφερε στον κίνδυνο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Εφόσον πιθανά υπάρχει σημαντική ανθρωπίνη έκθεση σ' αυτή την ένωση, απαιτούνται μακράς διάρκειας μελέτες με εισπνοή της άνυδρης μορφής του θειϊκού νικελίου με κατάλληλο πρωτόκολλο.

Βιβλιογραφία

- [1] Thorne, P.C.L. and Roberts, E.R. (1948) *Fritz Ephraim's Inorganic Chemistry*. 5th ed., London, Gurney and Jackson, pp. 206-215, 541
- [2] IARC (1973) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man*, Vol. 2, *Some Inorganic and Organometallic Compounds*, Lyon, pp. 126-149
- [3] IARC (1976) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man*, Vol. 11, *Cadmium, Nickel, Some Epoxides, Miscellaneous Industrial Chemicals and General Considerations on Volatile Anaesthetics*, Lyon, pp. 75-112
- [4] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Suppl. 7, *Overall Evaluations of Carcinogenicity: an Updating of IARC Monographs, Volumes 1 to 42*, Lyon, pp. 264-269
- [5] IARC (1990) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Vol. 49, *Chromium, Nickel and Welding*, Lyon (in press)
- [6] Ambrose, A.M., Larson, P.S., Borzelleca, J.F. and Hennigar, G.R. (1976) Long-term toxicologic assessment of nickel in rats and dogs. *Food Sci. Technol.*, **13**, 181-185

- [7] Pott, F., Rippe, M., Roller, M., Rosenbrich, H. and Huth, F. (1990) Carcinogenicity studies on nickel compounds and nickel alloys after intraperitoneal injection in rats. In: Nieboer, E. and Aitio, A. eds, *Advances in Environmental Science and Technology, Nickel and Human Health, Current Perspectives*, New York, John Wiley and Sons (in press)
- [8] Pott, F., Rippe, R.M., Roller, M., Csicsaky, M., Rosenbruch, M. and Huth, F. (1990) Tumours in the abdominal cavity of rats after intraperitoneal injection of nickel compounds. In: *Proceedings of the International Conference on Heavy Metals in the Environment*, Geneva, WHO (in press)
- [9] Gilman, J.P.W. (1962) Metal carcinogenesis. II. A study on the carcinogenic activity of cobalt, copper, iron and nickel compounds. *Cancer Res.*, **22**, 158-162
- [10] Kasprzak, K.S., Gabryel, P. and Jarczewska, K. (1983) Carcinogenicity of nickel (II) hydroxides and nickel (II) sulphate in Wistar rats and its relation to the *in vitro* dissolution rates. *Carcinogenesis*, **4**, 275-279
- [11] Bourtayre, P., Pizzorni, L., Liquier, J., Taboury, J., Tailandier, E. and Labarre, J.F. (1984) Z-form induction in DNA by carcinogenic nickel compounds: an optical spectroscopy study. In: Sunderman F.W., Jr. ed., *Nickel in the Human Environment* (IARC Scientific Publications No. 53; CEC-EUR 9163), Lyon, IARC, pp. 227-234
- [12] Singh, I. (1984) Induction of gene conversion and reverse mutation by manganese sulphate and nickel sulphate in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat. Res.*, **137**, 47-49
- [13] Rodriguez-Arnaiz, R. and Ramos, P. (1986) Mutagenicity of nickel sulphate in *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.*, **170**, 115-117
- [14] Larramendy, M.L., Popescu, N.C. and DiPaolo, J.A. (1981) Induction by inorganic metal salts of sister chromatid exchanges and chromosome aberrations in human and Syrian hamster cell strains. *Environ. Mutagenesis*, **3**, 597-606
- [15] Ohno, H., Hanaoka, F. and Yamada, M. (1982) Inducibility of SCE by heavy metal ions. *Mutat. Res.*, **104**, 141-145
- [16] Wulf, H.C. (1980) SCE in human lymphocytes exposed to nickel and lead. *Dan. med. Bull.*, **27**, 40-42
- [17] Anderson, O. (1983) Effects of coal combustion products and metal compounds on sister chromatid exchange in a macrophage-like cell line. *Environ. Health Perspect.*, **47**, 239-253
- [18] Rivedal, E. and Sanner, T. (1980) Synergistic effects on morphological transformation of hamster embryo cells by nickel sulphate and benzo[a]pyrene. *Cancer Lett.*, **8**, 203-208
- [19] DiPaolo, J.A. and Casto, B.C. (1979) Quantitative studies of *in vitro* morphological transformation of Syrian hamster cells by inorganic metal salts. *Cancer Res.*, **39**, 1008-1013

- [20] 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
- [21] Mathur, A.K., Dikshith, S.S., Lal, M.M. and Tandon, S.K. (1978) Distribution of nickel and cytogenetic changes in poisoned rats. *Toxicology*, **10**, 105-113
- [22] Waksvik, H., Boysen, M. (1982) Cytogenetic analysis of lymphocytes from workers in a nickel refinery. *Mutat. Res.*, **103**, 185-190
- [23] Waksvik, H., Boysen, M. and Hogetveit, A.C. (1984) Increased incidence of chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes of retired nickel workers. *Carcinogenesis*, **5**, 1525-1527
- [24] Magnus, K., Andersen, A. and Hogetveit, A.C. (1982) Cancer of respiratory organs among workers at a nickel refinery in Norway. *Int. J. Cancer*, **30**, 681-685
- [25] Doll, R. (1984) Nickel exposure: a human health hazard. In: Sunderman, F.W., Jr, ed., *Nickel in the Human Environment* (IARC Scientific Publications No. 53; CEC-EUR 9163), Lyon, IARC, pp. 3-21
- [26] Pedersen, E., Hogetveit, A.C. and Anderson, A. (1973) Cancer of respiratory organs among workers at a nickel refinery in Norway. *Int. J. Cancer*, **12**, 32-41
- [27] Peto, J., Cuckle, H., Doll, R., Hermon, C. and Morgan, L.G. (1984) Respiratory cancer mortality of Welsh nickel refinery workers. In: Sunderman, F.W., Jr, ed., *Nickel in the Human Environment* (IARC Scientific Publications No. 53; CEC-EUR 9163), Lyon, IARC, pp. 37-46
- [28] Cuckle, H., Doll, R. and Morgan, L.G. (1980) Mortality study of men working with soluble nickel compounds. In: Brown, S.S. and Sunderman, F.W. Jr, eds, *Nickel Toxicology. Proceedings of the 2nd International Conference, Swansea, 1980*, London, Academic Press, pp.11-14
- [29] Burges, D.C.L. (1980) Mortality study of nickel platers. In: Brown, S.S. and Sunderman F.W., Jr, eds, *Nickel Toxicology. Proceedings of the 2nd International Conference, Swansea, 1980*, London, Academic Press, pp. 15-18

ΘΕΙΟΥΧΟ ΝΙΚΕΛΙΟ [II]

CAS No 16812-54-7

EINECS No 24084412

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το θειούχο νικέλιο [II] (μιλερίτης) διατίθεται σε άμορφη και σε κρυσταλλική μορφή. Η άμορφη μορφή παράγεται με κατακρίμνηση από σχεδόν ουδέτερα διαλύματα αλάτων του νικελίου με υδροθείο ή άλλες υδατοδιαλυτές θειούχες ενώσεις. Παράγεται επίσης σαν ενδιάμεσο κατά τη διύλιση του νικελίου. Αυτό το ακάθαρτο θειούχο νικέλιο [II] πωλείται διεθνώς σαν πρώτη ύλη των διύλιστηρίων νικελίου. Η κρυσταλλική μορφή του θειούχου νικελίου [II] (με εξαίρεση εκείνη που εμφανίζεται σε πολύ μικρές ποσότητες σε μεταλλεύματα νικελίου) δεν έχει εμπορική αξία. Οι βιολογικές δραστηριότητες των δύο μορφών διαφέρουν κάπως (βλέπε Γενική Εισαγωγή).

Η ταξινόμηση του νικελίου και των ενώσεων του νικελίου είναι επί του παρόντος υπό εξέταση από την επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων.

Το θειούχο νικέλιο (II) μελετήθηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1973 [1], 1976 [2], 1987 [3] και 1989 [4]. Το 1989 το συμπέρασμα ήταν ότι: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης στον άνθρωπο συνδυασμών οξειδίων και θειούχων ενώσεων (sulphides) του νικελίου οι οποίοι απαντώνται στη βιομηχανία διύλισης νικελίου. Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης των κρυσταλλικών θειούχων ενώσεων του νικελίου (crystalline nickel sulphides) σε ζώα. Δεν υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του άμορφου θειούχου νικελίου σε ζώα. Οι ενώσεις του νικελίου είναι καρκινογόνες για τον άνθρωπο (Ομάδα 1)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Δεν έχουν δημοσιευθεί μελέτες εισπνοής μακράς διάρκειας ούτε μελέτες χορήγησης από το στόμα θειούχου νικελίου [II] με πρωτόκολλα κατάλληλα για έλεγχο της ικανότητας καρκινογένεσης.

Ενέσεις θειούχου νικελίου [II] προκάλεσαν τοπικά σαρκώματα σε επίμυες [5]. Σε αρσενικούς επίμυες χορηγήθηκε μία μοναδική ενδομυϊκή ένεση θειούχου νικελίου [II], ισοδύναμη με 14 mg νικελίου/επίμυ. Η κρυσταλλική μορφή προκάλεσε όγκους σε 14/14 επίμυες, ενώ η άμορφη ποικιλία προκάλεσε συχνότητα εμφάνισης της τάξης μόνο των 3/25 μετά από διηθή παρακολούθηση. Δεν αναπτύχθηκε κανένας όγκος σε 84 μάρτυρες. Σε μία συνοδευτική μελέτη [6], μετά από ενδονεφρική ένεση θειούχου νικελίου [II] σε δόση 7 mg/επίμυ προκλήθηκαν διάφοροι όγκοι των νεφρών. Το κρυσταλλικό θειούχο νικέλιο [II] προκάλεσε συχνότητα εμφάνισης όγκων της τάξης των 8/14 μετά από διηθή παρακολούθηση, ενώ η άμορφη ένωση δεν προκάλεσε όγκους μέσω αυτής της οδού. Δεν εμφανίστηκε όγκος των νεφρών σε 97 μάρτυρες.

3. Πληροφορίες για μεταλλαζογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Λόγω διαφορών στην κυτταρική τους ενσωμάτωση, πρέπει να γίνει διάκριση μεταξύ της κρυσταλλικής και της άμορφης μορφής του θειούχου νικελίου [II]. Η κρυσταλλική μορφή φαγοκυτταρώνεται ενεργά από διάφορα είδη κυττάρων, ενώ ο άμορφος τύπος προσλαμβάνεται πολύ λιγότερο αποτελεσματικά [7].

Μετά από χορήγηση της κρυσταλλικής μορφής του θειούχου νικελίου [II], αλλά όχι της άμορφης, προκλήθηκε σημαντική επιδιόρθωση του DNA σε κύτταρα εμβρύου Syrian χάμστερ και σε κύτταρα ωοθηκών από Chinese χάμστερ [8]. Το θειούχο νικέλιο [II] (κρυσταλλικό) προκάλεσε ρήγματα της αλυσίδας του DNA σε κύτταρα ωοθήκης από Chinese χάμστερ [7,9,10], πράγμα που δεν συνέβη με το άμορφο θειούχο νικέλιο [II] [7,10].

Το κρυσταλλικό θειούχο νικέλιο [II] προκάλεσε χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε κύτταρα καρκινώματος του μαστικού αδένου μύς FM3A, σε κύτταρα ωοθήκης από Chinese χάμστερ [11-13], σε κύτταρα εμβρύου Chinese χάμστερ και σε κύτταρα μύς C3H/10T1/2 [14] και αύξησε τη συχνότητα ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων σε κύτταρα ωοθήκης από Chinese χάμστερ [15]. Το κρυσταλλικό θειούχο νικέλιο [II] προκάλεσε επίσης δοσοεξαρτώμενη μορφολογική εξαλλαγή κυττάρων εμβρύου Syrian χάμστερ. Το άμορφο θειούχο νικέλιο [II] είχε πολύ μικρότερη δραστηριότητα μορφολογικής εξαλλαγής σε σύγκριση με την κρυσταλλική μορφή, τόσο σε κυτταροτοξικές όσο και σε μη κυτταροτοξικές δόσεις [7,16].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Δεν βρέθηκε καμιά επιδημιολογική μελέτη στην οποία να είχαν εντοπισθεί ομάδες εργατών που εκτέθηκαν ειδικά στο θειούχο νικέλιο [II] αλλά όχι στο υποθειούχο νικέλιο. Αν και κάποιες δημοσιεύσεις στη βιβλιογραφία αναφέρουν «θειούχες ενώσεις του νικελίου» (π.χ. 17,18), όπου αναφέρεται έκθεση σε κάποια συγκεκριμένη ή κύρια θειούχα ένωση του νικελίου, αυτή αφορούσε το υποθειούχο νικέλιο [19,20]. Το υποθειούχο νικέλιο εξετάζεται σε μια συνοδευτική μονογραφία (σελ. 43).

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Αν και η εισπνοή είναι η κρίσιμη οδός σε ό,τι αφορά την ανθρώπινη έκθεση, δεν υπάρχει επαρκής μελέτη σε ζώα που εκτέθηκαν με πρωτόκολλο κατάλληλο για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης του θειούχου νικελίου [II]. Όταν χορηγείται μέσω άλλων οδών (ενδομυϊκή, ενδονεφρική), το θειούχο νικέλιο [II] παράγει κακοήθεις όγκους σε επίμυες. Η κρυσταλλική ποικιλία παράγει περισσότερους όγκους από την άμορφη.

Το θειούχο νικέλιο [II] στη κρυσταλλική του μορφή επάγει επιδιορθωτική σύνδεση του DNA, ρήγματα της αλυσίδας του DNA, χρωμοσωμικές ανωμαλίες, ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων και εξαλλαγή κυττάρων θηλαστικών *in vitro*. Ο άμορφος τύπος προκαλεί εξαλλαγή κυττάρων θηλαστικών.

Σε επιδημιολογικές μελέτες που ανέφεραν έκθεση στο «θειούχο νικέλιο», τα άτομα που μελετήθηκαν πιθανά είχαν υποστεί σημαντική έκθεση στο υποθειούχο νικέλιο και, κατά συνέπεια, δεν είναι δυνατό να εξαχθεί κανένα συμπέρασμα σε ό,τι αφορά ειδικά το θειούχο νικέλιο [II].

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Εφόσον είναι πιθανό ότι υπάρχει σημαντική ανθρώπινη έκθεση στην ουσία αυτή, απαιτούνται μελέτες εισπνοής μακράς διάρκειας με κατάλληλο πρωτόκολλο.

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1973) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man*, Vol. 2, *Some Inorganic and Organometallic Compounds*, Lyon, pp. 126-149
- [2] IARC (1976) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man*, Vol. 11, *Cadmium, Nickel, Some Epoxides, Miscellaneous Industrial Chemicals and General Considerations on Volatile Anaesthetics*, Lyon, pp. 75-112
- [3] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Suppl. 7, *Overall Evaluations of Carcinogenicity: an Updating of IARC Monographs, Volumes 1 to 42*, Lyon, pp. 264-269
- [4] IARC (1990) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Vol. 49, *Chromium, Nickel and Welding*, Lyon (in press)
- [5] Sunderman, F.W., Jr (1984) Carcinogenicity of nickel compounds in animals. In: Sunderman, F.W., Jr, ed., *Nickel in the Human Environment* (IARC Scientific Publications No 53: CEC-EUR 9163), Lyon, IARC, pp. 127-142
- [6] Sunderman, F.W., Jr, McCully, K.S. and Hophfer, S.M. (1984) Association between erythrocytosis and renal cancers in rats following intrarenal injection of nickel compounds. *Carcinogenesis*, **5**, 1511-1517
- [7] Costa, M., Heck, J.D. and Robison, S.H. (1982) Selective phagocytosis of crystalline metal sulfide particles and DNA strand breaks as a mechanism for the induction of cellular transformation. *Cancer Res.*, **42**, 2757-2763
- [8] Robison, S.H., Cantoni, O., Heck, J.D. and Costa, M. (1983) Soluble and insoluble nickel compounds induce DNA repair synthesis in cultured mammalian cells. *Cancer Lett.*, **17**, 273-279
- [9] Robison, S.H. and Costa, M. (1982) Induction of DNA strand breakage by nickel compounds in cultured CHO cells. *Cancer Lett.*, **15**, 35-40
- [10] Robison, S.H., Cantoni, O. and Costa, M. (1982) Strand breakage and decreased molecular weight of DNA induced by specific metal compounds. *Carcinogenesis*, **3**, 657-662
- [11] Nishimura, M. and Umeda, M. (1979) Induction of chromosomal aberrations in cultured mammalian cells by nickel compounds. *Mutat. Res.*, **68**, 337-349
- [12] Umeda, M. and Nishimura, M. (1979) Induction of chromosomal aberrations by metal compounds in cultured mammalian cells. *Mutat. Res.*, **67**, 221-229
- [13] Sen, P. and Costa, M. (1985) Induction of chromosomal damage in Chinese hamster ovary cells by soluble and particulate nickel compounds: preferential fragmentation of the heterochromatic long arm of the X-chromosome by carcinogenic crystalline NiS particles. *Cancer Res.*, **45**, 2320-2325

- [14] Sen, P., Conway, K. and Costa, M. (1987) Comparison of the localization of chromosome damage induced by calcium chromate and nickel compounds. *Cancer Res.*, **47**, 2142-2147
- [15] Sen, P. and Costa, M. (1986) Incidence and localization of sister chromatic exchanges induced by nickel and chromium compounds. *Carcinogenesis*, **7**, 1527-1533
- [16] Abbracchio, M.P., Heck, J.D. and Costa, M. (1982) The phagocytosis and transforming activity of crystalline metal sulfide particles are related to their negative surface charge. *Carcinogenesis*, **3**, 175-180
- [17] Doll, R., Morgan, L.J. and Speizer, F.E. (1970) Cancers of the lung and nasal sinuses in nickel workers. *Br. J. Cancer*, **24**, 623-632
- [18] Chovil, A., Sutherland, R.B. and Halliday, M. (1981) Respiratory cancer in a cohort of nickel sinter plant workers. *Br. J. Ind. Med.*, **38**, 327-333
- [19] Doll, R., Mathews, J.D. and Morgan L.G. (1977) Cancers of the lung and nasal sinuses in nickel workers: a reassessment of the period of risk. *Br. J. Ind. Med.*, **34**, 102-105
- [20] Warner, J.S. (1984) Occupational exposure to airborne nickel in producing and using primary nickel products. In: Sunderman, F.W., Jr, ed., *Nickel in the Human Environment* (IARC Scientific Publications No. 53; CEC-EUR 9163), Lyon, IARC, pp. 419-437

ΝΙΚΕΛΟΚΑΡΒΟΝΥΛΙΟ

CAS No 13463-39-3

EINECS No 2366692

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το νικελοκαρβονύλιο (τετρακαρβονύλιο του νικελίου) παράγεται σαν ενδιάμεσο κατά τη διύλιση του νικελίου, την παρασκευή σκόνης νικελίου υψηλής καθαρότητας για μεταλλουργική χρήση, την κατασκευή εξαρτημάτων και καλουπιών νικελίου και την παρασκευή κραμάτων νικελίου και καταλυτών. Το νικελοκαρβονύλιο είναι ένα άχρωμο υγρό, (σημείο ζέσεως 43°C) το οποίο συνιστά κίνδυνο πυρκαϊάς καθώς ο ατμός του μπορεί να αναφλεγεί σε θερμοκρασία δωματίου. Το νικελοκαρβονύλιο είναι ισχυρά τοξικό τόσο στον άνθρωπο όσο και σε ζώα μετά από εισπνοή, προκαλώντας ερεθισμό και οίδημα των πνευμόνων.

Η ταξινόμηση του νικελίου και των ενώσεων του νικελίου είναι επί του παρόντος υπό εξέταση από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων.

Το νικελοκαρβονύλιο μελετήθηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC). Το 1973 [1], 1976 [2], 1987 [3] και 1989 [4]. Το 1989 το συμπέρασμα ήταν ότι: «Υπάρχει περιορισμένη μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του νικελοκαρβονυλίου σε ζώα. Οι ενώσεις του νικελίου είναι καρκινογόνες για τον άνθρωπο (Ομάδα 1)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Έχει αναφερθεί μία σειρά μελετών σε αρσενικούς επίμυες που εκτέθηκαν σε ατμούς νικελοκαρβονυλίου με εισπνοή. Η ένωση (η καθαρότητά της προσδιορίστηκε με αέρια χρωματογραφία) εξατμίστηκε από διάλυμα σε μίγμα 50% αιθυλικής αλκοόλης και αιθέρα. Το πειραματικό πρωτόκολλο περιελάμβανε μοναδιαίες εκθέσεις διάρκειας 30 λεπτών είτε σε 35 ppm (80 επίμυες) είτε σε 80 ppm (285 και 60 επίμυες) ατμού και εκθέσεις των 30 λεπτών τρεις φορές εβδομαδιαίως σε 4 ppm (64 επίμυες) ή 8 ppm (32 επίμυες) για μέχρι 26 μήνες. Η τοξικότητα ήταν υψηλή και μόνο 89 επίμυες από όλες τις ομάδες επιβίωσαν για περισσότερο από 2 χρόνια.

Από αυτούς, 6 ανέπτυξαν μαλπιγιακά καρκινώματα του πνεύμονα, αδενοκαρκινώματα και αδιαφοροποίητα καρκινώματα, 4 από τα οποία εμφανίστηκαν σε ζώα τα οποία είχαν υποστεί μόνο μία μοναδιαία έκθεση διάρκειας 30 λεπτών. Δεν βρέθηκε κανένας όγκος του πνεύμονα σε 51 μάρτυρες, αλλά δεν δηλώθηκε η στατιστική σημαντικότητα των ευρημάτων αυτών [5,6].

Δεν έχουν αναφερθεί πειραματικές μελέτες χορήγησης από το στόμα του νικελοκαρβονυλίου με πρωτόκολλο κατάλληλο για τον έλεγχο της ικανότητας καρκινογένεσης.

Η ικανότητα καρκινογένεσης του νικελοκαρβονυλίου εξετάστηκε επίσης σε επίμυες μέσω ενδοφλεβικής ένεσης. Σε ομάδα 72 επίμυων (26 αρσενικά, 42 θηλυκά) χορηγήθηκε μία μοναδιαία ένεση 5 ml/100 g βάρους σώματος (2.2 mg νικέλιο/100g βάρους σώματος) ενώ μία ομάδα 121 επίμυων (61 αρσενικά, 60 θηλυκά) έλαβε 6 ενέσεις σε διάστημα 2-4 εβδομάδων των 2 ml/100 g βάρους σώματος (0.9 mg νικέλιο/100 g β.σ.). Η συχνότητα εμφάνισης κακοήθων όγκων σε όλα τα όργανα των ζώων της πρώτης ομάδας ήταν 8.3% και δεν ήταν σημαντικά διαφορετική από εκείνη των 47 μαρτύρων (4.3%). Καταγράφηκαν τόσο καρκινώματα όσο και σαρκώματα σε διάφορα όργανα. Στην ομάδα πολλαπλών ενέσεων, ωστόσο, η συχνότητα εμφάνισης όγκων ήταν 15.7%, σημαντικά υψηλότερη από εκείνη των μαρτύρων ($p < 0.05$) [7].

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Το νικελοκαρβονύλιο προκάλεσε αναστολή της DNA-εξαρτώμενης δραστηριότητας της RNA πολυμεράσης σε πυρήνες ηπατοκυττάρων επίμυων στους οποίους είχε γίνει ενδοφλέβια χορήγηση, χωρίς να διαταράζει τη μεταφορά του RNA διά μέσου της πυρηνικής μεμβράνης: αυτό θα μπορούσε να υποδηλώνει μία άμεση επίδραση της ένωσης στο DNA [8-10].

Σε εργάτες οι οποίοι εκτέθηκαν σε νικελοκαρβονύλιο δεν βρέθηκε αύξηση στη συχνότητα των χρωμοσωμικών ανωμαλιών, αν και η ουσία φάνηκε να δρα συνεργιστικά με τον καπνό του τσιγάρου ως προς την αύξηση της συχνότητας των ανταλλαγών αδελφών χρωματιδίων [11].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Το νικελοκαρβονύλιο είναι το χαρακτηριστικό ενδιάμεσο προϊόν στη διαδικασία Mond για τη διύλιση του νικελίου από το ορυκτό. Η διαδικασία αυτή ακολουθείται σε μεγάλη κλίμακα σ' ένα Ουαλλικό διύλιστήριο από το 1902. Παλαιότερες επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα και ρινοκολπικού καρκίνου και έτσι ενοχοποίησαν το τετρακαρβονύλιο του νικελίου σαν καρκινογόνο. Οποιαδήποτε υπογία ότι η έκθεση στο νικελοκαρβονύλιο ήταν κυρίως υπεύθυνη για την επιδημία των καρκίνων του ρινικού συστήματος και των πνευμόνων μεταξύ των εργατών σ' αυτό το εργοστάσιο, όπως παρατηρήθηκε κατά τη δεκαετία του 1940, μπορεί τώρα να απορριφθεί με βεβαιότητα. Επακόλουδες λεπτομερείς μελέτες των αλλαγών στην διαδικασία και των ιστορικών εργασίας των ανδρών οι οποίοι απασχολήθηκαν στο διύλιστήριο ενοχοποιούν την έκθεση σε υλικά τα οποία υπάρχουν σε σκονισμένες διαδικασίες, τα οποία δεν περιλαμβάνουν το νικελοκαρβονύλιο [12-15]. Το συμπέρασμα αυτό ενισχύεται από την παρατήρηση ότι η συχνότητα εμφάνισης τόσο του καρκίνου του πνεύμονα όσο και του ρινικού καρκίνου είναι εξαιρετικά υψηλή μεταξύ ανδρών οι οποίοι εργάστηκαν σε διύλιστήρια στη Νορβηγία και τον Καναδά όπου το τετρακαρβονύλιο του νικελίου δεν χρησιμοποιείτο σαν ενδιάμεσο [16,17] (βλέπε επίσης υποδειούχο νικέλιο, σελ. 43 σ' αυτό τον τόμο).

Σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν βρέθηκε καμιά παραπομπή που να αφορά εργάτες οι οποίοι εκτέθηκαν μόνο σε νικελοκαρβονύλιο στον αέρα.

5. Επιστημονικά Συμπεράσματα

Δεν υπάρχει επαρκής μελέτη εισπνοής μακράς διάρκειας σε πειραματόζωα κατάλληλη για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης του νικελοκαρβονυλίου.

Πολλαπλές ενδοφλέβιες ενέσεις του νικελοκαρβονυλίου προκάλεσαν σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης κακοήθων όγκων σε επίμυες.

Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για τις μεταλλαζογόνες ή γονοτοξικές επιδράσεις του νικελοκαρβονυλίου.

Οι διαθέσιμες επιδημιολογικές μελέτες υποδηλώνουν ότι οι τοξικές ιδιότητες του νικελοκαρβονυλίου δεν περιλαμβάνουν τη δυνατότητα πρόκλησης καρκίνου.

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1973) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man*, Vol. 2. *Some Inorganic and Organometallic Compounds*, Lyon, pp. 126-149
- [2] IARC (1976) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man*, Vol. 11. *Cadmium, Nickel, Some Epoxides, Miscellaneous Industrial Chemicals and General Considerations on Volatile Anaesthetics*, Lyon, pp. 75-112
- [3] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Suppl. 7. *Overall Evaluations of Carcinogenicity: an Updating of IARC Monographs, Volumes 1 to 42*, Lyon, pp. 264-269
- [4] IARC (1990) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Vol. 49. *Chromium, Nickel and Welding*, Lyon (in press)
- [5] Sunderman, F.W., Jr, Donnelly, A.J. and Kincaid, J.F. (1959) Nickel poisoning. IX. Carcinogenesis in rats exposed to nickel carbonyl. *Arch. ind. Health*, **20**, 36-41
- [6] Sunderman, F.W., Jr and Donnelly, A.J. (1965) Studies of nickel carcinogenesis: metastasizing pulmonary tumours in rats induced by the inhalation of nickel carbonyl. *Am. J. Pathol.*, **46**, 1027-1041
- [7] Lau, T.J., Hackett, R.L. and Sunderman, F.W., Jr (1972) The carcinogenicity of intravenous nickel carbonyl in rats. *Cancer Res.*, **32**, 2253-2258
- [8] Sunderman, F.W., Jr and Esfahani, M. (1968) Nickel carbonyl inhibition of RNA polymerase activity in hepatic nuclei. *Cancer Res.*, **28**, 2565-2567
- [9] Beach, D. and Sunderman, F.W., Jr (1970) Nickel carbonyl inhibition of RNA synthesis by a chromatin-RNA polymerase complex from hepatic nuclei. *Cancer Res.*, **30**, 48-50
- [10] Witschi, H. (1972) A comparative study of in vivo RNA and protein synthesis in rat liver and lung. *Cancer Res.*, **32**, 1686-1694
- [11] Decheng, C., Ming, J., Ling, H., Shan, W., Ziquing, X. and Xinshui, Z. (1987) Cytogenetic analysis in workers occupationally exposed to nickel carbonyl. *Mutat. Res.*, **188**, 149-152
- [12] Morgan, J.G. (1958) Some observations on the incidence of respiratory cancer in nickel workers. *Br. J. ind. Med.*, **15**, 224-234
- [13] Doll, R., Mathews, J.D. and Morgan, L.G. (1977) Cancers of the lung and nasal sinuses in nickel workers: a reassessment of the period of risk. *Br. J. ind. Med.*, **34**, 102-105
- [14] Peto, J., Cuckle, H., Doll, R., Hermon, C. and Morgan, L.G. (1984) Respiratory cancer mortality of Welsh nickel refinery workers. In: Sunderman, F.W., Jr, ed., *Nickel in the Human Environment* (IARC Scientific Publications No. 53; CEC-EUR 9163), Lyon, IARC, pp. 37-46

- [15] Doll, R. (1984) Nickel exposure: a human hazard. In: Sunderman, F.W., Jr, ed., *Nickel in the Human Environment* (IARC Scientific Publications No. 53; CEC-EUR 9163), Lyon, IARC, pp. 3-21
- [16] Magnus, K., Andersen, A. and Hogetveit, A.C. (1982) Cancer of respiratory organs among workers at a nickel refinery in Norway. *Int. J. Cancer*, **30**, 681-685
- [17] Roberts, R.S., Julian, J.A., Muir, D.C.F. and Shannon, H.S. (1984) Cancer mortality associated with the high-temperature oxidation of nickel subsulfide. In: Sunderman, F.W., Jr, ed., *Nickel in the Human Environment* (IARC Scientific Publications No. 53; CEC-EUR 9163), Lyon, IARC, pp. 23-35

ΤΕΤΡΑΧΛΩΡΑΝΘΡΑΚΑΣ

CAS No 56-23-5

EINECS No 2002628

1. Εισαγωγικά σχόλια

Ο τετραχλωράνθρακας (τετραχλωρομεθάνιο) παράγεται σε μεγάλες ποσότητες και χρησιμοποιείται κυρίως στη παραγωγή των φθοριωμένων υδρογονανθράκων. Παλαιότερα εχρησιμοποιείτο εκτεταμένα σαν διαλύτης για το στεγνό καθάρισμα καθώς και για έλαια, λίπη, ρητίνες και πλαστικά, στη παρασκευή των προσθέτων βενζίνης, καθώς επίσης σαν απολυμαντικό σπόρων και σαν φυτοφάρμακο· ωστόσο οι χρήσεις αυτές περιορίστηκαν από τη στιγμή που αποδείχθηκαν οι ηπατοτοξικές του ιδιότητες στη δεκαετία του 1960. Ο τετραχλωράνθρακας είναι ένα άχρουν, πτητικό υγρό (σημείο ζέσεως 76.6°C), σχετικά αδιάλυτο στο νερό αλλά ευδιάλυτο στα λιπαρά. Ο τετραχλωράνθρακας που τυχόν διαφεύγει στο περιβάλλον είναι σχετικά σταθερός και μπορεί να συνεισφέρει στην καταστροφή του στρατοσφαιρικού όζοντος [1].

Εξ' αιτίας της ηλεκτραρνητικότητας του χλωρίου, ο τετραχλωράνθρακας μπορεί να σχηματίσει ελεύθερες ρίζες μετά την αφαίρεση ενός από τα άτομα του χλωρίου, αλλά λίγα πράγματα είναι γνωστά σχετικά με τον τρόπο με τον οποίο αυτό ενδέχεται να συνεισφέρει στον μεταβολισμό του. Η ηπατοτοξικότητα του τετραχλωράνθρακα έχει αποδοθεί σ' αυτήν ακριβώς την ικανότητά του να σχηματίζει ελεύθερες ρίζες, ιδιαίτερα σε διπλοστοιβάδες λιπιδίων. Μία από τις επιπτώσεις του φαινομένου αυτού είναι η μαζική υπεροξειδωση των λιπιδίων των μεμβρανών (αντίδραση ελευθέρων ριζών), πράγμα που οδηγεί σε σοβαρές δομικές βλάβες των μικροσωματιακών μεμβρανών [2].

Κατά τη διάρκεια του μεταβολισμού του τετραχλωράνθρακα παράγεται κάποια ποσότητα φωσγενίου (COCl_2) αλλά αυτή είναι μόνο το ένα όγδοο περίπου εκείνης που σχηματίζεται από το χλωροφόρμιο κάτω από συγκρίσιμες συνθήκες [3]. Ένα μέρος του άνθρακα από τον τετραχλωράνθρακα τελικά εμφανίζεται σαν διοξείδιο του άνθρακα, αλλά, όπως συμβαίνει και με το χλωροφόρμιο, μία σημαντική ποσότητα επίσης δεσμεύεται στα μακρομόρια. Ο τετραχλωράνθρακας επίσης εξαντλεί την κυτταρική γλουταθειόνη, η οποία είναι αποτελεσματική παγίδα ελευθέρων ριζών· επιπροσθέτως,

όμως, έχει δειχθεί ότι μπορεί να σχηματίσει σύμπλοκα με τη γλουταθειόνη, όπως π.χ. η ανδρακική διγλουταθειόνη [4].

Ο τετραχλωράνδρακας έχει ταξινομηθεί και επισημανθεί από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων: T + R26/27·S2-38-45 (Παράρτημα 1, Οδηγία του Συμβουλίου 67/548/ΕΟΚ). Η επαναταξινόμηση και επαναεπισήμανσή του βρίσκονται επί του παρόντος υπό εξέταση.

Ο τετραχλωράνδρακας εξετάστηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1972 [5], το 1979 [6] και 1987 [7]. Στην ενημέρωση του 1987, αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του τετραχλωράνδρακα σε ζώα. Υπάρχει ανεπαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του τετραχλωράνδρακα στον άνθρωπο. Η ουσία αυτή είναι ενδεχόμενα καρκινογόνος για τον άνθρωπο (Ομάδα 2B)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Μία ομάδα επίμυων εκτέθηκε σε τετραχλωράνδρακα (δεν αναφέρονται η δόση και το χρονοδιάγραμμα) με εισπνοή καθημερινά για 7 μήνες και τα ζώα θανατώθηκαν 2-10 μήνες μετά το τέλος της έκθεσης. Μεταξύ 30 ζώων τα οποία επιβίωσαν, 12 εμφάνισαν «αδενοκίρρωση» και 10 είχαν ηπατικά οζίδια διαμέτρου έως και 1 cm τα οποία διαγνώστηκαν ιστολογικά σαν πρώιμα (5 περιπτώσεις) ή πλήρως ανεπτυγμένα ηπατοκαρκινώματα (5 περιπτώσεις). Δεν χρησιμοποιήθηκαν μάρτυρες. Τα ταξινομημένα δεδομένα για 10 επίμυες οι οποίοι είχαν εκτεθεί σε τετραχλωράνδρακα έδειξαν ότι 6 από αυτούς παρουσίασαν κίρρωση και 3 ίνωση, κυτταρικό πολλαπλασιασμό ή άλλες στρωματικές μεταβολές [8].

Ομάδες 50 αρσενικών και 50 θηλυκών μυών έλαβαν με στομαχικό καθετήρη τετραχλωράνδρακα σε καλαμποκέλαιο 5 φορές την εβδομάδα σε δόσεις των 1250 mg/kg βάρους για 78 εβδομάδες. Στις 78 εβδομάδες, ήταν ακόμα ζωντανά 11 αρσενικά χαμηλής και 2 υψηλής δόσης και 10 θηλυκά χαμηλής και 4 υψηλής δόσης. Το πείραμα ολοκληρώθηκε στις 91-92 εβδομάδες. Αναπτύχθηκαν ηπατοκυτταρικά καρκινώματα σε 49/49 και 47/48 αρσενικούς και 40/42 και 43/45 θηλυκούς μύες στις ομάδες χαμηλής και υψηλής δόσης, σε σύγκριση με 3/18 αρσενικούς και 1/18 θηλυκούς μάρτυρες στους οποίους χορηγήθηκε μόνο καλαμποκέλαιο. Πα-

ρατηρήθηκαν μη νεοπλασματικές μεταβολές στον πολλαπλασιασμό των ηπατικών κυττάρων τόσο στα ζώα της υψηλής δόσης όσο και στα ζώα της χαμηλής δόσης [9,10].

Η χορήγηση με στομαχικό καθετηριασμό 0.1 ml 40% διαλύματος τετραχλωράνθρακα σε λάδι, δύο φορές την εβδομάδα για 6 μήνες, οδήγησε σε ηπατώματα σε 11/12 μύες. Στους εκτεθέντες μύες παρατηρήθηκε κίρρωση [11]. Οι μύες έλαβαν δόσεις τετραχλωράνθρακα της τάξης των 0.2 , 0.4 και 1.6g/kg βάρους σε καλαμποκέλαιο ενδογαστρικά, 3 φορές την εβδομάδα για 10 εβδομάδες. Το πείραμα τερματίστηκε 150 ημέρες μετά την πρώτη χορήγηση. Αναπτύχθηκαν «ηπατώματα» σε 5/8, 4/18 και 1/6 εκτεθέντες μύες αντίστοιχα, με 1-6 ηπατώματα ανά ζώο. Δεν παρατηρήθηκαν ηπατώματα σε 28 μάρτυρες οι οποίοι δεν είχαν υποστεί καμιά έκθεση ή σε 18 μάρτυρες στους οποίους χορηγήθηκε μόνο καλαμποκέλαιο [12]. Επαγωγή «ηπατωμάτων» και άλλων μεταβολών αναφέρεται επίσης σε μία σειρά παρόμοιων, παλαιότερων μελετών π.χ. ο Andervont [13] ανέφερε ότι όλοι οι μύες με ηπατώματα είχαν επίσης πολλαπλασιαστικές και άλλες στρωματικές μεταβολές.

Σε ομάδες 50 αρσενικών και 50 θηλυκών επίμυων χορηγήθηκε με στομαχικό καθετηριασμό τετραχλωράνθρακας σε καλαμποκέλαιο 5 φορές την εβδομάδα για 79 εβδομάδες. Τα αρσενικά έλαβαν 47 και 94 mg/kg βάρους και τα θηλυκά 80 και 160 mg/kg βάρους. Στις 110 εβδομάδες, ήσαν ακόμα ζωντανά 14 χαμηλής και 7 υψηλής δόσης αρσενικά και 20 χαμηλής και 14 υψηλής δόσης θηλυκά. Εμφανίστηκαν ηπατοκυτταρικά καρκινώματα σε 2/49 και 2/50 αρσενικά, σε σύγκριση με 0/20 στους μάρτυρες: νεοπλασματικά οζίδια του ήπατος εμφανίστηκαν σε 9 αρσενικά χαμηλής δόσης και σε 3 υψηλής δόσης. Στα θηλυκά, εμφανίστηκαν ηπατοκυτταρικά καρκινώματα σε 4/50 χαμηλής και 2/49 υψηλής δόσης επίμυες, σε σύγκριση με 1/20 μάρτυρες: νεοπλασματικά οζίδια του ήπατος βρέθηκαν σε 11 και 9 ζώα, αντίστοιχα, και σε 1 θηλυκό μάρτυρα [9,10].

Δέκα χάμστερ από κάθε φύλο έλαβαν 30 εβδομαδιαίες ενδογαστρικές δόσεις 10-20 mg τετραχλωράνθρακα σε καλαμποκέλαιο και διατηρήθηκαν για 25 επιπλέον εβδομάδες. Και τα 5 ζώα κάθε φύλου τα οποία επιβίωσαν για 13 ή περισσότερες εβδομάδες μετά το τέλος της χορήγησης είχαν ένα ή περισσότερα καρκινώματα των ηπατικών κυττάρων. Δεν χρησιμοποιήθηκαν μάρτυρες. Ο μη καρκινικός ηπατικός ιστός έδειξε κίρρωτικές αλλοιώσεις [14]. Υποδόριες ενέσεις τετραχλωράνθρακα προκάλεσαν ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα σε μύες και επίμυες [15,16]. Όγκοι του ήπατος αναπτύχθηκαν

κατά τη διάρκεια της αυθύρμητης επιδιόρθωσης της κίρρωσης η οποία προκλήθηκε από τον τετραχλωράνθρακα [17]. Σε αυτές τις μελέτες οι υπερπλαστικές ή κίρρωτικές αλλοιώσεις του ήπατος ξεπερνούσαν σε αριθμό τις νεοπλασματικές αλλοιώσεις και οι νεώτεροι επίμυες πέθαναν από κίρρωση του ήπατος ή αδενοκαρκινώματα του μαστικού αδένου (θηλυκά) [18]. Παρατηρήθηκε κοκκώδης και κυτταρικός εκφυλισμός στο ήπαρ των πειραματόζων, πράγμα που θεωρήθηκε υπεύθυνο για την αυξημένη δραστηριότητα οιστρογόνων στα καρκινώματα του μαστικού αδένου [19].

3. Πληροφορίες για μεταλλαζογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Ο τετραχλωράνθρακας δεν ήταν μεταλλαζογόνος στην *Salmonella typhimurium* ή την *Escherichia coli* [20,21]. Προκάλεσε γονιδιακές μεταλλάξεις, μιτωτικό ανασυνδυασμό και γονιδιακή μετατροπή στον *Saccharomyces cerevisiae* υπό συνθήκες αύξησης των ενδογενών επιπέδων του κυτοχρώματος P 450 [23]. Αναφέρθηκαν οριακές επιδράσεις επαγωγής μιτωτικού επιχιασμού και πρόσω μεταλλάξεων στον *Aspergillus nidulans* [23].

Σε μελέτες βασισμένες σε καλλιέργειες κυτάρων θηλαστικών, ο τετραχλωράνθρακας προκάλεσε μονόκλωνα ρήγματα του DNA σε ηπατοκύτταρα επίμυος μόνο σε τοξικές συγκεντρώσεις [24]. Δεν προκάλεσε μη-προγραμματισμένη σύνδεση DNA σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα [25] ή ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων σε ηπατικά κύτταρα επίμυος [26]. Ανάλυση της ανάφασης των κυτάρων ωοθηκών από Chinese χάμστερ έδειξε χρωμοσωμικές ανακατατάξεις [27]· καμιά χρωμοσωμική ανωμαλία δεν παρατηρήθηκε σε ηπατικά κύτταρα επίμυος [26].

Ο τετραχλωράνθρακας δεν προκάλεσε ρήγματα των αλυσίδων του DNA [28,29] ή μη-προγραμματισμένη σύνδεση DNA σε ήπαρ επίμυος *in vivo* [28,30]. Σε δοκιμασία μεσολάβησης ξενιστή σε μύες με χρήση της *Salmonella typhimurium*, τα αποτελέσματα ήταν αρνητικά [31]. Επίμυες στους οποίους χορηγήθηκε μία μοναδιαία υψηλή, ηπατοτοξική δόση τετραχλωράνθρακα έδειξαν αυξημένη μεθυλίωση της γουανίνης του ηπατικού DNA [32].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Έχουν αναφερθεί τρία περιστατικά καρκίνου του ήπατος σε ασθενείς οι οποίοι είχαν ιστορικό οξείας δηλητηρίασης από τετραχλωράνθρακα [33-35].

Σε μία μελέτη ελεγχόμενων περιστατικών η οποία αποτελούσε μέρος μελέτης ομάδας εργατών συνθετικού καουτσούκ, μελετήθηκαν οι θέσεις ανάπτυξης καρκίνου για τις οποίες παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος σε σχέση με την έκθεση σε 20 συγκεκριμένους διαλύτες [36]. Όταν η έκθεση συμπεριλάμβανε τετραχλωράνθρακα, βρέθηκαν οι παρακάτω λόγοι πιθανοτήτων (odds ratios): καρκίνος του στομάχου, 0.76· καρκίνος του προστάτη, 1.3· λεμφοσάρκωμα και σάρκωμα των δικτυωτών κυττάρων, 4.2 ($p < 0.05$)· και λεμφογενής λευχαιμία, 15.3 ($p < 0.0001$). Οι εργάτες είχαν επίσης εκτεθεί σε πολλές άλλες ουσίες.

Δεν βρέθηκε επιδημιολογική μελέτη στην οποία εργάτες είχαν εκτεθεί μόνο σε τετραχλωράνθρακα.

Επιδημιολογικές μελέτες σε στεγνοκαθαριστές, απολιπαντές μετάλλων και εργάτες κοσμημάτων, οι οποίοι ενδεχομένως είχαν χρησιμοποιήσει, μεταξύ άλλων διαλυτών, τετραχλωράνθρακα, δεν έδειξαν αύξηση στη συχνότητα καρκινωμάτων συγκεκριμένων ιστών όπως το ήπαρ. Το σύνθετο πρόβλημα της μικτής έκθεσης σε πολλαπλούς διαλύτες συζητείται στο κεφάλαιο του τετραχλωροαιθυλενίου (σελ. 137).

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Ο τετραχλωράνθρακας έχει δοκιμαστεί με εισπνοή σε επίμυες και με χορήγηση από το στόμα σε μύες, επίμυες και χάμστερ. Είναι καρκινογόνος και προκαλεί κακοήθεις όγκους του ήπατος σε όλα αυτά τα είδη σε δόσεις οι οποίες είχαν ηπατοτοξικές επιδράσεις, προκαλώντας κυρίως κίρρωση.

Ο τετραχλωράνθρακας δεν ήταν μεταλλαξογόνος σε βακτήρια αλλά ήταν ασθενώς μεταλλαξογόνος σε ζύμες και μύκητες. Δεν προκάλεσε βλάβη του DNA σε κύτταρα θηλαστικών *in vitro* ή σε θηλαστικά *in vivo*.

Έχουν αναφερθεί διάφορες περιπτώσεις καρκίνου του ήπατος μετά από οξεία δηλητηρίαση με τετραχλωράνθρακα. Δεν υπάρχουν επαρκή επιδημιολογικά δεδομένα για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης του τετραχλωράνθρακα στον άνθρωπο.

Βιβλιογραφία

- [1] MacKenzie, D. (1989) Substitute CFCs will stoke global warming. *New Sci.*, **122**, 25-26
- [2] Utsumi, H., Murayama, J.-I. and Hamada, A. (1985) Structural changes of rat liver microsomal membranes induced by the oral administration of carbon tetrachloride. ³¹P-NMR and spin-labeller studies. *Biochem. Pharmacol.*, **34**, 57-63
- [3] Kubic, V.L. and Anders, M.W. (1980) Metabolism of carbon tetrachloride to phosgene. *Life Sci.*, **26**, 2151-2155
- [4] Reiter, R. and Burk, R.F. (1988) Formation of glutathione adducts of carbon tetrachloride metabolites in a rat liver microsomal incubation system. *Biochem. Pharmacol.*, **37**, 327-331
- [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, pp. 53-60
- [6] IARC (1979) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 20, *Some Halogenated Hydrocarbons*, Lyon, pp. 371-399
- [7] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Suppl. 7, *Overall Evaluations of Carcinogenicity. An Updating of IARC Monographs, Volumes 1 to 42*, Lyon, pp. 143-144
- [8] Costa, A., Weber, G., Bartoloni St Omer, F. and Campana, G. (1963) Experimental cancer of carbon tetrachloride in the rat (Ital.). *Arch. De Vecchi Anat. Patol.*, **39**, 303-356
- [9] National Cancer Institute (1976) *Report on Carcinogenesis Bioassay of Chloroform*, Bethesda, MD, Carcinogenesis Program, Division of Cancer Cause & Prevention
- [10] Weisburger, E.K. (1977) Carcinogenicity studies on halogenated hydrocarbons. *Environ. Health Perspect.*, **21**, 7-16
- [11] Rudali, G. (1967) Oncogenic activity of some halogenated hydrocarbons used in therapeutics (Fr.). In: Truhaut, R., ed., *Potential Carcinogenic Hazards from Drugs. Evaluation of Risks (UICC Monogr. Ser., 7)*, Berlin (West), Springer Verlag, pp. 138-143
- [12] Kiplinger, G.F. and Kensler, C.J. (1963) Failure of phenoxybenzamine to prevent formation of hepatomas after chronic carbon tetrachloride administration. *J. Natl Cancer Inst.*, **30**, 837-843
- [13] Andervont, H.B. (1958) Induction of hepatomas in strain C3H mice with 4-o-tolylazo-o-toluidine and carbon tetrachloride. *J. Natl Cancer Inst.*, **20**, 431-438
- [14] Della Porta, G., Terracini, B. and Shubik, P. (1961) Induction with carbon tetrachloride of liver-cell carcinomas in hamsters. *J. Natl Cancer Inst.*, **26**, 855-863

- [15] Kalashnikova, M.M., Rubetskoi, L.S. and Zhuravleva, M.V. (1980) Electron-microscopic and histochemical characteristics of hepatomas arising after prolonged administration of carbon tetrachloride. *Bull. Exp. Biol. Med.*, **89**, 845-848
- [16] Kawasaki, H. (1965) Development of tumor in the course of spontaneous restoration of carbon tetrachloride induced cirrhosis of the liver in rats. *Kurume med. J.*, **12**, 37-42
- [17] Reuber, M.D. and Glover, E.L. (1967) Hyperplastic and early neoplastic lesions of the liver in Buffalo strain rats of various ages given subcutaneous carbon tetrachloride. *J. Natl Cancer Inst.*, **38**, 891-899
- [18] Reuber, M.D. and Glover, E.L. (1970) Cirrhosis and carcinoma of the liver in male rats given subcutaneous carbon tetrachloride. *J. Natl Cancer Inst.*, **44**, 419-427
- [19] Al'pert, A.E., Arkhangel'skii, A.V., Lunts, A.M. and Panina, N.P. (1972) Experimental hepatopathies and mammary gland carcinomas in rats. *Bull. Exp. Biol. Med.*, **74**, 1299-1301
- [20] Norpoth, K., Reisch, A. and Heinecke, A. (1980) Biostatistics of Ames-test data. In: Norpoth, K.H. and Garner, R.C., eds. *Short-term Systems for Detecting Carcinogens*. Berlin (West), Springer Verlag, pp. 312-332
- [21] 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
- [22] Callen, D.F., Wolf, C.R. and Philpot, R.M. (1980) Cytosome P-450 mediated genetic activity and cytotoxicity of seven halogenated aliphatic hydrocarbons in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat. Res.*, **70**, 55-63
- [23] Gualandi, G. (1984) Genotoxicity of the free-radical producers CCl_4 and lipoperoxide in *Aspergillus nidulans*. *Mutat. Res.*, **136**, 109-114
- [24] 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
- [25] Perocco, P. and Prodi, G. (1981) DNA damage by haloalkanes in human lymphocytes cultured in vitro. *Cancer Lett.*, **13**, 213-218
- [26] Dean, B.J. and Hodson-Walker, G. (1979) An *in vitro* chromosome assay using cultured rat-liver cells. *Mutat. Res.*, **64**, 329-337
- [27] Coutino, R.R. (1979) Analysis of anaphase in cell culture: an adequate test system for the distinction between compounds which selectively affect the chromosome structure or the mitotic apparatus. *Environ. Health Perspect.*, **31**, 131-136
- [28] Bermudez, E., Mirsalis, J.C. and Eales, H.C. (1982) Detection of DNA damage in

primary cultures of rat hepatocytes following in vivo and in vitro exposure to genotoxic agents. *Environ. Mutagenesis*. **4**, 667-679

- [29] Brambilla, G., Carlo, P., Finollo, R., Bignone, F.A., Ledda, A. and Cajelli, E. (1983) Viscometric detection of liver DNA fragmentation in rats treated with minimal doses of chemical carcinogens. *Cancer Res.* **43**, 202-209
- [30] Mirsalis, J.C., Tyson, C.K. and Butterworth, B.E. (1982) Detection of genotoxic carcinogens in the *in vivo-in vitro* hepatocyte DNA repair assay. *Environ. Mutagenesis*, **4**, 553-562
- [31] Braun, R. and Schoneich, J. (1975) The influence of ethanol and carbon tetrachloride on the mutagenic effectivity of cyclophosphamide in the host-mediated assay with *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.* **31**, 191-194
- [32] Barrows, L.R. and Shank, R.C. (1981) Aberrant methylation of liver DNA in rats during hepatotoxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **60**, 334-345
- [33] Johnstone R.T. (1948) *Occupational Medicine and Industrial Hygiene*. St Louis, Missouri, C.V. Mosby, pp. 156-158
- [34] Simler, M., Maurer, M. and Mandard, J.C. (1964) Liver cancer on carbon tetrachloride cirrhosis (Fr). *Strasbourg med.*, **15**, 910-918
- [35] Tracey, J.P. and Sherlock, P. (1968) Hepatoma following carbon tetrachloride poisoning. *New York State J. Med.*, **68**, 2202-2204
- [36] Wilcosky, T.C., Checkoway H., Marshall, E.G. and Tyroler, H.A. (1984) Cancer mortality and solvent exposures in the rubber industry. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **45**, 809-811

ΧΛΩΡΟΦΟΡΜΙΟ
CAS No 67-66-3
EINECS No 2006638

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το χλωροφόρμιο (τριχλωρομεθάνιο) είναι ένα πτητικό υγρό (σημείο ζέσεως 61-62°C) και χρησιμοποιείται σε μεγάλες ποσότητες κυρίως στην παρασκευή χλωροφθορομεθανίου (φθοριωμένος υδρογονάνθρακας 22), για χρήση σαν γυψική ουσία και σαν προωθητικό σε αεροζόλ, καθώς επίσης και σαν πρώτη ύλη για την παραγωγή φθοριωμένων ρητινών (π.χ. Teflon). Χρησιμοποιείται επίσης σαν εκχυλιστικό και σαν διαλύτης στην παραγωγή χρωστικών, φαρμάκων και φυτοφαρμάκων. Συναντάται στα περισσότερα χημικά εργαστήρια.

Εξ' αιτίας της ηλεκτραρνητικότητας του χλωρίου, το χλωροφόρμιο μπορεί να σχηματίσει ελεύθερες ρίζες μετά την αφαίρεση ενός από τα άτομα του χλωρίου, αλλά δεν πιστεύεται ότι αυτό συνεισφέρει σημαντικά στον μεταβολισμό του [1]. Κύριο μεταβολικό ενδιάμεσο είναι το φωσγένιο. Το τελευταίο είναι πολύ δραστικό και μπορεί να εξαντλήσει την ενδοκυτταρική γλουταθειόνη [2].

Το χλωροφόρμιο έχει ταξινομηθεί και επισημανθεί από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων: Χη· R20/22-38-40-48· S36/37 (O.J. No L259, 19.9.88, σ.1).

Το χλωροφόρμιο εξετάστηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1972 [3], 1979 [4] και 1987 [5]. Στην ενημέρωση του 1987, το χλωροφόρμιο αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του χλωροφορμίου σε πειραματόζωα. Δεν υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του χλωροφορμίου στον άνθρωπο. Η ουσία είναι ενδεχόμενα καρκινογόνος για τον άνθρωπο (Ομάδα 2B)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Δεν έχουν αναφερθεί πειραματικές μελέτες στις οποίες το χλωροφόρμιο χορηγήθηκε με εισπνοή με πρωτόκολλο κατάλληλο για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης.

Ομάδες 50 αρσενικών και 50 θηλυκών μυών έλαβαν χλωροφόρμιο (ποιότητα USP) σε καλαμποκέλαιο με στομαχικό καθετηριασμό 5 φορές την εβδομάδα για 78 εβδομάδες (138 και 277 mg/kg βάρους για τα αρσενικά και 238 και 477 mg/kg βάρους για τα θηλυκά). Το πείραμα τερματίστηκε στις 92-93 εβδομάδες. Η συχνότητα εμφάνισης ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένη σε σύγκριση με εκείνη των μαρτύρων για όλες τις ομάδες: 5/77, 1/18, 18/50 και 44/45 στα αρσενικά και 1/80, 0/20, 36/45 και 39/41 στα θηλυκά, ομαδοποιημένοι και ταιριασμένοι μάρτυρες, ζώα χαμηλής και υψηλής δόσης, αντίστοιχα [6].

Σε μία παρόμοια μελέτη σε μύες στους οποίους χορηγήθηκαν 250 mg/kg βάρους σε φυτικό έλαιο με στομαχικό καθετηριασμό 5 φορές την εβδομάδα για 24 μήνες, προκλήθηκαν όγκοι του ήπατος σε 19/28 μύες, 16 από τους οποίους ήταν καρκινώματα· δεν βρέθηκε κανένας όγκος στους μάρτυρες [7].

Δεν παρατηρήθηκε αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης όγκων του ήπατος όταν σε ομάδες 50-430 επίμυων χορηγήθηκαν 200, 400, 900 ή 1800 mg/l χλωροφορμίου (που περιείχε <100 ppb ανθρακικού διαιθυλεστέρα και ίχνη 1,1-διχλωροαιθανίου, διχλωροαιθυλενίου, τετραχλωράνθρακα και ενός C₅H₁₀ υδρογονάνθρακα) στο πόσιμο νερό για 104 εβδομάδες [8] ή όταν χορηγήθηκαν σε μύες 600 ή 1800 mg/l χλωροφορμίου στο πόσιμο νερό για 56 εβδομάδες [9] ή όταν σε ομάδες 50-120 μυών χορηγήθηκαν 0.03-300 mg/l χλωροφορμίου στο πόσιμο νερό για 24 μήνες [7].

Ομάδες 50 αρσενικών και 50 θηλυκών επίμυων έλαβαν χλωροφόρμιο (ποιότητα USP) σε καλαμποκέλαιο με στομαχικό καθετηριασμό 5 φορές την εβδομάδα· στα αρσενικά χορηγήθηκαν δόσεις των 90 και 180 mg/kg βάρους για 78 εβδομάδες· στους θηλυκούς επίμυες, 100 και 200 mg/kg βάρους. Το πείραμα τερματίστηκε στις 111 εβδομάδες. Η συχνότητα εμφάνισης νεφρικών επιθηλιακών όγκων ήταν στατιστικά μεγαλύτερη από εκείνη των μαρτύρων στους αρσενικούς επίμυες (ομαδοποιημένοι και ταιριασμένοι μάρτυρες, χαμηλή και υψηλή δόση, αντίστοιχα, 0/99, 0/19, 4/50 και 12/50). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στα θηλυκά (0/98, 0/20, 0/49 και 2/48) [6].

Όταν σε αρσενικούς επίμυες χορηγήθηκαν 200, 400, 900 ή 1800 mg/l χλωροφορμίου στο πόσιμο νερό για 104 εβδομάδες, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης νεφρικών σωληνοειδών αδενωμάτων και αδενοκαρκινωμάτων μόνο σε ζώα στα οποία χορηγήθηκαν οι υψηλότερες δόσεις (5/301, 1/50, 6/313, 7/148, 3/48 και 7/50 στους μάρτυρες, ταιριασμένους μάρτυρες, ζώα των 200-1800 mg/l, αντίστοιχα) [8]. Όταν στους επίμυες χορηγήθηκαν 2.9 g/l χλωροφορμίου (μη καθορισμένης καθαρότητας) στο πόσιμο νερό για όλη τους τη ζωή (η δόση περιορίστηκε στο μισό μετά από 72 εβδομάδες χορήγησης), παρατηρήθηκε σημαντικά αυξημένη συχνότητα εμφάνισης νεοπλασματικών οζιδίων του ήπατος στα θηλυκά (10/40 σε σύγκριση με κανένα στους 18 μάρτυρες). Παρατηρήθηκαν δύο ηπατοκυτταρικά καρκινώματα σε εκτεθέντες επίμυες (δεν αναφέρεται το φύλο) [10].

Εξ' αιτίας της προσθήκης του χλωροφορμίου σαν αρωματικού παράγοντα στην οδοντόκρεμα, σε ομάδες 52 αρσενικών και 52 θηλυκών μυών χορηγήθηκαν 17 ή 60 mg/kg βάρους χλωροφορμίου (ποιότητα British Pharmacopoeia) σε οδοντόκρεμα με ενδογαστρικό σωλήνα για 80 εβδομάδες και η παρακολούθηση συνεχίστηκε για 16 επιπλέον εβδομάδες. Η υψηλότερη δόση αντιπροσώπευε 400 φορές το μέσο επίπεδο έκθεσης του ανθρώπου σαν αποτέλεσμα της χρήσης δύο φορές την ημέρα οδοντόκρεμας που περιέχει 35% χλωροφόρμιο. Παρατηρήθηκαν όγκοι του νεφρού (τρεις από αυτούς ενδεχόμενα κακοήδεις) σε 8/38 αρσενικά στην υψηλή δόση· δεν βρέθηκε κανένας όγκος του νεφρού στους μάρτυρες στους οποίους χορηγήθηκε βάση οδοντόκρεμας (χωρίς χλωροφόρμιο, έλαιο μέντας ή ευκαλύπτου). Όταν το πείραμα επαναλήφθηκε σε αρσενικά ζώα με την υψηλή δόση, βρέθηκαν όγκοι του νεφρού (2 κακοήδεις) σε 9/49 ζώα και σε 6 (καλοήδεις) από τους 237 μάρτυρες στους οποίους είχε χορηγηθεί μόνο βάση οδοντόκρεμας. Όταν το χλωροφόρμιο χορηγήθηκε στην υψηλή δόση στους αρσενικούς μύες σε αραχιδέλαιο αντί σε οδοντόκρεμα, παρατηρήθηκαν όγκοι του νεφρού (3 καλοήδεις, 9 κακοήδεις) σε 12/48 μύες· 1 καλοήδης όγκος του νεφρού παρατηρήθηκε σε 50 μάρτυρες οι οποίοι είχαν λάβει αραχιδέλαιο [11]. Η εμφάνιση όγκων του νεφρού, ειδικά σε αρσενικούς μύες και επίμυες, φαίνεται να σχετίζεται με κάποιο φυλοσύνδετο μηχανισμό, ειδικό για τα τρωκτικά [12].

Δεν αναφέρθηκε σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης όγκων σε οποιαδήποτε δόση σε ομάδα 50 αρσενικών και 50 θηλυκών επίμυων στους οποίους χορηγήθηκαν 60 mg/kg βάρους χλωροφορμίου την ημέρα στην οδοντόκρεμα με στομαχικό καθετηριασμό για 80 εβδομάδες και παρακολούθηθηκαν για 15 επιπλέον εβδομάδες [13].

Δεν παρατηρήθηκε αύξηση των όγκων σε κανένα σημείο όταν σε ομάδες 8 αρσενικών και 8 θηλυκών σκύλων χορηγήθηκαν σε ημερήσια βάση ενδογαστρικά δόσεις οδοντόκρεμας οι οποίες περιείχαν 15 ή 30 mg/kg βάρους χλωροφορμίου για 7 χρόνια και η παρακολούθηση συνεχίστηκε για 1 ακόμα χρόνο [14].

3. Πληροφορίες για μεταλλαζογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Το χλωροφόρμιο ήταν μιά από τις ουσίες οι οποίες δοκιμάστηκαν στο Διεθνές Πρόγραμμα Συνεργασίας για την Αξιολόγηση των Σύντομων Δοκιμασιών για τα Καρκινογόνα [15]. Εκτελέσθηκαν 37 δοκιμασίες και σε καμιά από αυτές δεν παρατηρήθηκε θετική απόκριση. Το χλωροφόρμιο δεν προκάλεσε βλάβες του DNA ή μεταλλάξεις στην *Escherichia coli* [15,18] ή στη *Salmonella typhimurium* [15-19]. Το χλωροφόρμιο προκάλεσε γονιδιακές μεταλλάξεις, μιτωτικό ανασυνδυασμό και γονιδιακή μετατροπή στον *Saccharomyces cerevisiae* μόνο κάτω από συνθήκες όπου τα ενδογενή επίπεδα του κυτοχρώματος P-450 ήσαν αυξημένα [15,20]. Δεν προκάλεσε γονιδιακές μεταλλάξεις, σωματικό διαχωρισμό ή ανευπλοειδία στον *Asperigillus nidulans* [15,21] ή φυλοσύνδετες υπολειπόμενες θνησιγόνες μεταλλάξεις στη *Drosophila melanogaster* [15,17].

Σε συστήματα δοκιμασίας που βασίζονται σε καλλιέργειες κυττάρων θηλαστικών, δεν προκάλεσε μονόκλωνα ρήγματα του DNA σε ηπατοκύτταρα επίμυος [22] ή μη-προγραμματισμένη σύνδεση DNA σε ηπατοκύτταρα επίμυος ή ανθρώπινα λεμφοκύτταρα [23,24]. Το χλωροφόρμιο δεν προκάλεσε γονιδιακές μεταλλάξεις σε ινοβλάστες V79 πνεύμονα Chinese χάμστερ [25] ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων σε κύτταρα ωοθήκης από Chinese χάμστερ [15,26] ή σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα [19] ή χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα [19]. Αύξησε τον ιϊκό μετασχηματισμό κυττάρων εμβρύου Syrian χάμστερ [27].

Το χλωροφόρμιο δεν προκάλεσε ρήγματα της αλυσίδας του DNA [28] ή μη-προγραμματισμένη σύνδεση DNA σε ηπατοκύτταρα επίμυος *in vivo* [29] ούτε μικροπυρήνες σε κύτταρα μυελού των οστών μύος [15,17].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Μιά μελέτη της θνησιμότητας των αναισθησιολόγων στις ΗΠΑ οι οποίοι είχαν εργαστεί όταν το χλωροφόρμιο εχρησιμοποιείτο σαν αναισθησιογόνος παράγοντας έδειξε «χαμηλή συχνότητα θανάτων από κακοήδη νεοπλάσματα γενικά και από οποιαδήποτε ειδική κατηγορία νεοπλασμάτων ειδικότερα». Υπήρξαν 31 θάνατοι από καρκίνο, πράγμα που δίνει ένα αναλογισμένο λόγο θνησιμότητας της τάξης του 69 σε σύγκριση με τη θνησιμότητα μεταξύ των λευκών, αρρένων στις ΗΠΑ και δεν υπήρχε αύξηση για καμιά ειδική κατηγορία νεοπλασμάτων [30].

Με βάση την παρατήρηση ότι χλωριωμένοι υδρογονάνθρακες, περιλαμβανομένου και του χλωροφορμίου, μπορούν να σχηματιστούν κατά την χλωρίωση του νερού, έχουν αρχίσει διάφορες μελέτες ελεγχόμενων περιστατικών. Μία από αυτές αφορούσε την αξιολόγηση της ενδεχόμενης σχέσης μεταξύ του καρκίνου του παχέος εντέρου και της έκθεσης σε τριαλομεθάνια του πόσιμου νερού. Η ομάδα αποτελείται από 395 περιστατικά λευκών γυναικών που επρόερχοντο από μία ομάδα δασκάλων στην Πολιτεία της Νέας Υόρκης, και 395 ταιριασμένους μάρτυρες. Εκτιμήθηκε η αδροιστική έκθεση κάθε ατόμου στο χλωροφόρμιο κατά τη διάρκεια μίας περιόδου 20 χρόνων. Ο κίνδυνος καρκίνου του παχέος εντέρου δεν βρέθηκε αυξημένος στην ομάδα η οποία εδεωρήθηκε ότι είχε εκτεθεί σε χλωροφόρμιο στο πόσιμο νερό (λόγος πιθανοτήτων, 107 διάστημα 90% αξιοπιστίας, 0.79-1.43) [31]. Έχει γίνει ανασκόπηση άλλων μελετών όπου οι συχνότητες καρκίνου διαφόρων κοινοτήτων έχουν συσχετιστεί με στοιχεία που αφορούν τη χλωρίωση του πόσιμου νερού [4,5]. Αν και έχει βρεθεί αύξηση ορισμένων καρκίνων, δεν στάθηκε δυνατή η αξιολόγηση από αυτές τις μελέτες οποιασδήποτε επίπτωσης του χλωροφορμίου.

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Το χλωροφόρμιο έχει δοκιμαστεί σε μύες και επίμυες με χορήγηση με στομαχικό καθετηριασμό καθώς και στο πόσιμο νερό. Είναι καρκινογόνο, προκαλώντας ηπατοκυτταρικά καρκινώματα σε μύες και όγκους του νεφρού σε αρσενικούς επίμυες. Όταν το χλωροφόρμιο δοκιμάστηκε με στοματικό καθετηριασμό σαν συστατικό της οδοντόκρεμας, προκάλεσε όγκους του νεφρού σε αρσενικούς μύες όμως δεν βρέθηκε αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης όγκων σε οποιαδήποτε σημείο σε επίμυες και σκύλους.

Αν και παρατηρήθηκαν μεταλλαζογόνες επιδράσεις σε ζύμες, τα αποτελέσματα ήταν αρνητικά σε μεγάλη ποικιλία δοκιμασιών σε βακτήρια, μύκητες, τη *Drosophila melanogaster*, κύτταρα δηλαστικών *in vitro* και δηλαστικά *in vivo*.

Δεν υπήρχαν επιδημιολογικά δεδομένα επαρκή για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης του χλωροφορμίου στον άνθρωπο.

Βιβλιογραφία

- [1] Reynolds, E.S. (1972) Comparison of early injury to liver endoplasmic reticulum by halomethanes, hexachloroethane, benzene, toluene, bromobenzene, ethionine, thioacetamide and dimethylnitrosamine. *Biochem. Pharmacol.*, **21**, 2555-2561
- [2] Pohl, L.R., Martin, J.L. and George J.W. (1980) Mechanism of metabolic activation of chloroform by rat liver microsomes. *Biochem. Pharmacol.*, **29**, 3271-3276
- [3] 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, pp. 61-65
- [4] IARC (1979) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 20, *Some Halogenated Hydrocarbons*, Lyon, pp. 401-427
- [5] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Suppl. 7, *Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs, Volumes 1 to 42*, Lyon, pp. 152-154
- [6] National Cancer Institute (1976) *Report on Carcinogenesis Bioassay of Chloroform*, Bethesda, MD, Carcinogenesis Program, Division of Cancer Cause and Prevention
- [7] Voronin, V.M., Litvinov, N.N. and Kazachkov, V.I. (1987) Evaluation of chloroform carcinogenicity (Russ). *Vopr. Oncol.*, **33**, 81-85
- [8] Jorgenson, T.A., Meierhenry, E.F., Rushbrook, C.J., Bull, R.J. and Robinson, M. (1985) Carcinogenicity of chloroform in drinking water to male Osborne-Mendel rats and female B6C3F1 mice. *Fundam. appl. Toxicol.*, **5**, 760-769
- [9] Klaunig, J.E., Ruch, R.J. and Pereira, M.A. (1986) Carcinogenicity of chlorinated methane and ethane compounds administered in drinking water to mice. *Environ. Health Perspect.*, **69**, 89-95
- [10] Tumasonis, C.F., McMartin, D.N. and Bush, B. (1985) Lifetime toxicity of chloroform and bromodichloromethane administered over a lifetime in rats. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **9**, 233-240

- [11] Roe, F.J.C., Palmer, A.K., Worden, A.N. and Van Abbe, N.J. (1979) Safety evaluation of toothpaste containing chloroform. I. Long-term studies in mice. *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, **2**, 799-819
- [12] Lock, E.A. (1989) Mechanism of nephrotoxic activation due to organohalogenated compounds. *Toxicol. Lett.*, **46**, 93-106
- [13] Palmer, A.K., Street, A.E., Roe, F.J.C., Worden, A.N. and Van Abbe, N.J. (1979) Safety evaluation of toothpaste containing chloroform. II. Long term studies in rats. *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, **2**, 821-833
- [14] Heywood, R., Sortwell, R.J., Noel, P.R.B., Street, A.E., Prentice, D.E., Roe, F.J.C., Wadsworth, P.F., Worden, A.N. and Van Abbe, N.J. (1979) Safety evaluation of toothpaste containing chloroform. III. Long-term study in beagle dogs. *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, **2**, 835-851
- [15] De Serres, F.J. and Asby, J. (1981) Evaluation of short term tests for carcinogens: report of the international collaborative program. *Prog. Mutat. Res.*, **1**, 143-145
- [16] Nestmann, E.R., Lee, E.G.-H., Matula, T.I., Douglas, G.R. and Mueller, J.C. (1980) Mutagenicity of constituents identified in pulp and paper mill effluents using the Salmonella/mammalian-microsome assay. *Mutat. Res.*, **79**, 203-212
- [17] Gocke, E., King, M.-T., Eckhardt, K. and Wild, D. (1981) Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European Communities. *Mutat. Res.*, **90**, 91-109
- [18] Kirkland, D.J., Smith, K.L. and Van Abbe, N.J. (1981) Failure of chloroform to induce chromosome damage or sister-chromatid exchanges in cultured human lymphocytes and failure to induce reversion in *Escherichia coli*. *Food Cosmet. Toxicol.*, **19**, 651-656
- [19] Van Abbe, N.J., Green, T.J., Jones, E., Richold, M. and Roe, F.J.C. (1982) Bacterial mutagenicity studies on chloroform in vitro. *Food Chem. Toxicol.*, **20**, 557-561
- [20] Callen, D.F., Wolf, C.R. and Philpot, R.M. (1980) Cytochrome P450 mediated genetic activity and cytotoxicity of seven halogenated aliphatic hydrocarbons in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat. Res.*, **77**, 55-63
- [21] Gualandi, G. (1984) Genotoxicity of the free-radical producers CCl_4 and lipoperoxide in *Aspergillus nidulans*. *Mutat. Res.*, **136**, 109-114
- [22] 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
- [23] Althaus, F.R., Laerence, 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

- [24] Perocco, P. and Prodi, G. (1981) DNA damage by haloalkanes in human lymphocytes cultured in vitro. *Cancer Lett.*, **13**, 213-218
- [25] Sturrock, J. (1977) Lack of mutagenic effect of halothane or chloroform on cultured cells using the azaguanine test system. *Br. J. Anaesthesiol.*, **49**, 207-210
- [26] White, A.E., Takehisa, S., Eger, E.I., Wolff, S. and Stevens, W.C. (1979) Sister chromatid exchanges induced by inhaled anesthetics. *Anesthesiology*, **50**, 426-430
- [27] Hatch, G.G., Mamay, P.D., Ayer, M.L., Casto, B.C. and Nesnow, S. (1983) Chemical enhancement of viral transformation in Syrian hamster embryo cells by gaseous and volatile chlorinated methanes and ethanes. *Cancer Res.*, **43**, 1945-1950
- [28] Petzold, G.L. and Swenberg, J.A. (1978) Detection of DNA damage induced in vivo following exposure of rats to carcinogens. *Cancer Res.*, **38**, 1589-1594
- [29] Mirsalis, J.C., Tyson, C.K. and Butterworth, B.E. (1982) The detection of genotoxic carcinogens in the *in vivo-in vitro* hepatocyte DNA repair assay. *Environ. Mutagenesis*, **4**, 553-562
- [30] Linde, H.W. and Mesnick, P.S. (1979) *Causes of Death of Anesthesiologists from the Chloroform Era* (EPA-600/1-79-043). Springfield, VA, National Technical Information Service
- [31] Lawrence, C.E., Taylor, P.R., Trock, B.J. and Reily, A.A. (1984) Trihalomethanes in drinking water and human colorectal cancer. *J. natl Cancer Inst.*, **72**, 563-568

ΔΙΧΛΩΡΟΜΕΘΑΝΙΟ

CAS No 75-09-2

EINECS No 2008389

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το διχλωρομεθάνιο (μεθυλενοχλωρίδιο, μεθυλενοδιχλωρίδιο) (σημείο ζέσεως, 39.7°C) διαθέτει ευρύτατη ποικιλία σημαντικών χρήσεων. Τα χαρακτηριστικά του σαν διαλύτη οδήγησαν στη χρήση του σε διαλυτικά βαφών, για την αφαίρεση της καφεΐνης από τον καφέ, σαν βιομηχανικού απολυμαντικού και παράγοντα καθαρισμού και σαν διαλύτη στην παραγωγή βιομηχανικών προϊόντων. Χρησιμοποιείται επίσης σαν συστατικό των προωθητικών μιγμάτων των aerosol και στην παραγωγή των οξικών ινών. Σαν αποτέλεσμα αυτών των εφαρμογών, ένας μεγάλος αριθμός ανθρώπων πιθανά εκτίθεται σε διχλωρομεθάνιο, μερικές φορές για μεγάλες χρονικές περιόδους.

Η εμπλοκή ελευθέρων ριζών στον αρχικό μεταβολισμό του διχλωρομεθανίου δεν φαίνεται να είναι σημαντική. Πειράματα *in vitro* με ήπαρ επίμυος, μύος, χάμστερ και ανθρώπου υποδηλώνουν μεγάλες διαφορές μεταξύ των ειδών σε ό,τι αφορά τον μεταβολισμό του. Όλα τα είδη φαίνονται να διαδέχονται μια κορέσιμη μεταβολική πορεία στην οποία εμπλέκεται το κυτόχρωμα P-450 με παραγωγή μονοξειδίου του άνθρακα. Υπάρχει επίσης μία μεταβολική πορεία υψηλής χωρητικότητας στην οποία εμπλέκεται μία κυτοσολική S-τρανσφεράση της γλουταθειόνης με παραγωγή δραστικών ενδιάμεσων βλαβερών για το κύτταρο. *In vitro* πειράματα υποδηλώνουν ότι αυτή η μεταβολική πορεία είναι πολύ ενεργή στον μυ, λιγότερο ενεργή στον επίμυ και μη ανιχνεύσιμη στον άνθρωπο ή το χάμστερ [1]. Μία ανασκόπηση παλαιότερων μεταβολικών και άλλων μελετών σε ζώα και στον άνθρωπο έχει δημοσιευθεί από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας [2].

Το διχλωρομεθάνιο έχει ταξινομηθεί και επισημανθεί από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων: Χη· R20· S24 (Παράρτημα 1, Οδηγία του Συμβουλίου 67/548/ΕΟΚ). Η επαναταξινόμηση και επανασήμανσή του βρίσκονται επί του παρόντος υπό εξέταση.

Το διχλωρομεθάνιο εξετάστηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1979 [3], 1986 [4] και 1987 [5]. Στην ενημέρωση του 1987,

αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του διχλωρομεθανίου σε πειραματόζωα. Υπάρχει ανεπαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης στον άνθρωπο. Η ουσία αυτή είναι ενδεχόμενα καρινογόνος για τον άνθρωπο (Ομάδα 2B)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Ομάδες 50 αρσενικών και 50 θηλυκών μυών εκτέθηκαν σε 0, 2000 ή 4000 ppm (0, 6940 ή 13880 mg/m³) διχλωρομεθάνιο (<99% καθαρό) με εισπνοή για 5 ώρες την ημέρα, 5 μέρες την εβδομάδα για 102 εβδομάδες. Η μελέτη τερματίστηκε σε 104 εβδομάδες. Η θνησιμότητα ήταν υψηλή. Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές δόσο-εξαρτώμενες αυξήσεις στις συχνότητες εμφάνισης όγκων του ήπατος και των πνευμόνων στους εκτεθέντες μύες. Οι συχνότητες εμφάνισης βρογχοοκυελιδικών αδενωμάτων στις τρεις ομάδες δόσεων ήταν, αντίστοιχα, στα αρσενικά: 3/50, 19/50 και 24/50· στα θηλυκά: 2/50, 23/48 και 28/48. Η συχνότητα εμφάνισης βρογχοοκυελιδικών καρκινωμάτων ήταν, στα αρσενικά: 2/50, 10/50 και 28/50· στα θηλυκά: 1/50, 13/48 και 29/48. Οι συχνότητες των ηπατοκυτταρικών αδενωμάτων ήταν, στα αρσενικά: 10/50, 14/49 και 14/49· στα θηλυκά: 2/50, 6/48 και 22/48· των ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων, στα αρσενικά: 13/50, 15/49 και 26/49· στα θηλυκά: 1/50, 11/48 και 32/48 [6].

Ομάδες 50 αρσενικών και 50 θηλυκών επίμυων εκτέθηκαν με εισπνοή σε συγκεντρώσεις 0, 1000, 2000 ή 4000 ppm (0, 3470, 6940 ή 13880 mg/m³) διχλωρομεθανίου (>99% καθαρού) για έξη ώρες την ημέρα, πέντε ημέρες την εβδομάδα για 102 εβδομάδες και θυσιάστηκαν μετά από 104 εβδομάδες μελέτης. Η επιβίωση των εκτεθέντων ζώων ήταν συγκρίσιμη με εκείνη των μαρτύρων, αλλά στα θηλυκά υψηλής δόσης ήταν μειωμένη σε σχέση με εκείνη των μαρτύρων: μάρτυρες, 30/50· χαμηλή δόση 22/50· μέση δόση 22/50· και υψηλή δόση 15/50. Στα εκτεθέντα θηλυκά παρατηρήθηκαν αυξημένες συχνότητες (5/50, 11/50, 13/50 και 23/50) καλοήθων όγκων του μαστικού αδένος (αποκλειστικά ινοαδενώματα, πλην ενός αδενώματος στην ομάδα υψηλής δόσης). Υπήρχε στατιστικά θετική τάση στη συχνότητα εμφάνισης καλοήθων όγκων στην περιοχή του μαστικού αδένος στα αρσενικά (1/50, 1/50, 4/50 και 9/50). Δεν υπήρχε διαφορά στη κατανομή άλλων τύπων όγκων μεταξύ των εκτεθειμένων ομάδων και της ομάδας των μαρτύρων [6].

Ομάδες περίπου 95 αρσενικών και θηλυκών επίμυων εκτέθηκαν με εισπνοή

σε συγκεντρώσεις 0, 500, 1500 ή 3500 ppm (0, 1735, 5200 ή 12145 mg/m³) διχλωρομεθανίου (99% καθαρού) για έξη ώρες την ημέρα, πέντε ημέρες την εβδομάδα για δύο χρόνια. Οι αριθμοί των ζώων που ήταν ακόμη ζωντανά στο τέλος της μελέτης ήταν 14, 14, 6 και 7 αρσενικά και 21, 24, 13 και 4 θηλυκά, αντίστοιχα. Δεν υπήρχε σημαντική αύξηση στην αναλογία των ζώων με καλοήθεις ή κακοήθεις όγκους του μαστικού αδένα· ωστόσο, ο συνολικός αριθμός των καλοήθων όγκων του μαστικού αδένα έδειξε μία ελαφρά δοσο-εξαρτώμενη αύξηση στα αρσενικά (μάρτυρες, 8/92· χαμηλή δόση, 6/95· μεσαία δόση, 11/95· υψηλή δόση, 17/97· $p=0.046$). Στα θηλυκά παρατηρήθηκε μια δοσο-εξαρτώμενη αύξηση ($p=0.001$) στον συνολικό αριθμό καλοήθων όγκων του μαστικού αδένα (165 σε 96· 218 σε 95· 245 σε 96· 287 σε 97). Η συχνότητα εμφάνισης σαρκωμάτων στη περιοχή των σιελογόνων αδένων του λαιμού αυξήθηκε στα αρσενικά της μεσαίας και υψηλής δόσης (1/92, 0/95, 5/95 και 11/97). Οι συγγραφείς σχολίασαν την παρουσία μιάς ιϊκής μόλυνσης η οποία ενδεχόμενα επηρέασε την έκβαση του πειράματος [7].

Σε μία άλλη μελέτη [8], ομάδα από 54 έγκυους επίμυες εκτέθηκε με εισπνοή σε διχλωρομεθάνιο (καθαρότητα 99.97%) σε συγκέντρωση 100 ppm (συγκέντρωση πολύ χαμηλότερη από εκείνη προηγούμενων μελετών) για 4 ώρες την ημέρα, 5 ημέρες την εβδομάδα για 7 εβδομάδες, κατόπιν για 7 ώρες την ημέρα, 5 ημέρες την εβδομάδα για 97 εβδομάδες επιπλέον. Μία ομάδα 60 μαρτύρων δεν υπέστη έκθεση. Ομάδες 60-70 αρσενικών ή θηλυκών εκτέθηκαν σ' αυτές τις συγκεντρώσεις από την 12η ημέρα *in utero* για 15 ή 104 εβδομάδες συνολικά. Υπήρχαν 158 αρσενικοί και 149 θηλυκοί μάρτυρες. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης όγκων.

Σε μία άλλη μελέτη [9], ομάδες 90 αρσενικών και 108 θηλυκών επίμυων εκτέθηκαν με εισπνοή σε διχλωρομεθάνιο (τεχνικό) σε συγκεντρώσεις 0, 50, 200 ή 500 ppm, 6 ώρες την ημέρα, 5 ημέρες την εβδομάδα. Όλοι οι αρσενικοί επίμυες θανατώθηκαν μετά από 20 μήνες και όλοι οι θηλυκοί που επιβίωσαν στους 24 μήνες. Οι θηλυκοί επίμυες οι οποίοι είχαν εκτεθεί σε 500 ppm έδειξαν αυξημένη συχνότητα καλοήθων όγκων του μαστικού αδένα σε κάθε επίμυ που έφερε όγκο (2.2 έναντι 1.8 στους μάρτυρες). Σε 30 θηλυκούς επίμυες οι οποίοι εκτέθηκαν σε 500 ppm διχλωρομεθάνιο για 12 μήνες και κατόπιν σε αέρα δωματίου για 12 μήνες, η συχνότητα καλοήθων μαστικών όγκων ανά πάσχοντα επίμυ ήταν 2.7. Σε 30 θηλυκά τα οποία εκτέθηκαν σε αέρα δωματίου για 12 μήνες και κατόπιν σε 500 ppm διχλωρομεθάνιο για 12 μήνες, η συχνότητα ήταν 2.3.

Ομάδες 95 αρσενικών και 95 θηλυκών syrian golden χάμστερ εκτέθηκαν με εισπνοή σε 0, 500, 1500 ή 3500 ppm (0, 1735, 5200 ή 12145 mg/m³) διχλωρομεθανίου (99% καθαρού) για έξη ώρες την ημέρα, πέντε μέρες την εβδομάδα για δύο χρόνια. Οι αριθμοί των ζώων που επιβίωσαν μέχρι το τέλος της μελέτης ήταν 16, 20, 11 και 14 αρσενικά και 0, 4, 10 και 9 θηλυκά. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης όγκων [7].

Ομάδες 50 αρσενικών και 50 θηλυκών μυών έλαβαν 100 ή 500 mg/kg βάρους διχλωρομεθάνιο (καθαρότητα 99.97%) σε ελαιόλαδο με στομαχικό καθετηριασμό επί 4-5 ημέρες την εβδομάδα για 64 εβδομάδες. Ομάδες 60 αρσενικών και 60 θηλυκών εχρησιμοποιήθηκαν σαν μάρτυρες και έλαβαν μόνο ελαιόλαδο. Στους αρσενικούς μύες οι οποίοι πέθαναν μεταξύ των 52 και 78 εβδομάδων παρατηρήθηκε αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης πνευμονικών όγκων (0/27 στους μάρτυρες σε σύγκριση με 4/41 στη χαμηλή δόση και 7/33 στην υψηλή). Η συχνότητα εμφάνισης όγκων του ήπατος δεν ήταν αυξημένη [8].

Ομάδες 50 αρσενικών και 50 θηλυκών επίμυων έλαβαν 0, 100 ή 500 mg/kg βάρους διχλωρομεθάνιο (καθαρότητα 99.97%) σε ελαιόλαδο με στομαχικό καθετηριασμό επί 4-5 μέρες την εβδομάδα για 64 εβδομάδες. Παρατηρήθηκε αύξηση της θνησιμότητας των ζώων και στα δύο φύλα στην υψηλή δόση. Παρατηρήθηκε ελαφρά υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης αδενοκαρκινωμάτων του μαστικού αδένου σε θηλυκά της υψηλής δόσης (4/50, 3/50 και 9/50 στους μάρτυρες, στη χαμηλή και υψηλή δόση, αντίστοιχα) [8].

Ομάδες αρσενικών και θηλυκών μυών έλαβαν στο πόσιμο νερό διχλωρομεθάνιο ποιότητας κατάλληλης για χρήση σε τρόφιμα, για 104 εβδομάδες σε συγκεντρώσεις 0 (μάρτυρες 1), 0 (μάρτυρες 2), 60, 125, 185 ή 250 mg/kg βάρους. Ο αριθμός των αρσενικών ή θηλυκών ανά ομάδα εκυμαίνετο από 50 έως 200. Σε ό,τι αφορά την επιβίωση, στα αρσενικά δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά σχετιζόμενη με την έκθεση· στα θηλυκά, αναφέρθηκε στατιστικά σημαντική τάση μακρύτερης επιβίωσης στις ομάδες που υπέστησαν έκθεση. Στους αρσενικούς μύες παρατηρήθηκε μία μικρή αλλά στατιστικά σημαντική ($p = 0.035$), δοσο-εξαρτώμενη αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης ηπατοκυτταρικών αδενωμάτων και/ή καρκινωμάτων (συνδυασμένων): 11/60, 13/65, 51/200, 30/100, 31/99 και 35/125 στις αντίστοιχες ομάδες. Ωστόσο, οι συγγραφείς σημείωσαν ότι η συχνότητες εμφάνισης όγκων στις ομάδες οι οποίες υπέστησαν έκθεση ήταν όμοιες με εκείνες που είχαν αναφερθεί για ιστορικούς μάρτυρες (διακύμανση, 5-58%) [10].

Σε ομάδες αρσενικών και θηλυκών επίμυων χορηγήθηκε στο πόσιμο νερό διχλωρομεθάνιο ποιότητας κατάλληλης για χρήση σε τρόφιμα για 104 εβδομάδες, σε συγκεντρώσεις 0 (μάρτυρες 1), 0 (μάρτυρες 2), 5, 50, 125 ή 250 mg/kg βάρους. Ο αριθμός των αρσενικών ή θηλυκών στην κάθε ομάδα εκυμαίνεται μεταξύ 50 και 85. Σε ό,τι αφορά την επιβίωση, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων μαρτύρων και των ομάδων οι οποίες υπέστησαν έκθεση. Στα θηλυκά, οι συχνότητες εμφάνισης νεοπλασματικών οζιδίων και/ή ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων (συνδυασμένων) ήταν: 0/85, 0/50, 1/85, 4/83, 1/85 και 6/85 στις έξι ομάδες, αντίστοιχα. Οι συχνότητες εμφάνισης όγκων στις ομάδες οι οποίες υπέστησαν έκθεση ήταν όμοιες με εκείνες που είχαν αναφερθεί σε ιστορικούς μάρτυρες (μέσος όρος 8%· διακύμανση, 0-16%). Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης όγκων του ήπατος στους αρσενικούς επίμυες [11].

2. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Το διχλωρομεθάνιο ήταν μεταλλαξογόνο στη *Salmonella typhimurium* [12,13] και στην *Escherichia coli* [14]. Προκάλεσε γονιδιακές μεταλλάξεις, μιτωτικό ανασυνδυασμό και γονιδιακή μετατροπή στον *Saccharomyces cerevisiae* μόνο κάτω από συνθήκες αυξημένων ενδογενών επιπέδων του κυτοχρώματος P-450 [15]. Προκάλεσε φυλοσύνδετες υπολειπόμενες θνησιγόνες μεταλλάξεις στη *Drosophila melanogaster*, αλλά μόνο σε δόσεις κοντά στα επίπεδα της θνησιγόνου [16].

Σε συστήματα δοκιμασίας που βασίζονται σε καλλιέργειες κυττάρων θηλαστικών το διχλωρομεθάνιο δεν συνδέθηκε ομοιοπολικά με το DNA ηπατοκυττάρων [17]· επίσης δεν προκάλεσε μη-προγραμματισμένη σύνδεση DNA σε ανθρώπινους ινοβλάστες και λεμφοκύτταρα, κύτταρα V79 από chinese χάμστερ και ηπατοκύτταρα επίμυος [18-20]. Έδωσε ασθενώς δετικό αποτέλεσμα ως προς την επαγωγή ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων σε κύτταρα V79 από chinese χάμστερ [18] και ανθρώπινα λεμφοκύτταρα [21]· ωστόσο, τα αποτελέσματα ήσαν αρνητικά σε κύτταρα ωοθήκης από chinese χάμστερ [22]. Το διχλωρομεθάνιο δεν προκάλεσε μεταλλάξεις σε κύτταρα V79 από Chinese χάμστερ ή κύτταρα λεμφώματος μύος L5178Y [18,21]. Προκάλεσε χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε κύτταρα ωοθήκης και ανθρώπινα λεμφοκύτταρα και κυτταρική εξαλλαγή σε εμβρυϊκά κύτταρα επίμυος Fischer. Επαύξησε τον μετασχηματισμό κυττάρων εμβρύου syrian χάμστερ από τον αδενοϊό πιθήκου SA7 [23,24].

Το διχλωρομεθάνιο δεν συνδέθηκε ομοιοπολικά στο DNA ήπατος και πνεύμονα επίμυος ή μυός *in vivo* [25,26]. Επίσης δεν προκάλεσε μη-προγραμματισμένη σύνδεση DNA σε ηπατικά κύτταρα επίμυος και μυός [27] και δεν αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης μικροπυρήνων σε κύτταρα μυελού των οστών μυός [16,28].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Σε μία μελέτη εργατών από ένα εργοστάσιο της Dow Chemicals στη Νότια Καρολίνα, ΗΠΑ στο οποίο εκατασκευάζετο διοξική («οξική») κυτταρίνη και ίνες τριοξικής κυτταρίνης, το διχλωρομεθάνιο ήταν το κύριο συστατικό και η μεθανόλη ένα λιγότερο σημαντικό συστατικό του συστήματος διαλυτών που χρησιμοποιείτο στην παραγωγή της τριοξικής κυτταρίνης· η ακετόνη ήταν ο μόνος διαλύτης που χρησιμοποιείτο στην παραγωγή της οξικής κυτταρίνης. Οι ομάδες που μελετήθηκαν αποτελούντο από 1271 εργάτες παραγωγής οι οποίοι είχαν απασχοληθεί επί τουλάχιστον τρεις μήνες στις περιοχές της παρασκευής και της πρέσας μετά την 1 Ιανουαρίου 1954 και πριν από την 1 Ιανουαρίου 1977· εντοπίσθηκε επιτυχώς το 82% από αυτούς. Εξετάσθηκε η θνησιμότητά τους αρχίζοντας τρεις μήνες μετά την ημερομηνία εισόδου τους έως τον Ιούνιο 1977. Οι αναμενόμενοι θάνατοι υπολογίστηκαν με βάση τη θνησιμότητα του λευκού πληθυσμού των ΗΠΑ. Παρατηρήθηκαν συνολικά 54 θάνατοι στην εκτεθειμένη ομάδα, ενώ αναμένοντο 49.5· υπήρξαν επτά θάνατοι από καρκίνο, ενώ αναμένοντο 11.0. Οι επτά θάνατοι από καρκίνο αφορούσαν 3 καρκίνους του πνεύμονα, 1 καρκίνο του παγκρέατος, 1 καρκίνο του παγκρέατος, 1 καρκίνο της ουροδόχου κύστεως, 1 οξεία μονοκυτταρική λευχαιμία και 1 καρκίνο άγνωστης πρωτογενούς θέσης [29,30].

Σε δύο μελέτες εργατών εργοστασίων της Dow Chemicals στο Pittsburg, Walnut Creek και στο Torrance, Καλιφόρνια, οι άνδρες εισήχθησαν στη μελέτη εφόσον είχαν απασχοληθεί συνεχώς για τουλάχιστον ένα έτος σε κάποιο από τα δύο εργοστάσια στις 1 Ιανουαρίου 1940 ή κατά οποιοδήποτε χρόνο πριν την 31 Δεκεμβρίου 1969. Η ομάδα που μελετήθηκε περιελάμβανε 1919 άνδρες, από τους οποίους εντοπίσθηκε επιτυχώς το 94%. Η θνησιμότητά τους παρακολουδήθηκε από το 1940 μέχρι το 1979. Για τον υπολογισμό των αναμενομένων θανάτων χρησιμοποιήθηκε η θνησιμότητα των λευκών αρρένων στις ΗΠΑ. Από την ομάδα, συνολικά 226 άνδρες είχαν απασχοληθεί για τουλάχιστον ένα χρόνο σε μία μονάδα παραγωγής χλωριωμένων μεθανίων (μεθυλοχλωριδίου, διχλωρομεθανίου, χλωροφωρμίου και τετρα-

χλωράνθρακα) και, πιο πρόσφατα, τετραχλωροαιθυλενίου. Σ' αυτή την υπο-ομάδα παρατηρήθηκαν 42 θάνατοι, ενώ αναμένοντο 66.7· παρατηρήθηκαν 9 θάνατοι από καρκίνο, ενώ αναμένοντο 13.0. Τρεις από τους θανάτους αυτούς ήταν από καρκίνους του παγκρέατος· μόνο 0.9 τέτοιοι θάνατοι αναμένοντο στην υπο-ομάδα μετά από εσωτερική διόρθωση ως προς την θνησιμότητα ολόκληρης της ομάδας [31].

Μιά μελέτη έγινε σε ομάδα ωρομισθών αρρένων εργατών παραγωγής και συντήρησης πλήρους απασχόλησης, οι οποίοι είχαν δουλέψει στο τμήμα επιστρώσης ταινιών της Kodak στο Rochester, NY, οποιαδήποτε στιγμή μεταξύ 1 Ιανουαρίου 1964 και 31 Δεκεμβρίου 1970 για τουλάχιστον 1 χρόνο [32]. Το διχλωρομεθάνιο είχε χρησιμοποιηθεί σαν ο κύριος διαλύτης στο τμήμα αυτό από το 1944 για την κατασκευή της βάσης φιλμ τριοξικής κυτταρίνης. Η ομάδα περιελάμβανε 1013 άνδρες, κατά πλειοψηφία μεγάλης διάρκειας απασχόλησης, από τους οποίους εντοπίσθηκε το 99%. Η θνησιμότητά τους παρακολούθηθηκε από την 1 Ιανουαρίου 1964 μέχρι τις 31 Δεκεμβρίου 1984. Οι αναμενόμενοι θάνατοι υπολογίστηκαν με βάση τη θνησιμότητα του γενικού πληθυσμού αρρένων της Πολιτείας της Νέας Υόρκης, της πόλης της Νέας Υόρκης εξαιρουμένης, μεταξύ 1965-1980. Συνολικά, παρατηρήθηκαν 176 θάνατοι στην ομάδα, ενώ αναμένοντο 253.2. Υπήρξαν 41 θάνατοι από καρκίνο, με 59.3 αναμενόμενους· 14 ήταν θάνατοι από καρκίνο του πνεύμονα (αναμενόμενοι 21.0). Δεν υπήρξαν θάνατοι από καρκίνο του ήπατος, ενώ αναμένοντο 0.8. Σε μία υπο-ομάδα 310 ανδρών της κατηγορίας «υψηλής-παρατεταμένης» έκθεσης (ppm-έτη, 750 +), εμφανίστηκαν 5 θάνατοι από καρκίνο του πνεύμονα, ενώ αναμένοντο 9.2. Δεν αναφέρθηκαν ξεχωριστά στοιχεία για μία υποκατηγορία 289 ανδρών με μέσο επίπεδο έκθεσης >40 ppm και μέγιστες εκθέσεις >5000 ppm. Ταξινόμηση της θνησιμότητας από καρκίνο κατά θέση καρκίνου αποκάλυψε αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του παγκρέατος (παρατηρήθηκαν 8 θάνατοι, αναμένοντο 3.2).

Σύγκριση των τύπων καρκίνου μεταξύ των 3 παραπάνω ομάδων υποδηλώνει ενδεχόμενο κίνδυνο καρκίνου του παγκρέατος μετά από έκθεση σε διχλωρομεθάνιο. Παρατηρήθηκαν συνολικά 10 θάνατοι ενώ ο αναμενόμενος αριθμός ήταν περίπου 5 [33,34].

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Το διχλωρομεθάνιο δοκιμάστηκε ως προς την ικανότητα καρκινογένεσης σε μύες, επίμυες και χάμστερ με εισπνοή και με στομαχικό καθετηριασμό.

Ήταν καρκινογόνο σε μύες μετά από χορήγηση με εισπνοή, προκαλώντας όγκους του ήπατος και των πνευμόνων σε ζώα και των δύο φύλων. Μετά από χορήγηση διχλωρομεθανίου με εισπνοή σε επίμυες, παρατηρήθηκε αύξηση στον συνολικό αριθμό ή την πολλαπλότητα των καλοήθων όγκων του μαστικού αδένου. Σε μελέτες στις οποίες χορηγήθηκε χλωροφόρμιο σε μύες και επίμυες με στομαχικό καθετηριασμό, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης όγκων του πνεύμονα σε αρσενικούς μύες και ελαφρά αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης κακοήθων μαστικών όγκων σε θηλυκούς επίμυες.

Το διχλωρομεθάνιο ήταν μεταλλαξογόνο σε βακτήρια, ζύμες και στη *Drosophila melanogaster*. Δεν προκάλεσε βλάβες του DNA ούτε ήταν μεταλλαξογόνο σε κύτταρα θηλαστικών *in vitro*, αλλά προκάλεσε κυτταρική εξαλλαγή. Δεν προκάλεσε βλάβες του DNA ούτε ήταν κλαστογονικό σε θηλαστικά *in vivo*.

Σε τρεις μελέτες, η μέση θνησιμότητα από καρκίνο ήταν κάτω από το επίπεδο που αναμένετο σε πληθυσμούς αναφοράς και δεν υπήρξε ένδειξη αυξημένου κινδύνου καρκίνων του πνεύμονα ή του ήπατος. Σύγκριση των τύπων καρκίνου ανάμεσα σε τρεις καλά μελετημένες ομάδες, ωστόσο, υποδηλώνει ένα ενδεχόμενο καρκίνου του παγκρέατος μετά από έκθεση σε διχλωρομεθάνιο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Απαιτούνται περαιτέρω επιδημιολογικές μελέτες ώστε να καθοριστεί κατά πόσον ο αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του παγκρέατος που έχει συσχετισθεί με έκθεση σε διχλωρομεθάνιο είναι τυχαίο εύρημα.

Βιβλιογραφία

- [1] European Chemical Industry, Ecology and Toxicology Centre (1989) *Methylene Chloride (Dichloromethane): an Overview of Experimental Work Investigating Species Differences in Carcinogenicity and their Relevance to Man* (Technical Report No. 34), Brussels
- [2] World Health Organization (1984) *Methylene Chloride* (Environmental Health Criteria, No. 32), Geneva
- [3] IARC (1979) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 20, *Some Halogenated Hydrocarbons*, Lyon, pp. 449-465

- [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, pp. 43-85
- [5] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Suppl. 7, *Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*, Lyon, pp. 194-195
- [6] National Toxicology Program (1986) *Toxicology and Carcinogenesis Studies of Dichloromethane (Methylene Chloride) (CAS No. 75-09-2) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies)* (Tech. Rep. Ser. No. 306; NIH Publ. No. 86-2562), Research Triangle Park, NC
- [7] Burek, J.D., Nitschke, K.D., Bell, T.J., Wackerle, D.L., Childs, R.C., Beyer, J.E., Dittenber, D.A., Rampy, L.W. and McKenna, M.J. (1984) Methylene chloride: a two-year inhalation toxicity and oncogenicity study in rats and hamsters. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **4**, 30-47
- [8] Maltoni, C., Cotti, G. and Perino, G. (1988) Long-term carcinogenicity bioassays on methylene chloride administered by ingestion to Sprague-Dawley rats and Swiss mice and by inhalation to Sprague-Dawley rats. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **534**, 352-366
- [9] Nitschke, K.D., Burek, J.D., Bell, T.J., Kociba, R.J., Rampy, L.W. and McKenna, M.J. (1988) Methylene chloride: a 2-year inhalation toxicity and oncogenicity study in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **11**, 48-59
- [10] Serota, D.G., Thakur, A.K., Ulland, B.M., Kirschman, J.C., Brown, N.M., Coots, R.G. and Morgareidge, K. (1986) A two-year drinking-water study of dichloromethane on rodents: II. Mice. *Food. Chem. Toxicol.*, **24**, 959-963
- [11] Serota, D.G., Thakur, A.K., Ulland, B.M., Kirschman, J.C., Brown, N.M., Coots, R.G. and Morgareidge, K. (1986) A two-year drinking-water study of dichloromethane on rodents: I. Rats. *Food Chem. Toxicol.*, **24**, 951-958
- [12] Jongen, W.M.F., Harmsen, E.G.M., Alink, G.M. and Koeman, J.H. (1982) The effect of glutathione conjugation and microsomal oxidation on the mutagenicity of dichloromethane in *S. typhimurium*. *Mutat. Res.*, **95**, 183-189
- [13] Green, T. (1983) The metabolic activation of dichloromethane and chlorofluoromethane in a bacterial mutation assay using *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.*, **118**, 277-288
- [14] Osterman-Golkar, S., Hussain, S., Walles, S., Anderstam, B. and Sigvardsson, K. (1983) Chemical reactivity and mutagenicity of some dihalomethanes. *Chem-Biol. Interactions*, **46**, 121-130
- [15] Callen, D.F., Wolf, C.R. and Philpot, R.M. (1980) Cytochrome P-450 mediated genetic activity and cytotoxicity of seven halogenated aliphatic hydrocarbons in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat. Res.*, **77**, 55-63

- [16] Gocke, E., King, M.-T, Eckhardt, K. and Wild, D. (1981) Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European Communities. *Mutat. Res.*, **90**, 91-109
- [17] Cunningham, M.L., Gandolfi, A.J., Brendel, K. and Sipes, I.G. (1981) Covalent binding of halogenated volatile solvents to subcellular macromolecules in hepatocytes. *Life Sci.*, **29**, 1207-1212
- [18] Jongen, W.M.F., Lohman, P.H.M., Kottenhagen, M.J., Alink, G.M., Berends, F. and Koeman, J.H. (1981) Mutagenicity testing of dichloromethane in short-term mammalian test systems. *Mutat. Res.*, **81**, 203-213
- [19] Andrae, U. and Wolff, T. (1983) Dichloromethane is not genotoxic in isolated rat hepatocytes. *Arch. Toxicol.*, **52**, 287-290
- [20] Perocco, P. and Prodi, G. (1981) DNA damage by haloalkanes in human lymphocytes cultured in vitro. *Cancer Lett.*, **13**, 213-218
- [21] Thilagar, A.K., Back, A.M., Kirby, P.E., Kumaroo, P.V., Pant, K.J., Clarke, J.J., Knight, R. and Haworth, S.R. (1984) Evaluation of dichloromethane in short term in vitro genetic toxicity assays. (Abstract no. Cb-41) *Environ. Mutagenesis*, **6**, 418-419
- [22] Thilagar, A.K. and Kumaroo, V. (1983) Induction of chromosome damage by methylene chloride in CHO cells. *Mutat. Res.*, **116**, 361-367
- [23] Price, P.J., Hassett, C.M. and Mansfield, J.I. (1978) Transforming activities of trichloroethylene and proposed industrial alternatives. *In vitro*, **14**, 290-293
- [24] Hatch, G.C., Mamay, P.D., Ayer, M.L., Casto, B.C. and Nesnow, S. (1983) Chemical enhancement of viral transformation in Syrian hamster embryo cells by gaseous and volatile chlorinated methanes and ethanes. *Cancer Res.*, **43**, 1945-1950
- [25] Green, T., Provan, W.M., Collinge, D.C. and Guest, A.E. (1988) Macromolecular interactions of inhaled methylene chloride in rats and mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **93**, 1-10
- [26] Ottenwalder, H. and Peter, H. (1989) DNA binding assay of methylene chloride in rats and mice. *Arch. Toxicol.*, **63**, 162-163
- [27] Trueman, R.W. and Ashby, J. (1987) Lack of UDS activity in the livers of mice and rats exposed to dichloromethane. *Environ. Mol. Mutagenesis*, **10**, 189-195
- [28] Sheldon, T., Richardson, C.R. and Elliott, B.M. (1987) Inactivity of methylene chloride in the mouse bone marrow micronucleus assay. *Mutagenesis*, **2**, 57-59
- [29] Ott, M.G., Skory, L.K., Holder, B.B., Bronson, J.M. and Williams, P.R. (1983) Health evaluation of employees occupationally exposed to methylene chloride. General study design and environmental considerations. *Scand. J. Work. Environ. Health*, **9** (Suppl. 1), 1-7

- [30] Ott, M.G., Skory, L.K., Holder, B.B., Bronson, J.M. and Williams, P.R. (1983) Health evaluation of employees occupationally exposed to methylene chloride. Mortality. *Scand. J. Work Environ. Health*, **9** (Suppl. 1), 8-16
- [31] Ott, M.G., Carlo, G.L., Steinberg, S. and Bond, G.G. (1985) Mortality among employees engaged in chemical manufacturing and related activities. *Am. J. Epidemiol.*, **122**, 311-322
- [32] Hearne, F.T., Grose, F., Pifer, J.W., Friedlander, B.R. and Raleigh, R.L. (1987) methylene chloride mortality study: dose-response characterization and animal model comparison. *J. Occup. Med.*, **29**, 217-228
- [33] Mirer, F.E., Silverstein, M. and Park, R. (1988) Methylene chloride and cancer of the pancreas. *J. Occup. Med.*, **30**, 475-476
- [34] Hearne, F.T., Pifer, J.W., Grose, F. and Katz, G.V. (1988) Methylene chloride and cancer of the pancreas (the authors reply). *J. Occup. Med.*, **30**, 480-481

1,4-ΔΙΟΞΑΝΗ
CAS No 123-91-1
EINECS No 2046618

1. Εισαγωγικά σχόλια

Η 1,4-διοξάνη (διοξειδίο του διαιθυλενίου, p-διοξάνη, αιθέρας της αιθυλενογλυκόλης) χρησιμοποιείται εκτεταμένα σαν διαλύτης, π.χ. για κυτταρίνες, ρητίνες, έλαια, λίπη, κεριά, λάκες, βερνίκια καθώς και για πολλές οργανικές αλλά και ανόργανες ενώσεις. Χρησιμοποιείται επίσης σαν σταθεροποιητής σε χλωριωμένους διαλύτες.

Η 1,4-διοξάνη είναι κυκλικός αιθέρας (σημείο ζέσεως, 101°C) και επομένως δεν είναι πολύ δραστική χημικά. Αναμιγνύεται καλά με το νερό. Όπως όλοι οι αιθέρες, κατά την έκθεση στο φως και τον αέρα σχηματίζει εύκολα υπεροξειδία τα οποία είναι εκρηκτικά. Στους επίμυες, η 1,4-διοξάνη απεκκρίνεται μερικώς αμετάβλητη, αλλά ο κύριος μεταβολίτης είναι μία λακτόνη, η 2-οξο-1,4-διοξάνη, η οποία είναι πολύ περισσότερο τοξική απ' ό τι η ίδια η 1,4-διοξάνη. Η ποσότητα της λακτόνης που απεκκρίνεται αυξάνεται σημαντικά μετά την επαγωγή οξειδασών μικτής λειτουργίας, πράγμα που υποδηλώνει ότι η δέση σχηματισμού της είναι το ενδοπλασματικό δίκτυο [1,2].

Η 1,4-διοξάνη έχει ταξινομηθεί και επισημανθεί από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων: Χη· R 11-36/37-40· S 16-36/37 (Ο.Ι. No L259, 19.9.1988 p. 1).

Η 1,4-διοξάνη εξετάστηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC). Το 1976 [3] και το 1987 [1]. Στην ενημέρωση του 1987, η 1,4-διοξάνη αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης της 1,4-διοξάνης σε ζώα. Δεν υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης της 1,4-διοξάνης στον άνθρωπο. Η ουσία αυτή είναι ενδεχόμενα καρκινογόνος για τον άνθρωπο (Ομάδα 2B)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Πέντε ομάδες 96 αρσενικών και 96 θηλυκών επίμυων εκτέθηκαν είτε σε καθαρό αέρα είτε σε αέρα που περιείχε 111 ppm (400 mg/m^3) 1,4-διοξάνης (99.9%) για 7 ώρες την ημέρα, 5 ημέρες την εβδομάδα για 2 χρόνια. Πενήντα τοις εκατό των ζώων επέζησαν πέραν των 20 μηνών. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης όγκων (συμπεριλαμβανομένων και των ρινικών όγκων) στα 525 εκτεθέντα ζώα που εξετάστηκαν, σε σύγκριση με τους 347 μάρτυρες [5].

Σε ομάδες 50 αρσενικών και 50 θηλυκών μυών στους οποίους χορηγήθηκε 0.5 ή 1% (v/v) 1,4-διοξάνη στο πόσιμο νερό για 90 εβδομάδες εμφανίσθηκαν καρκινώματα των ηπατικών κυττάρων: αρσενικά, μάρτυρες 2/49, χαμηλή δόση 18/50, υψηλή δόση 24/37 [6].

Σε ομάδα 26 αρσενικών επίμυων χορηγήθηκε 1,4-διοξάνη 1% στο πόσιμο νερό για 63 εβδομάδες (συνολική δόση, 132 g). Σε 6 ζώα εμφανίσθηκαν όγκοι του ήπατος που εκυμαίνοντο από μικρά νεοπλασματικά οζίδια έως πολυεστιακά ηπατοκυτταρικά καρκινώματα: ένας από τους επίμυες αυτούς ανέπτυξε επίσης καρκίνωμα των μεταβατικών κυττάρων της νεφρικής πυέλου. Επιπλέον, ένας επίμυς είχε λευχαιμία. Μεταξύ 9 μαρτύρων εμφανίστηκε ένα λεμφοσάρκωμα [7].

Σε τέσσερις ομάδες 28-32 αρσενικών επίμυων χορηγήθηκε 0.75, 1.0, 1.4 ή 1.8% 1,4-διοξάνη στο πόσιμο νερό για 13 μήνες (συνολικές δόσεις, 104-256 g/ζώο) και θυσιάστηκαν στους 16 μήνες. Ένας επίμυς του 0.75%, 1 του 1.0%, 2 του 1.4% και 2 του 1.8% 1,4-διοξάνης ανέπτυξαν όγκους της ρινικής κοιλότητας. Οι όγκοι αυτοί ήσαν μαλπιγιακά καρκινώματα με περιοχές που περιείχαν αδενοκαρκινώματα σε 2 περιπτώσεις. Όγκοι των ηπατικών κυττάρων (ηπατώματα και ηπατοκυτταρικά καρκινώματα) αναπτύχθηκαν σε 3 επίμυες και σε 12 επίμυες οι οποίοι έλαβαν δόσεις διοξάνης 1.4% και 1.8%, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκαν μικροσκοπικές αλλοιώσεις οι οποίες περιγράφονται σαν «αρχόμενα ηπατώματα» σε όλες τις εκτεθείσες ομάδες (4, 9, 13 και 11 ζώα, αντίστοιχα). Σε 1/30 μάρτυρες εμφανίστηκε ένα υποδόριο ίνωμα «στο πίσω μέρος της ρινός» [8, 9].

Σε τέσσερις ομάδες 60 αρσενικών και 60 θηλυκών επίμυων χορηγήθηκαν 0, 0.01, 0.1 ή 1% 1,4-διοξάνη στο πόσιμο νερό για μέχρι 716 ημέρες (μέσες ημερήσιες δόσεις: αρσενικά, 0, 10, 94, 1015 mg/kg βάρους, θηλυκά, 0, 19, 148, 1599 mg/kg βάρους, αντίστοιχα). Στην μέγιστη δόση το 50%

των ζώων επιβίωσε για 16 μήνες, ενώ στις άλλες ομάδες η αντίστοιχη τιμή ήταν 22 μήνες. Στα ζώα της μέγιστης δόσης παρατηρήθηκαν 10 ηπατοκυτταρικά καρκινώματα, 2 χολαγγειώματα και 3 μαλπιγιακά καρκινώματα της ρινικής κοιλότητας, σε σύγκριση με 1 ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα σ' ένα επίμυ ο οποίος έλαβε 0.1% 1,4-διοξάνη. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης όγκων σε επίμυες στους οποίους χορηγήθηκαν οι δύο χαμηλότερες δόσεις [10].

Σε ομάδες 35 επίμυων και των δύο φύλων χορηγήθηκε 1,4-διοξάνη στο πόσιμο νερό σε συγκεντρώσεις 0.5 ή 1% (v/v) για 110 εβδομάδες. Παρατηρήθηκαν μαλπιγιακά καρκινώματα των ρινικών χοανών σε: αρσενικά - μάρτυρες 0/33, χαμηλή δόση 12/33, υψηλή δόση 16/34· θηλυκά - μάρτυρες 0/34, χαμηλή δόση 10/35, υψηλή δόση 8/35. Στα θηλυκά παρατηρήθηκαν επίσης ηπατοκυτταρικά αδενώματα σε 0/31 μάρτυρες, 10/33 επίμυες χαμηλής δόσης και 11/32 επίμυες υψηλής δόσης [6].

Είκοσι-δύο αρσενικά ινδικά χοιρίδια έλαβαν πόσιμο νερό το οποίο περιείχε 0.5-2% 1,4-διοξάνη για περίοδο 23 μηνών (συνολική δόση, 588-635 g/ζώο). Όλα τα ζώα θυσιάστηκαν μέσα σε 28 μήνες. Δύο ζώα είχαν καρκινώματα της χοληδόχου κύστεως, και 3 είχαν ηπατώματα. Δεν αναφέρθηκε κανένας όγκος του ήπατος σε 10 μη-εκτεθέντες μάρτυρες [11].

Σε αρσενικούς μύες στους οποίους χορηγήθηκαν ενδοπεριτοναϊκές ενέσεις 1,4-διοξάνης 3 φορές την εβδομάδα για 8 εβδομάδες (συνολική δόση, 12000 mg/kg βάρους) παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης όγκων του πνεύμονα [12].

3. Πληροφορίες για μεταλλαζογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Η 1,4-διοξάνη δεν προκάλεσε μεταλλάξεις στη *Salmonella typhimurium* [13, 14] ή ανευπλοειδία σε ζύμη [15] ούτε φυλοσύνδετες υπολειπόμενες θνησιγόνες μεταλλάξεις στην *Drosophila melanogaster* [16].

Προκάλεσε ρήγματα και σταυροδεσμούς της αλυσίδας του DNA σε ηπατοκύτταρα επίμυος *in vitro* [13].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Μιά μελέτη έγινε σε εργάτες ενός εργοστασίου της Dow Chemicals στο Τέξας, ΗΠΑ, οι οποίοι είχαν εργαστεί για περισσότερο από ένα μήνα κατά τη περίοδο από 1 Απριλίου 1954 έως 30 Ιουνίου 1975 είτε στη μονάδα παρασκευής 1,4-διοζάνης είτε στη μονάδα επεξεργασίας όπου η 1,4-διοζάνη αναμιγνύεται με άλλες ουσίες [18]. Η ομάδα περιελάμβανε 165 άνδρες. Η έκθεση θεωρήθηκε χαμηλού επιπέδου (<25 ppm) και σχετικά μικρής διάρκειας. Παρακολουθήθηκε η θνησιμότητα μέχρι τις 30 Ιουνίου 1975, και χρησιμοποιήθηκε για σύγκριση η θνησιμότητα των λευκών αρρένων στο Τέξας. Παρατηρήθηκαν συνολικά 12 θάνατοι ενώ αναμένοντο 9.8. Υπήρξαν 3 θάνατοι από καρκίνο (1 καρκίνωμα του στομάχου, 1 καρκίνωμα των κυττάρων του πνεύμονα και 1 κακοήθης όγκος του μεσοθωρακίου, μη ταξινομημένος), ενώ αναμένοντο συνολικά 1.7 θάνατοι από καρκίνο.

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Η 1,4-διοζάνη έχει δοκιμαστεί σε επίμυες με εισπνοή και σε μύες, επίμυες και ινδικά χοιρίδια στο πόσιμο νερό. Δεν προκάλεσε όγκους μετά τη χορήγηση με εισπνοή. Είναι καρκινογόνος σε μύες και επίμυες μετά από χορήγηση από το στόμα, επάγοντας όγκους του ήπατος σε μύες και όγκους του ήπατος και του ρινικού συστήματος σε επίμυες. Μικρός αριθμός όγκων του ήπατος και της χοληδόχου βρέθηκε σε ινδικά χοιρίδια.

Η 1,4-διοζάνη δεν ήταν μεταλλαζογόνος σε βακτήρια, σε ζύμες ή στη *Drosophila melanogaster*. Αναφέρθηκε βλάβη του DNA σε ηπατοκύτταρα επίμυος τα οποία υπέστησαν έκθεση *in vitro*.

Δεν υπάρχουν επαρκή επιδημιολογικά δεδομένα ώστε να αξιολογηθεί η ικανότητα καρκινογένεσης της 1,4-διοζάνης στον άνθρωπο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Χρειάζεται να γίνουν μελέτες της ικανότητας μεταλλαζογένεσης σε κύτταρα δηλαστικών με μέτρηση των γονιδιακών μεταλλάξεων και των χρωμοσωμικών ανωμαλιών, καθώς επίσης και μελέτες *in vivo*.

Βιβλιογραφία

- [1] Woo, Y.T., Arcos, J.C., Argus, M.F., Griffin, C.W. and Nishiyama, K. (1977) Metabolism *in vivo* of dioxane: Identification of p-dioxane-2-one as the major urinary metabolite. *Biochem. Pharmacol.*, **26**, 1535-1538
- [2] Woo, Y.T., Argus, M.F. and Arcos, J.C. (1977) Metabolism *in vivo* of dioxane: effect of inducers and inhibitors of hepatic mixed-function oxidases. *Biochem. Pharmacol.*, **25**, 1539-1542
- [3] 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 Anaesthetics*, Lyon, pp. 247-256
- [4] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Suppl. 7, *Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs, Volumes 1 to 42*, Lyon, p. 201
- [5] Torkelson, T.R., Leong, B.K.J., Kociba, R.J., Richter, W.A. and Gehring, P.J. (1974) 1,4-Dioxane. II. Results of a 2-year inhalation study in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **30**, 287-298
- [6] National Cancer Institute (1978) *Bioassay of 1,4-Dioxane for Possible Carcinogenicity* (Tech. Rep. Ser. No. 80), Bethesda, MD, National Institutes of Health
- [7] Argus, M.F., Arcos, J.C. and Hoch-Ligeti, C. (1965) Studies on the carcinogenic activity of protein-denaturing agents: hepatocarcinogenicity of dioxane. *J. Natl Cancer Inst.*, **35**, 949-958
- [8] Hoch-Ligeti, C., Argus, M.F. and Arcos, J.C. (1970) Induction of carcinomas in the nasal cavity of rats by dioxane. *Br. J. Cancer*, **24**, 164-167
- [9] Argus, M.F., Sohal, R.S., Bryant, G.M., Hoch-Ligeti, C. and Ardos, J.C. (1973) Doseresponse and ultrastructural alterations in dioxane carcinogenesis. Influence of methylcholanthrene on acute toxicity. *Eur. J. Cancer*, **9**, 237-243
- [10] Kociba, R.J., McCollister, S.B., Park, C., Torkelson, T.R. and Gehring, P.J. (1974) 1,4-Dioxane. I. Results of a 2-year ingestion study in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **30**, 275-286
- [11] Hoch-Ligeti, C. and Argus, M.F. (1970) Effect of carcinogens on the lung of guineapigs. In: Nettesheim, P., Hanna, M.G., Jr and Deatherage, J.W., Jr, eds, *Converence on the Morphology of Experimental Respiratory Carcinogenesis, Gatinsburg, Tenn., 1970* (AEC Symposium Series No. 21), Springfield, Virginia, National Technical Information Service, pp. 267-269
- [12] Stoner, G.D., Conran, P.B., Greisiger, E.A., Stober, J., Morgan, M. and Pereira, M.A. (1986) Comparison of two routes of chemical administration on the lung adenoma response in strain A/J mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **82**, 19-31

- [13] Stott, W.T., Quast, J.F. and Watanabe, P.G. (1981) Differentiation of the mechanisms of oncogenicity of 1,4-dioxane and 1,3-hexachlorobutadiene in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **60**, 267-300
- [14] Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W. and Zeiger, E. (1983) *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutagenesis*, **5**, (Suppl. 1), 3-142
- [15] Zimmerman, F.K., Mayer, W.M., Scheel, I. and Resnick, M.A. (1985) Acetone, methyl ethyl ketone, ethylacetate, acetonitrile and other polar aprotic solvents are strong inducers of aneuploidy in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat. Res.*, **149**, 339-351
- [16] 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 the National Toxicology Program. *Environ. Mutagenesis*, **7**, 349-367
- [17] Sina, J.F., Bean, C.L., Dysart, G.R., Taylor, V.I. and Bradley, M.O. (1983) Evaluation of the alkaline elution/rat hepaocyte assay as a predictor of carcinogenic-mutagenic potential. *Mutat. Res.*, **113**, 357-391
- [18] Buffler, P.A., Wood, S.M., Suarez, L. and Kilian, D.J. (1978) Mortality follow-up of workers exposed to 1,4-dioxane. *J. occup. Med.*, **20**, 255-59

ΦΘΑΛΙΚΟΣ ΔΙ-(2-ΑΙΘΥΛΕΞΥΛ)ΕΣΤΕΡΑΣ

CAS No. 117-81-7

EINECS No. 2042110

1. Εισαγωγικά σχόλια

Ο φθαλικός δι-(2-αιθυλεξυλ)εστέρας (1,2-δικαρβοξυλικό οξύ του βενζολίου, DEHP) σε θερμοκρασία δωματίου είναι ένα άχρωμο έως κίτρινο ελαιώδες υγρό (σημείο ζέσεως 370°C). Χρησιμοποιείται ευρύτατα σαν πλαστικοποιητής στην παραγωγή πλαστικών, ειδικά του πολυβινυλοχλωριδίου. Ο άνθρωπος μπορεί να εκτεθεί σ' αυτή την ουσία μέσω της εκχύλισής της απο σωληνώσεις που χρησιμοποιούνται για ιατρικές μεταγγίσεις. Υδρολύεται *in vivo* στον μονοεστέρα, φθαλικό μονο-(2-αιθυλεξυλ)εστέρα, ο οποίος στη συνέχεια μετατρέπεται σε μία σειρά οξειδωμένων μεταβολιτών, όπως η 2-αιθυλεξανόλη η οποία απελευθερώνεται κατά την υδρόλυση. *In vitro* μελέτες υποδηλώνουν ότι ο φθαλικός δι(2-αιθυλεξυλ)εστέρας απορροφάται σημαντικά μετά από εισπνοή, άνκαι σε θερμοκρασία δωματίου έχει πολύ χαμηλή πτητικότητα [1-3].

Ο φθαλικός δι-(2-αιθυλεξυλ)εστέρας, από κοινού με ορισμένους θεραπευτικούς παράγοντες όπως το clofibrate, μπορεί να επάγει υπολιπιδαιμία, ηπατομεγαλία και πολλαπλασιασμό των ηπατικών υπεροξεισωματίων σε επίμυες και σε μύες επάγει ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Πρόσφατες πληροφορίες υποδηλώνουν ένα συσχετισμό μεταξύ του πολλαπλασιασμού των ηπατικών υπεροξεισωματίων και της επαγωγής ηπατοκυτταρικού καρκινώματος σε επίμυες και μύες. Μέχρι στιγμής δεν έχει αποδειχθεί αιτιολογική σύνδεση μεταξύ των δύο αυτών φαινομένων και οι μηχανισμοί του πολλαπλασιασμού των υπεροξεισωματίων και της ηπατοκαρκινογένεσης παραμένουν αδιευκρίνιστοι [3-7].

Υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ειδών ως προς την απόκριση στους επαγωγείς πολλαπλασιασμού των υπεροξεισωματίων, με τα τρωκτικά γενικά να αποκρίνονται ενώ οι χοίροι και κάποια πρωτεύοντα φαίνεται να μην αποκρίνονται. Σε ισομοριακές δόσεις, για παράδειγμα, ο φθαλικός δι-(2-αιθυλεξυλ)εστέρας επάγει πολλαπλασιασμό των υπεροξεισωματίων στον μύ, στον επίμυ, στο *syrian golden* χάμστερ και στον σκύλο αλλά όχι στο ινδικό χοιρίδιο, στο κουνέλι, στον πίθηκο *rhesus* ή στον πίθηκο *marmoset* [3, 4, 8, 9]. Τα λίγα διαθέσιμα στοιχεία υποδηλώνουν ότι τα ανθρώπινα

ηπατοκύτταρα εμπίπτουν στην τελευταία κατηγορία, αφού το ανθρώπινο ήπαρ είναι ανθεκτικό στον επαγωγέα πολλαπλασιασμού των υπεροξεισωματιών clofibrate *in vivo*, και ο φθαλικός δι-(2-αιθυλεξυλ)εστέρας δεν έδωσε καμμία ένδειξη επαγωγής πολλαπλασιασμού των υπεροξεισωματιών *in vitro* [3, 10, 11].

Όπως και άλλοι επαγωγείς του πολλαπλασιασμού των υπεροξεισωματιών, ο φθαλικός δι-(2-αιθυλεξυλ)εστέρας έχει δώσει κυρίως αρνητικά αποτελέσματα σε δοκιμασίες της ικανότητας μεταλλαζογένεσης. Ωστόσο, μελέτες ανευπλοειδίας και κυτταρικής εξαλλαγής έχουν δώσει θετικά αποτελέσματα και έχει προταθεί ότι ίσως αυτό οφείλεται σε επιδράσεις πάνω στις κυτταρικές μεμβράνες και τη μιτωτική άτρακτο παρόμοιες με εκείνες των απορρυπαντικών [12]. Έχει επίσης προταθεί ότι το υπεροξειδίο του υδρογόνου το οποίο παράγεται σαν αποτέλεσμα του πολλαπλασιασμού των υπεροξεισωματιών ενδέχεται να οδηγεί σε μεταλλάξεις [4].

Η ταξινόμηση και ο χαρακτηρισμός του φθαλικού δι-(2-αιθυλεξυλ)εστέρα βρίσκεται υπό εξέταση από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων.

Ο φθαλικός δι-(2-αιθυλεξυλ)εστέρας εξετάστηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1982 [13] και το 1987 [14]. Στην αναθεώρηση του 1987 αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του φθαλικού δι-(2-αιθυλεξυλ)εστέρα σε πειραματόζωα. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία ώστε να αξιολογηθεί η ικανότητα καρκινογένεσης του δι-(2-αιθυλεξυλ)εστέρα στον άνθρωπο. Η ουσία αυτή είναι ενδεχόμενα καρκινογόνος για τον άνθρωπο (Ομάδα 2B)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Ομάδες αρσενικών και θηλυκών χάμστερ εκτέθηκαν συνεχώς για όλη τους τη ζωή σε ατμόσφαιρα κορεσμένη με φθαλικό δι-(2-αιθυλεξυλ)εστέρα ($15 \mu\text{g}/\text{m}^3$) [15]. Η επιβίωση ήταν συγκρίσιμη με εκείνη των μαρτύρων (περίπου 700 ημέρες για τα αρσενικά και 465-500 για τα θηλυκά). Δεν υπήρξε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης νεοπλασμάτων γενικά ή όγκων του ήπατος.

Ο φθαλικός δι-(αιθυλεξυλ)εστέρας έχει μελετηθεί σε μύες και επίμυες στο Εθνικό Πρόγραμμα Τοξικολογίας των ΗΠΑ. Σε ομάδες 50 αρσενικών και 50 θηλυκών μύων χορηγήθηκε επί 2 χρόνια τροφή που περιείχε 0, 0.3

ή 0.6% φθαλικό δι-(2-αιθυλεξυλ)εστέρα. Οι συχνότητες εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος ήταν: 9/50, 14/48 και 19/50 στα αρσενικά και 0/50, 7/50 και 17/50 στα θηλυκά, στις αντίστοιχες ομάδες [16, 17]. Σε ομάδες 50 αρσενικών και 50 θηλυκών επίμυων χορηγήθηκε τροφή που περιείχε 0, 0.6 ή 1.2% φθαλικό δι-(2-αιθυλεξυλ)εστέρα για 2 χρόνια. Οι συχνότητες εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος ήταν: 1/50, 1/49 και 5/49 στα αρσενικά και 0/50, 2/49 και 8/50 στα θηλυκά, αντίστοιχα [16, 17].

Σε δύο παλαιότερες μελέτες χορήγησης μέσω της τροφής και διάρκειας δύο χρόνων, δεν παρατηρήθηκε ένδειξη ικανότητας καρκινογένεσης. Σε μία από αυτές, σε ομάδες 43 αρσενικών και 43 θηλυκών επίμυων χορηγήθηκε τροφή που περιείχε 0, 0.1 ή 0.5% φθαλικό δι-(2-αιθυλεξυλ)εστέρα. Οι θάνατοι κατά τη διάρκεια της μελέτης, σε συνδυασμό με ενδιάμεσες θανατώσεις στους 3, 6 και 12 μήνες, είχαν σαν αποτέλεσμα 85-96% θνησιμότητα σε 2 χρόνια [18]. Στην άλλη μελέτη σε ομάδες 32 αρσενικών και 32 θηλυκών επίμυων χορηγήθηκε τροφή που περιείχε 0, 0.04, 0.13 ή 0.4% φθαλικό δι-(2-αιθυλεξυλ)εστέρα [19]. Στο τέλος της μελέτης παρατηρήθηκε αυξημένο βάρος των νεφρών και του ήπατος σε ζώα στα οποία είχαν χορηγηθεί δόσεις 0.4 και 0.5%.

Σε ομάδες 25 αρσενικών και 25 θηλυκών χάμστερ χορηγήθηκε ενδοπεριτοναϊκά φθαλικός δι-(2-αιθυλεξυλ)εστέρας σε δόση 3g/kg βάρους μία φορά την εβδομάδα για 18 εβδομάδες, μια φορά κάθε 2 εβδομάδες για 18 εβδομάδες ή μία φορά κάθε 4 εβδομάδες για 32 εβδομάδες (συνολικές δόσεις 54, 276 και 24 g/kg βάρους). Τα ζώα παρακολουθήθηκαν μέχρι το θάνατο: οι χρόνοι επιβίωσης ήταν συγκρίσιμοι με εκείνους των μη εκτεθέντων μαρτύρων (630-680 ημέρες για τα αρσενικά και 470-490 για τα θηλυκά). Δεν παρατηρήθηκε καμμία αύξηση των συχνοτήτων εμφάνισης νεοπλασμάτων συνολικά ή όγκων του ήπατος.

3. Πληροφορίες για μεταλλαζογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Ο φθαλικός δι-(2-αιθυλεξυλ)εστέρας μελετήθηκε σε μία διεδνή συνεργατική μελέτη [20] και έδωσε αρνητικά αποτελέσματα σε μία ποικιλία *in vitro* και *in vivo* δοκιμασιών. Η γενετική τοξικολογία του φθαλικού δι-(2-αιθυλεξυλ)εστέρα έχει ανασκοπηθεί εκτεταμένα [2,12]. Μερικές δοκιμασίες, περιλαμβανομένων εκείνων για ανευπλοειδία και κυτταρική εξαλλαγή, έδωσαν θετικά αποτελέσματα [20,22].

Ο φθαλικός δι-(2-αιθυλεξυλ)εστέρας έδωσε αρνητικό αποτέλεσμα σε τροποποιημένη δοκιμασία κατά Ames όπου χρησιμοποιήθηκε το στέλεχος TA 102. Στην ίδια μελέτη, ο φθαλικός δι-(2-αιθυλεξυλ)εστέρας δεν προκάλεσε επιλεκτικό πολλαπλασιασμό του DNA κυττάρων chinese χάμστερ μετασχηματισμένων από τον ιό SV40 ούτε μονόκλωνα ρήγματα του DNA όταν επώαστηκε με ηπατοκύτταρα επίμυος ή χάμστερ [15]. Δεν προκάλεσε ρήγματα της αλυσίδα του DNA σε ηπατοκύτταρα όταν χορηγήθηκε σε επίμυες για μέχρι ένα μήνα σε δόσεις ικανές να προκαλέσουν σημαντικό πολλαπλασιασμό υπεροξεισωματίων [23].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Έχουν διεξαχθεί δύο μελέτες θνησιμότητας, η μία σε εργάτες στην Ομοσπονδιακή Δημοκρατία της Γερμανίας και η άλλη σε εργάτες σε ένα εργοστάσιο των ΗΠΑ.

Στην Γερμανική μελέτη, μελετήθηκαν τα πιστοποιητικά θανάτου 221 εργατών οι οποίοι είχαν απασχοληθεί στην παραγωγή του φθαλικού δι-(2-αιθυλεξυλ)εστέρα. Ορίστηκαν κατηγορίες έκθεσης 0-4 ετών, 5-9 ετών, 10-14 ετών και περισσότερων των 15 ετών. Δεν υπήρχαν πληροφορίες σχετικά με τα ατμοσφαιρικά επίπεδα του φθαλικού δι-(2-αιθυλεξυλ)εστέρα, αλλά μετά το 1966 η διαδικασία εδιεζάγετο σε ένα απόλυτα κλειστό σύστημα. Καταγράφηκαν ένα παγκρεατικό καρκίνωμα και ένας όγκος του ουροποιητικού, απροσδιόριστου τύπου. Οι συγγραφείς θεώρησαν ότι από τα αποτελέσματα αυτά ήταν αδύνατο να εξαχθούν οποιαδήποτε συμπεράσματα σχετικά με την τυχόν επίδραση του φθαλικού δι-(2-αιθυλεξυλ)εστέρα [24].

Η μελέτη θνησιμότητας στις Η.Π.Α ήταν μια περαιτέρω ανάλυση μιας προηγούμενης μελέτης 2490 αρρένων εργατών [25]. Τα είδη απασχόλησης ταξινομήθηκαν σε διάφορες κατηγορίες έκθεσης και μία τέτοια κατηγορία, η παρασκευή φύλλων οξικής κυτταρίνης, συμπεριελάμβανε έκθεση σε φθαλικούς εστέρες, αν και δεν ταυτοποιήθηκε κανένας συγκεκριμένος φθαλεστέρας και υπήρχε έκθεση και σε άλλα χημικά, ειδικότερα στην οξική κυτταρίνη, την αιθανόλη, την ακετόνη και το φωσφορικό τριφαινυλεστέρα. Για περιόδους έκθεσης 1 μήνα ή παραπάνω, βρέθηκαν 5 περιστατικά καρκίνου του πεπτικού συστήματος στις κατηγορίες έκθεσης σε φθαλικούς εστέρες, με λόγο πιθανοτήτων 0.73. Για εκθέσεις μεγαλύτερες των 5, 10 ή περισσότερων ετών, δεν βρέθηκε κανένα περιστατικό στην εκτεθείσα ομάδα. Δεν παρατηρήθηκε καρκίνος του πρωκτού: παρατηρήθηκαν 3 περιστατικά καρκίνου του

ουρογεννητικού συστήματος και 1 περιστατικό καρκίνου του προστάτη στην ομάδα η οποία είχε εκτεθεί για ένα μήνα, αλλά κανένα περιστατικό στις άλλες ομάδες.

5. Επιστημονικά Συμπεράσματα

Δεν υπήρχε καμμία επαρκής μελέτη εισπνοής. Ο φθαλικός δι-(2-αιθυλεξυλ)εστέρας έχει δοκιμαστεί με χορήγηση από το στόμα σε μύες και επίμυες και με ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση σε χάμστερ. Σε μύες και επίμυες, προκάλεσε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα μετά από υψηλές δόσεις. Δεν αναφέρθηκε καμμία αύξηση στην συχνότητα εμφάνισης όγκων στα χάμστερ.

Ο φθαλικός δι-(2-αιθυλεξυλ)εστέρας δοκιμάστηκε εκτεταμένα για γονοτοξικότητα και ικανότητα μεταλλαζογένεσης σε διάφορες δοκιμασίες σε βακτήρια, ζύμες, μύκητες, στη *Drosophila melanogaster*, σε κύτταρα θηλαστικών *in vitro* και θηλαστικά. Έδωσε αρνητικά αποτελέσματα στην συντριπτική πλειοψηφία των δοκιμασιών. Έχουν αναφερθεί θετικά αποτελέσματα για επαγωγή ανευπλοειδίας σε ζύμες και για κυτταρική εξαλλαγή.

Δεν υπήρχαν επαρκή επιδημιολογικά δεδομένα ώστε να αξιολογηθεί η ικανότητα καρκινογένεσης του φθαλικού δι-(2-αιθυλεξυλ)εστέρα στον άνθρωπο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Απαιτούνται περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το μηχανισμό επαγωγής του πολλαπλασιασμού των υπεροξεισωματίων, τον ρόλο των διαφορών μεταξύ των ειδών στον μεταβολισμό και την κινητική και τη σχέση τους με την ικανότητα καρκινογένεσης. Χρειάζεται να καταβληθεί προσπάθεια να εντοπισθούν και να μελετηθούν περισσότερες ομάδες εργατών οι οποίοι έχουν εκτεθεί σε φθαλικό δι-(2-αιθυλεξυλ)εστέρα.

Βιβλιογραφία

- [1] Thomas, J.A. and Northup, S.J. (1982) Toxicity and metabolism of monoethylhexyl phthalate and diethylhexyl phthalate: a survey of recent literature. *J. Toxicol. Environ. Health*, **9**, 141-152

- [2] Woodward, K.M., Smith, A.M., Mariscotti, S.P and Tomlinson, N.J. (1986) *Review of the Toxicity of the Esters of o-Phthalic Acid (Phthalate Esters)* (Toxicity Review 14) Health and Safety Executive, London, HM Stationery Office
- [3] Woodward, K.N. (1988) *Phthalate Esters: Toxicity and Metabolism*, Vol. I and II, Boca Raton, Florida, CRC Press
- [4] Reddy J.K. and Lalwani, N.D. (1983) Carcinogenesis by hepatic peroxisome proliferators: evaluation of the risk of hypolipidemic drugs and industrial plasticizers to humans. *Crit. Rev. Toxicol.*, **12**, 1-58
- [5] Reddy, J.K., Lalwani, N.D., Qureshi, S.A., Reddy, M.K. and Moehle, C.M. (1984) Induction of hepatic peroxisome proliferation in non-rodent species, including primates. *Am. J. Pathol.*, **114**, 171-183
- [6] Reddy, J.K. (1987) Peroxisome proliferators: non-genotoxic hepatocarcinogens. *Toxicol. Pathol.*, **16**, 68-69
- [7] Hawkins, J.M., Jones, W.E., Bonner, F.W. and Gibson, G.G. (1987) The effect of peroxisome proliferators on microsomal, peroxisomal and mitochondrial enzyme activities in the liver and kidney. *Drug Metab. Rev.*, **18**, 441-515
- [8] Lake, B.G., Gray, T.J.B., Foster, J.R., Stubberfield, C.R. and Gangolli, S.D. (1984) Comparative studies on di(2-ethylhexyl) phthalate-induced hepatic peroxisome proliferation in the rat and hamster. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **72**, 46-60
- [9] Rodricks, J.V. and Turnbull, D. (1987) Interspecies differences in peroxisomes and peroxisome proliferation. *Toxicol. Ind. Health*, **3**, 197-229
- [10] Gariot, P., Barrat, E., Mejean, L., Pointel, J.P., Drouin, P. and Debry, G. (1983) Fenofibrate and human liver. Lack of proliferation of peroxisomes. *Arch. Toxicol.*, **53**, 151-163
- [11] Hertz, R., Arnon, J., Hoter, A., Shouval, D. and Bar-Tana, J. (1987) Clofibrate does not induce peroxisomal proliferation in human hepatoma cell lines (PLC/PRF/5 and SK-HEP-1). *Cancer Lett.*, **34**, 263-272
- [12] Butterworth, B.E. (1987) Genetic toxicology of di(2-ethylhexyl) phthalate. In: Butterworth, B.E. and Slaga T.J., eds, *Non-genotoxic Mechanisms in Carcinogenesis* (Bansbury Report 25), Cold Spring Harbor, NY, CSH Press, pp. 257-276
- [13] IARC (1982) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 29, *Some Industrial Chemicals and Dyestuffs*, Lyon, pp. 269-294
- [14] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Suppl. 7, *Overall Evaluations of Carcinogenicity: an Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*, Lyon, p. 62

- [15] Schmezer, P., Pool, B.L., Klein, R.G., Komitowski, D. and Schmahl, D. (1988) Various short-term assays and two long-term studies with the plasticizer di(2-ethylhexyl)phthalate in the Syrian golden hamster. *Carcinogenesis*, **9**, 37-43
- [16] National Toxicology Program (1982) *Carcinogenesis Bioassay of Di(2-ethylhexyl) Phthalate (CAS No. 117-81-7) in F344 Rats and B6C3F1 Mice (Feed Study)* (Tech. Rep. No. 217; NIH Publ. No. 82-1773), Research Triangle Park, NC
- [17] Kluwe, W.M., Haseman, J.K., Douglas, J.F. and Huff, J.E. (1982) The Carcinogenicity of dietary di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. *J. Toxicol. Environ. Health*, **10**, 797-815
- [18] Harris, R.S., Hodge, J.C., Maynard, E.A. and Blanchet, H.J. (1956) Chronic oral toxicity of 2-ethylhexyl phthalate in rats and dogs. *Am. Med. Assoc. Arch. Ind. Health*, **13**, 259-264
- [19] Carpenter, C.P., Weil, C.A. and Smyth, H.F. (1953) Chronic oral toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate for rats, guinea-pigs and dogs. *Arch. Ind. Hyg.*, **8**, 219-226
- [20] 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 of the International Programme of Chemical Safety's collaborative study on *in-vitro* assays. *Prog. Mutat. Res.*, **5**, 154-156
- [21] Sobels, F.H. (1985) Studies in comparative chemical mutagenesis. *Environ. Mutagenesis*, **7**, 759-773
- [22] Jones, C.A., Huberman, E., Callahan, M.F., Tu, A., Halloween, W., Pallota, S., Sivak, A., Lubet, R.A., Avery, M.D., Kouri, R.E., Spalding, J. and Tennant, R.W. (1988) An interlaboratory evaluation of the Syrian hamster embryo cell transformation assay using eighteen coded chemicals. *Toxicol. in vitro*, **2**, 103-116
- [23] Elliott, B.M. and Elcombe, C.R. (1985) Effects of reactive oxygen species produced by peroxisome proliferation in the livers of rats (Abstract No. 281). *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **26**, 72
- [24] Thiess, A.M., Frentzel-Beyne, R. and Wieland, R. (1978) A mortality study on workers exposed to di(2-ethylhexyl) phthalate (DOP). *Möglichkeiten Grenzen Biol. Monit. Arbeitsmed. Probl. Dienstleistungsgewerbe Ber.*, **18**, 155-164
- [25] Marsh, G.M. (1983) Mortality among workers from a plastics producing plant: a matched case-control study nested in a retrospective cohort study. *J. Occup. Med.*, **25**, 219-230

ΠΟΛΥΒΙΝΥΛΟΧΛΩΡΙΔΙΟ (PVC) CAS No 9002-86-2

1. Εισαγωγικά σχόλια

Οι ρητίνες πολυβινυλοχλωριδίου (πολυμερή του βινυλοχλωριδίου) χρησιμοποιούνται στις βιομηχανίες οικοδομών και κατασκευών, σε μιά μεγάλη ποικιλία καταναλωτικών αγαθών και συσκευασιών (συμπεριλαμβανομένων και των εσωτερικών επιφανειών των κιβωτίων τροφίμων και ποτών), στη μόνωση ηλεκτρικών καλωδίων και τους σωλήνες διανομής του νερού (συμπεριλαμβανομένου και του πόσιμου νερού), καθώς και σε πλαστικά ιατρικής χρήσης.

Το πολυβινυλοχλωρίδιο είναι ένα ευρύτατα διαδεδομένο πλαστικό υλικό· ωστόσο, είναι ένα υλικό κυμαινόμενης σύστασης και όχι μιά καθορισμένη χημική ουσία. Για να επιτευχθεί ο πολυμερισμός του μονομερούς βινυλοχλωριδίου χρειάζεται να προστεθούν διάφορες άλλες ουσίες έτσι ώστε να ελεγχθεί ο βαθμός πολυμερισμού (παράγοντες έναρξης και διακοπής) και να προσδοθούν συγκεκριμένες ιδιότητες στο τελικό προϊόν. Μεταξύ αυτών είναι οι πλαστικοποιητές, από τους οποίους συνηθέστεροι είναι ο φθαλικός δι-(2-αιθυλεξυλ)εστέρας (βλέπε σελ. 107 του παρόντος τόμου). Κατά το παρελθόν, μόνο λίγη προσοχή είχε δοθεί στην πιθανή παρουσία των ουσιών αυτών στα πλαστικά υλικά που χρησιμοποιήθηκαν σε πειράματα εμφύτευσης· το γεγονός αυτό καθώς και η τάση των εμφυτευμένων στερεών να επάγουν σαρκώματα στο σημείο της εμφύτευσης καθιστούν δύσκολη την αξιολόγηση της σημασίας τέτοιων πειραμάτων για την υγεία του ανθρώπου.

Το βασικό πολυμερές του πολυβινυλοχλωριδίου έχει μεγάλη βιολογική σταθερότητα. Πολλές αναφορές σε τοξικότητα μεταξύ εργατών της βιομηχανίας πιθανά σχετίζονται με έκλυση πλεοναζόντων συστατικών. Έτσι, η κυτταροτοξικότητα μιας συγκεκριμένης μάρκας πολυβινυλοχλωριδίου αποδόθηκε πρόσφατα στην παρουσία σαυτήν ενός παράγοντα τερματισμού της επιμήκυνσης αλυσίδων ο οποίος περιείχε κασσίτερο [δισ-(οκτυλομερκαπτο-οξικό) δισοκτυλιούχο κασσίτερο]. Το πολυβινυλοχλωρίδιο λεπτού ελάσματος, όπως εκείνο που χρησιμοποιείται στην κατασκευή πλαστικών σακουλών, μπορεί να απελευθερώσει μικρές ποσότητες φθαλικού δι-(2-αιθυλεξυλ)εστέρα ο οποίος μπορεί μετά να προσδεθεί σε λιπιδικές επιφάνειες. Είναι επίσης γνωστό ότι μερικές μορφές βιομηχανικού πολυβινυλοχλωριδίου περιέχουν

μικρές ποσότητες (μέρη ανά δισεκατομύριο και μέρη ανά εκατομύριο) παγιδευμένου μονομερούς βινυλοχλωριδίου οι οποίες είναι δυνατό να διαφύγουν. Το βινυλοχλωρίδιο είναι γνωστό καρκινογόνο στον άνθρωπο (βλέπε σελ. 167 του παρόντος τόμου). Οι γενικότερες πλευρές του θέματος των πλαστικών τα οποία προέρχονται από το βινυλοχλωρίδιο και παρόμοια μονομερή έχουν συζητηθεί από την IARC [1].

Το πολυβινυλοχλωρίδιο δεν έχει ακόμα εξεταστεί ως προς την ταξινόμηση και επισήμανσή του από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων.

Το πολυβινυλοχλωρίδιο εξετάστηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1979 [1] και το 1987 [2]. Το 1987, αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει ανεπαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του πολυβινυλοχλωριδίου τόσο σε πειραματόζωα όσο και στον άνθρωπο. Η ουσία αυτή δεν μπορεί να ταξινομηθεί ως προς την ικανότητα καρκινογένεσης στον άνθρωπο (ομάδα 3)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Σύμφωνα με προκαταρκτική αναφορά μιάς μελέτης, ομάδες 24 αρσενικών και 24 θηλυκών επίμυων εκτέθηκαν με εισπνοή σε σκόνη πολυβινυλοχλωριδίου σε συγκεντρώσεις 12 mg/m^3 αέρα (μέγεθος σωματιδίων $<0.5 \mu\text{m}$) για 7 ώρες την ημέρα, 5 μέρες την εβδομάδα για 5 μήνες. Έξη επίμυες θυσιάστηκαν στο τέλος της έκθεσης και έζη 1 χρόνο μετά την έναρξη της έκθεσης· οι υπόλοιποι επίμυες αφέθηκαν να ζήσουν μέχρι τον φυσιολογικό θάνατο. Κανένας όγκος δεν αναφέρθηκε στα εκτεθέντα ζώα ή στους 48 μη εκτεθέντες μάρτυρες [3].

Στην ίδια έρευνα, σε μια ομάδα 24 αρσενικών και 24 θηλυκών επίμυων ενέθηκαν στον υπεζωκότα 20 mg ενός πολυμερούς διασποράς από πολυβινυλοχλωρίδιο. Μεταξύ 12 και 18 μηνών, 5 επίμυες πέθαναν από σαρκώματα του ήπατος, πιθανά των κυττάρων Kupffer, και 1 είχε ένα όγκο στο σημείο της χορήγησης. Δεν εμφανίστηκε κανένας τέτοιος όγκος σε 24 μάρτυρες [3].

Μιά ομάδα 51 θηλυκών επίμυων έλαβε 5 ενδοπεριτοναϊκές ενέσεις 100 mg κοκκώδους πολυβινυλοχλωριδίου (μέγεθος σωματιδίων, 90% $<2.5 \mu\text{m}$) σε φυσιολογικό ορρό και παρέμεινε υπό παρακολούθηση για 28 μήνες. Πέντε επίμυες ανέπτυξαν όγκους της κοιλιακής κοιλότητας· από 102 μάρτυ-

ρες στους οποίους χορηγήθηκε φυσιολογικός ορρός, 2 ανέπτυξαν όγκους σ' αυτή τη θέση [4].

Σε ομάδα 45 επίμυων τοποθετήθηκαν στο κοιλιακό τοίχωμα υποδόρια μοσχεύματα με μορφή τετραγώνων ή δίσκων εμπορικού πολυβινυλοχλωριδίου το οποίο ήταν γνωστό ότι περιείχε ορισμένα πρόσδετα· τα μοσχεύματα είχαν πάχος 0.04 mm και πλάτος 15 mm. Κατά τη στιγμή της εμφάνισης του πρώτου όγκου, 44 ζώα ήταν ακόμη ζωντανά. Αναπτύχθηκαν δεκαεπτά κακοήθεις όγκοι (κυρίως ινοσαρκώματα στη θέση εμφύτευσης της μεμβράνης) με λανθάνουσα περίοδο 189-727 ημέρες. Μιά παρόμοια αλλά διάτρητη μεμβράνη δεν προκάλεσε τοπικούς όγκους σε 27 επίμυες. Δεν βρέθηκε κανένας τοπικός όγκος σε ομάδα 50 επίμυων στους οποίους χορηγήθηκε υποδόριο μόσχευμα από βαμβάκι. Μιά μεμβράνη από καθαρό πολυβινυλοχλωρίδιο πάχους 0.03 mm προκάλεσε 4 κακοήθεις όγκους μετά από 533 ημέρες σε μία παρόμοια ομάδα [5, 6].

Σε ομάδες 35 επίμυων τοποθετήθηκαν μοσχεύματα μεμβράνης πολυβινυλοχλωριδίου διαστάσεων $4 \times 5 \times 0.16$ mm στην κοιλιά. Σε ομάδα 25 μαρτύρων τοποθετήθηκαν μοσχεύματα από γυαλί παρομοίου μεγέθους. Μετά από 300 μέρες, 30 και 20 ζώα από τις δυο ομάδες, αντίστοιχα, ήταν ακόμα ζωντανά· όλοι οι επιζώντες επίμυες θανατώθηκαν 800 ημέρες μετά την εμφύτευση. Βρέθηκε ένα σάρκωμα και ένα ίνωμα μετά από 580 ημέρες σε εκτεθέντες στο πολυβινυλοχλωρίδιο επίμυες, ενώ δεν αναπτύχθηκαν τοπικοί όγκοι στην ομάδα των μαρτύρων στους οποίους είχε εμφυτευθεί γυαλί [7].

Σε ομάδα 80 επίμυων, τοποθετήθηκαν μοσχεύματα μεμβράνης πολυβινυλοχλωριδίου με λαπαροτομή ώστε να περιβληθούν οι νεφροί, και ζώα θυσιάστηκαν 3, 10, 15, 30, 90, 195, 285, 300 και 380 ημέρες μετά την εμφύτευση. Από τους επίμυες οι οποίοι επιβίωσαν για 285-375 ημέρες, 6/16 ανέπτυξαν ινοσαρκώματα στη θέση της εμφύτευσης [8].

Σε επίμυες στους οποίους χορηγήθηκαν νεφρικά μοσχεύματα πολυβινυλοχλωριδίου με τη μορφή είτε κάουλας είτε ολόκληρης ή διάτρητης μεμβράνης, παρατηρήθηκαν σαρκώματα σε 5/16, 2/5 και 1/5, αντίστοιχα [9].

Υποδόρια εμφύτευση τριών διαφορετικών πλαστικοποιημένων ελασμάτων πολυβινυλοχλωριδίου σε ομάδες 20 αρσενικών και 20 θηλυκών επίμυων προκάλεσε τοπικούς όγκους με συχνότητα εμφάνισης κυμαινόμενη από 18 έως 65%. Οι περισσότεροι από τους όγκους διαγνώστηκαν σαν κακοήδη ινώδη ιστιοκυτώματα [10].

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, δεν βρέθηκαν στοιχεία σχετικά με την μεταλλαξογόνο δραστηριότητα του πολυβινυλοχλωριδίου. Οι ρητίνες πολυβινυλοχλωριδίου του εμπορίου περιέχουν υπολείματα μονομερούς βινυλοχλωριδίου το οποίο μπορεί να έχει μεταλλαξογόνες επιδράσεις (σελ. του παρόντος τόμου).

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Η βιομηχανική παραγωγή πολυβινυλοχλωριδίου αποτελείται από τρία μέρη: (1) παρασκευή μονομερούς βινυλοχλωριδίου, (2) πολυμερισμός του μονομερούς βινυλοχλωριδίου προς ρητίνες πολυβινυλοχλωριδίου και (3) μετατροπή ρητινών πολυβινυλοχλωριδίου σε τελειωμένα προϊόντα. Η πλειοψηφία των μελετών σε εργάτες της βιομηχανίας πολυβινυλοχλωριδίου αφορά έκθεση στο μονομερές βινυλοχλωρίδιο και συζητείται στο κεφάλαιο περί βινυλοχλωριδίου (σελ. 167).

Έχει δειχθεί ότι η έκθεση σε σκόνη πολυβινυλοχλωριδίου συσχετίζεται με κάποια επιδείνωση της λειτουργίας των πνευμόνων [11], αλλά οι επιπτώσεις της στη θνησιμότητα από καρκίνο έχουν εξετασθεί σε δύο μόνο μελέτες.

Στην πρόσφατη αναθεώρηση [12] μιας παλαιότερης μελέτης θνησιμότητας σε 4835 άνδρες [13-15] οι οποίοι είχαν απασχοληθεί σε ένα εργοστάσιο πολυβινυλοχλωριδίου στις ΗΠΑ μεταξύ 1942 και 31 Δεκεμβρίου 1973, βρέθηκαν προτυπωμένοι λόγοι θνησιμότητας 333, 115 και 145 για καρκίνους του ήπατος, του πνεύμονα και του εγκεφάλου, αντίστοιχα. (Αυτή η μελέτη συζητείται περαιτέρω στο κεφάλαιο για το μονομερές βινυλοχλωρίδιο, σελ. 167). Μια nested μελέτη ελεγχόμενων περιστατικών εξέτασε τους θανάτους από καρκίνο του ήπατος, του εγκεφάλου και του πνεύμονα στην συνολική ομάδα και σε 5 εξομοιωμένους ως προς την ηλικία μάρτυρες για κάθε περιστατικό. Τα περιστατικά και οι μάρτυρες ταξινομήθηκαν ανάλογα με την αθροιστική τους έκθεση (επίπεδα έκθεσης/χρόνια απασχόλησης) στο μονομερές βινυλοχλωρίδιο, τη σκόνη πολυβινυλοχλωριδίου και το βουταδιένιο. Δεν βρέθηκε κανένας στατιστικά σημαντικός συσχετισμός μεταξύ της αθροιστικής δόσης σκόνης πολυβινυλοχλωριδίου και καρκίνου σε οποιαδήποτε από τις τρεις δέσεις [15].

Η άλλη μελέτη στην οποία εξετάστηκε η έκθεση στην σκόνη πολυβινυλοχλωριδίου βασίστηκε στην παρακολούθηση 5560 ανδρών οι οποίοι είχαν απασχοληθεί στην παραγωγή πολυβινυλοχλωριδίου στο Ην. Βασίλειο για 1 τουλάχιστον χρόνο. Όλοι είχαν εργασίες στις οποίες ήταν πιθανή η έκθεση σε μονομερές βινυλοχλωρίδιο για τουλάχιστον 25% της εργάσιμης εβδομάδας κατά την περίοδο 1940-74. Δεν εντοπίσθηκαν εξήντα-δύο άνδρες: παρακολουθήθηκε η θνησιμότητα μέχρι το 1984. Οι άνδρες διαιρέθηκαν σε τέσσερις ομάδες απασχόλησης: τα επίπεδα έκθεσης στο μονομερές βινυλοχλωρίδιο, σε ppm, δίνονται σε παρενθέσεις: εργάτες αυτοκαύστου (150-800), συσκευαστές και ξηραντές (<40-<400) τεχνίτες (50-440) και άλλοι εργάτες (<100). Η έκθεση στη σκόνη πολυβινυλοχλωριδίου ήταν υψηλότερη για τους συσκευαστές και τους ξηραντές (0.38-2.88 mg/m³). Παρατηρήθηκαν συνολικά 780 θάνατοι, ενώ με βάση την θνησιμότητα στο Ην. Βασίλειο αναμένοντο 894.2. Υπήρξαν 235 θάνατοι από καρκίνο, με 228.6 αναμενόμενους. Ο «μη δευτερογενής» καρκίνος του ήπατος προκάλεσε 11 θανάτους, ενώ αναμένοντο 1.9, δίνοντας προτυπωμένο λόγο θνησιμότητας της τάξης του 567 [16]: επτά από τα περιστατικά αυτά αφορούσαν αγγειοσαρκώματα. Παρατηρήθηκαν συνολικά 81 θάνατοι από καρκίνο του πνεύμονα, με 6.1 αναμενόμενους. Υπήρξαν 9 θάνατοι από λέμφωμα μη Hodgkin και χρόνια λεμφογενή λευχαιμία (ICD 200, 202, 204) με 6.0 αναμενόμενους. Στην ομάδα των συσκευαστών και ξηραντών παρατηρήθηκαν 20 θάνατοι από καρκίνο ενώ αναμένοντο 21.8. Κανένας δεν πέθανε από καρκίνο του ήπατος, άλλοι 5 είχαν καρκίνο του πνεύμονα (8.8 αναμενόμενοι) και 1 όγκο του εγκεφάλου [16].

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Δεν υπήρχε καμιά επαρκής μελέτη έκθεσης ζώων σε πολυβινυλοχλωρίδιο με εισπνοή ώστε να αξιολογηθεί η καρκινογόνος ικανότητά του μέσω αυτής της οδού.

Το πολυβινυλοχλωρίδιο έχει δοκιμαστεί σε επίμυες σαν σκόνη, σαν πολυμερές διασποράς, σαν έλασμα, με ενδοπλευρική και ενδοπεριτοναϊκή ένεση και με εμφύτευση, και γενικά προκαλεί τοπικά σαρκώματα. Τα στοιχεία είναι ανεπαρκή για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης του πολυβινυλοχλωριδίου σε ζώα.

Δεν υπάρχουν στοιχεία για την ικανότητα μεταλλαξογένεσης του πολυβινυλοχλωριδίου.

Η έκθεση του ανθρώπου σε σκόνη πολυβινυλοχλωριδίου εξετάστηκε σε δύο μελέτες. Σε μία από αυτές τις μελέτες η αθροιστική έκθεση σε σκόνη πολυβινυλοχλωριδίου δεν συσχετίστηκε με την εμφάνιση καρκίνου του ήπατος, του πνεύμονα ή του εγκεφάλου. Μια ξεχωριστή ανάλυση της θνησιμότητας των συσκευαστών και ξηραντών στην άλλη μελέτη επίσης δεν αποκάλυψε αυξημένο κίνδυνο καρκίνου.

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1979) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*. Vol. 19, *Some Monomers, Plastics and Synthetic Elastomers, and Acrolein*. Lyon. pp. 402-418
- [2] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Suppl. 7, *Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*. Lyon. p. 70
- [3] Wagner, J.C. and Johnson, N.F. (1981) Preliminary observations of the effect of inhalation of PVC in man and experimental animals. *Environ. Health Perspect.*, **41**, 83-84
- [4] Pott, F., Ziem, U., Reiffer, F.J., Huth, F., Ernst, H. and Mohr, U. (1987) Carcinogenicity studies on fibres, metal compounds, and some other dusts in rats. *Exp. Pathol.*, **32**, 129-152
- [5] Oppenheimer, B.S., Oppenheimer, E.T. and Stout, A.P. (1952) Sarcomas induced in rodents by embedding various plastic films. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, **49**, 366-369
- [6] Oppenheimer, B.S., Oppenheimer, E.T., Danishefsky, I., Stout, A.P. and Eirich, F.R. (1955) Further studies of polymers as carcinogenic agents in animals. *Cancer Res.*, **15**, 333-340
- [7] Russell, F.E., Simmers, M.H., Hirst, A.E. and Pudenz, R.H. (1959) Tumors associated with embedded polymers. *J. Natl Cancer Inst.*, **23**, 305-315
- [8] Raikhlin, N.T. and Kozan, A.H. (1961) On the development and malignization of connective tissue capsules around plastic implants (Russ.). *Vopr. Onkol.*, **7**, 13-17
- [9] Kogan, A.K. and Tugarinova, V.N. (1959) On the blastomogenic action of polyvinyl chloride (Russ.). *Vopr. Onkol.*, **5**, 540-545
- [10] Maekawa, A., Ogiu, T., Onodera, H., Furuta, K., Matsuoka, C., Ohno, Y., Tanigawa, H., Salmo, G.S., Matsuyama, M. and Hayashi, Y. (1984) Malignant fibrous histiocytomas induced in rats by polymers. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **108**, 364-365
- [11] Soutar, C.A., Copland, L.H., Thornley, P.E., Hurley, J.F., Ottery, J., Adams, W.G.F.

- and Bennett, B. (1980) Epidemiological study of respiratory disease in workers exposed to polyvinylchloride dust. *Thorax*, **35**, 644-52
- [12] Wu, W., Steenland, K., Brown, D., Wells, V., Jones, J., Schulte, P. and Halperin, W. (1989) Cohort and case-control analyses of workers exposed to vinyl chloride: an update. *J. Occup. Med.*, **31**, 518-523
- [13] Waxweiler, R.J., Stringer, W., Wagoner, J.K., Jones, J., Falk, H. and Carter, C. (1976) Neoplastic risk among workers exposed to vinyl chloride. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **271**, 40-48
- [14] Waxweiler, R.J., Smith, A.H., Falk, H. and Tyroler, H.A. (1981) Excess lung cancer risk in a synthetic chemicals plant. *Environ. Health Perspect.*, **41**, 159-165
- [15] Wong, O., Whorton, M.D., Ragland, D., Klassen, C., Samuels, D. and Claxton, K. (1986) *An Update of an Epidemiologic Study of Vinyl Chloride Workers 1942-82. Final Report to the Chemical Manufacturers Association*. Oakland, CA, *Environmental Health Associates*
- [16] Jones, R.D., Smith, D.M. and Thomas, P.G. (1988) A mortality study of vinyl chloride monomer workers employed in the United Kingdom in 1940-1974. *Scand J. Work Environ. Health*, **14**, 153-160

ΣΤΥΡΟΛΙΟ
CAS No 100-42-5
EINECS No 2028515

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το στυρόλιο (φαινυλαιθυλένιο, αιθενυλοβενζόλιο, βινυλοβενζόλιο), ένα άχρωμο έως κίτρινο ελαιώδες υγρό (σημείο ζέσεως 145-146°C), χρησιμοποιείται σε μεγάλες ποσότητες στην παραγωγή διαφόρων πλαστικών υλικών, ρητινών, συνθετικού καουτσούκ και latex, όπως και στην παρασκευή ινών υάλου. Ο ερεθισμός των βλεννογόνων μεμβρανών και οι επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα είναι τα πιο συχνά αναφερόμενα αποτελέσματα υπερβολικής έκθεσης.

Η κύρια οδός μεταβολισμού του στυρολίου περιλαμβάνει αρχική εποξειδωση της αλειφατικής αλυσίδας με σχηματισμό 7,8-οξειδίου του στυρολίου. Άλλα οξειρανοπαράγωγα μπορούν να σχηματιστούν στον αρωματικό δακτύλιο, κυρίως μέσω του κυτοχρώματος P-450 σε συνδυασμό με το σύστημα των μονο-οξυγενασών του ηπατικού ενδοπλασματικού δικτύου, και, σε μικρότερο βαθμό για το 7,8-οξείδιο, μέσω αντίδρασης με την οξυαιμοσφαιρίνη των οξυγονωμένων ερυθροκυττάρων.

Το οξείδιο του στυρολίου είναι μία τοξική ουσία η οποία μπορεί να αντιδράσει ομοιοπολικά με ομάδες των πρωτεϊνών και με αυτό τον τρόπο να επηρεάσει τη δραστηριότητα των ενζύμων. Μπορεί επίσης να αλκυλιώσει τις βάσεις των νουκλεοσιδίων, ιδιαίτερα εκείνων του DNA. Το μεγαλύτερο μέρος του οξειδίου του στυρολίου μεταβολίζεται μέσω υδρόλυσης σχηματίζοντας είτε φαινυλαιθυλενογλυκόλη είτε 2-φαινυλαιθανόλη, οι οποίες έχουν και οι δύο βρεθεί στα ούρα εργατών οι οποίοι είχαν εκτεθεί σε στυρόλιο. Οι δύο ενώσεις υφίστανται επίσης οξειδωση σχηματίζοντας τα κύρια προϊόντα απέκκρισης, το αμυγδαλικό οξύ και το φαινυλογλυοξυλικό οξύ. Οι πολλές μελέτες πάνω στην πολυπολοκότητα του μεταβολισμού του στυρολίου σε ζώα και στον άνθρωπο έχουν ανασκοπηθεί [1].

Το στυρόλιο έχει ταξινομηθεί και επισημανθεί από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων: Χn·R10-20-36/18·S 23 (O.J. No L259, 19.9.1988, σελ. 1).

Το στυρόλιο εξετάστηκε το 1979 [2] και 1987 [3] από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC). Στην ενημέρωση του 1987, το στυρόλιο αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει περιορισμένη μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του στυρολίου σε πειραματόζωα. Υπάρχει ανεπαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του στυρολίου στον άνθρωπο. Η ουσία είναι ενδεχόμενα καρκινογόνος για τον άνθρωπο (Ομάδα 2B)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Ομάδες 96 αρσενικών και 96 θηλυκών επίμυων εκτέθηκαν με εισπνοή σε ατμούς στυρολίου (99.5% καθαρό περιέχον 5 ppm t-βουτυλικής κατηχόλης για την αναστολή του πολυμερισμού) σε δόσεις 0, 600 ή 1200 ppm (η οποία μειώθηκε σε 1000 ppm μετά από 2 μήνες) για 6 ώρες/ημέρα, 5 ημέρες/εβδομάδα επί 18.3 μήνες (αρσενικά) και 20.7 μήνες (θηλυκά). Το πείραμα ολοκληρώθηκε μετά από 24 μήνες. Υπήρξε αυξημένη θνησιμότητα στους αρσενικούς επίμυες. Η συνδυασμένη συχνότητα εμφάνισης λευχαιμίας και λεμφοσαρκώματος στα θηλυκά τα οποία εκτέθηκαν σε στυρόλιο σε οποιαδήποτε από τις παραπάνω δόσεις ήταν 6/85, σε σύγκριση με 1/85 στους θηλυκούς μάρτυρες ($p > 0.05$). Η συχνότητα εμφάνισης όγκων του μαστικού αδένος στα θηλυκά ήταν αυξημένη σε σύγκριση με εκείνη των σύγχρονων μαρτύρων, αλλά όχι σε σύγκριση με εκείνη των ιστορικών μαρτύρων [4].

Ομάδες 30 αρσενικών και 30 θηλυκών επίμυων εκτέθηκαν με εισπνοή σε στυρόλιο (99.8% καθαρό, περιέχον 15 ppm t-βουτυλοκατηχόλη) στον αέρα σε συγκεντρώσεις 25, 50, 100, 200 ή 300 ppm για 4 ώρες/ημέρα, 5 ημέρες/εβδομάδα επί 52 εβδομάδες. Υπήρξε μία στατιστικά σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης κακοήθων όγκων του μαστικού αδένος στα θηλυκά όλων των εκτεθεισών ομάδων: 6/30, 4/30, 9/30, 12/30 και 9/30, αντίστοιχα, και 6/60 στους μάρτυρες [5]. Παρατηρήθηκε επίσης μικρή, στατιστικά μη σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης όγκων του εγκεφάλου [6].

Σε ομάδες 50 αρσενικών και 50 θηλυκών μυών χορηγήθηκαν 150 ή 300 mg/kg βάρους στυρολίου (περιέχοντος t-βουτυλική κατηχόλη) σε καλαμποκέλαιο με στομαχικό καθετηριασμό επί 5 ημέρες ανά εβδομάδα για 78 εβδομάδες και τα ζώα παρακολουθήθηκαν επί 13 ακόμα εβδομάδες. Στο

τέλος της μελέτης 92% και 78% των αρσενικών (100% στους μάρτυρες) και 80% και 76% των θηλυκών (90% στους μάρτυρες) ήσαν ακόμη ζωντανά. Υπήρξε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης όγκων του πνεύμονα (αδενώματα και αδενοκαρκινώματα) στα αρσενικά: 6/45 στη χαμηλή δόση και 9/49 στην υψηλή δόση ($p < 0.05$), σε σύγκριση με κανένα στους μάρτυρες. Ωστόσο, η διακύμανση της συχνότητας εμφάνισης των νεοπλασμάτων αυτών στους ιστορικούς μάρτυρες δεν επιτρέπει την εξαγωγή καταληκτικού συμπεράσματος σχετικά με την ικανότητα καρκινογένεσης [7].

Σε θηλυκούς μύες χορηγήθηκε μία μοναδιαία δόση 1350 mg/kg βάρους στυρολίου (99% καθαρού) διαλυμένου σε ελαιόλαδο μέσω στομαχικού σωλήνα την 17η ημέρα της κύησης. Η θνησιμότητα των νεογέννητων ήταν 43% σε σύγκριση με 22% μεταξύ των μαρτύρων στους οποίους είχε χορηγηθεί ελαιόλαδο. Η ίδια ποσότητα στυρολίου χορηγήθηκε κατόπιν μέσω στομαχικού σωλήνα σε 45 αρσενικούς και 39 θηλυκούς απογόνους εβδομαδιαία από τον τερματισμό του θηλασμού και επί 16 εβδομάδες, οπότε η χορήγηση διεκόπη λόγω υψηλής θνησιμότητας (49% των αρσενικών και 82% των θηλυκών ήσαν ζωντανά στις 20 εβδομάδες· όλα τα ζώα είχαν πεθάνει μέχρι τις 100 εβδομάδες). Δεν βρέθηκε καμμία διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης όγκων μεταξύ των μητέρων που είχαν εκτεθεί σε στυρόλιο και εκείνων στις οποίες είχε χορηγηθεί ελαιόλαδο. Στους απογόνους οι οποίοι είχαν δεχτεί εβδομαδιαίες χορηγήσεις στυρολίου, βρέθηκαν όγκοι του πνεύμονα (αδενώματα και αδενοκαρκινώματα) σε 20/23 αρσενικά και 32/32 θηλυκά, σε σύγκριση με 8/19 και 14/21 των εκτεθέντων σε ελαιόλαδο μαρτύρων ($p < 0.01$, $p < 0.01$) και 34/53 και 25/47 των μη εκτεθέντων μαρτύρων ($p > 0.05$, $p < 0.001$).

Σε μία δεύτερη μελέτη, έγκυοι μύες εκτέθηκαν με όμοιο τρόπο σε 300 mg/kg βάρους στυρολίου, και σε 27 αρσενικούς και 27 θηλυκούς απογόνους χορηγήθηκε η ίδια δόση εβδομαδιαία μέχρι και την ηλικία των 120 εβδομάδων, χρόνο κατά τον οποίο τα επιζώντα ζώα (15 αρσενικά και 15 θηλυκά) θανατώθηκαν. Στις μητέρες στις οποίες είχαν χορηγηθεί μοναδιαίες δόσεις στυρολίου παρατηρήθηκαν λεμφώματα σε 10/12 ζώα, σε σύγκριση με 3/5 στους εκτεθέντες σε ελαιόλαδο μάρτυρες ($p > 0.05$). Στους αρσενικούς απογόνους οι οποίοι είχαν δεχθεί εβδομαδιαία χορήγηση, βρέθηκαν όγκοι του ήπατος (ηπατοκυτταρικά καρκινώματα) σε 3/24 ζώα, σε σύγκριση με 1/12 εκτεθέντες σε ελαιόλαδο και 1/47 μη εκτεθέντες μάρτυρες (και οι δύο όγκοι ήσαν ηπατοκυτταρικά αδενώματα) ($p > 0.05$) [8].

Σε ομάδες 50 αρσενικών και 50 θηλυκών επίμυων χορηγήθηκαν 500, 1000

ή 2000 mg/kg βάρους στυρολίου (περιέχοντος t-βουτυλική κατηχόλη) σε καλαμποκέλαιο με στομαχικό καθετηριασμό. Η χορήγηση διήρκεσε 78 εβδομάδες για τους επίμυες υψηλής και μεσαίας δόσης, οι οποίοι στη συνέχεια παρακολουθήθηκαν για 27 ακόμα εβδομάδες, και 103 εβδομάδες για τους επίμυες χαμηλής δόσης, οι οποίοι στη συνέχεια παρακολουθήθηκαν για ακόμα μία εβδομάδα. Υπήρξε υψηλή θνησιμότητα στα αρσενικά της υψηλής δόσης (12% επεβίωσαν πέραν της εβδομάδος 53): η επιβίωση στις άλλες ομάδες ήταν ικανοποιητική (85-94% κατά την εβδομάδα 90). Η επιβίωση ήταν επίσης χαμηλή στα θηλυκά υψηλής δόσης (14% είχαν πεθάνει την εβδομάδα 70): στις άλλες ομάδες, η επιβίωση ήταν ικανοποιητική (75-92% ζωντανά την 90η εβδομάδα). Δεν παρατηρήθηκε καμμία αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης όγκων [7].

Σε εγκύους επίμυες χορηγήθηκε μία μοναδιαία δόση 1350 mg/kg βάρους στυρολίου διαλυμένου σε ελαιόλαδο μέσω στομαχικού σωλήνα την 17η ημέρα της κύησης. Η θνησιμότητα στα νεογέννητα ήταν 10%, συγκρινόμενη με 2.5% στους μάρτυρες. Στη συνέχεια, χορηγήθηκαν δόσεις 500 mg/kg βάρους εβδομαδιαία μέσω στομαχικού σωλήνα σε 73 αρσενικούς και 71 θηλυκούς απογόνους από τη διακοπή του θηλασμού έως και την ηλικία των 120 εβδομάδων, χρόνο κατά τον οποίο τα επιζώντα ζώα, 8 αρσενικά και 20 θηλυκά, θανατώθηκαν. Αν και παρατηρήθηκαν 3 όγκοι του στομάχου (αδένωμα, ινοσάρκωμα, καρκινοσάρκωμα) και 1 ηπατοκυτταρικό αδένωμα σε εκτεθέντα σε στυρόλιο ζώα, οι συνολικές συχνότητες εμφάνισης όγκων στους εκτεθέντες σε στυρόλιο επίμυες και στους μάρτυρες δεν ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετικές [8].

Ομάδες 50 αρσενικών και 70 θηλυκών επίμυων έλαβαν 125 ή 250 ppm στυρολίου (δεν αναφέρεται η καθαρότητα) στο πόσιμο νερό για 2 χρόνια. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση στη θνησιμότητα. Αν και οι συγγραφείς ανέφεραν ότι οι συνθήκες αυτής της μελέτης δεν προκάλεσαν «δοσοεξαρτώμενες βλαπτικές επιπτώσεις στους επίμυες», παρατηρήθηκε μία οριακή αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης όγκων του μαστικού αδένου στα θηλυκά (αδενοκαρκινώματα, 5/30, 8/60 και 8/96 στα ζώα χαμηλής και υψηλής δόσης και τους μάρτυρες: ινοαδενώματα, 15/30, 37/60 και 45/96, αντίστοιχα). Η συνολική συχνότητα εμφάνισης καρκίνου στην ομάδα υψηλής δόσης ήταν σημαντικά διαφορετική από εκείνη των μαρτύρων [9,10].

3. Πληροφορίες για μεταλλαζογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Η μεταλλαζογόνος δραστηριότητα του στυρολίου έχει εξεταστεί σε πολλά συστήματα ελέγχου και μόνο μία επιλογή των μελετών αναφέρεται εδώ. Μία λεπτομερής ανασκόπηση έχει δημοσιευθεί [11]. Το στυρόλιο ήταν μεταλλαζογόνο στη *Salmonella typhimurum* μετά από μεταβολική ενεργοποίηση [12-14]. Παρατηρήθηκαν φυλοσύνδετες υπολειπόμενες θνησιγόνες μεταλλάξεις [15] αλλά όχι ανευπλοειδία στην *Drosophila melanogaster* [16].

Το στυρόλιο δεν προκάλεσε μεταλλάξεις σε κύτταρα V79 από chinese χάμστερ [17], αλλά μία επακόλουθη μελέτη στο ίδιο σύστημα και με προσθήκη μεταβολικών ενεργοποιητών έδωσε θετικά αποτελέσματα [18]. Σε άλλα συστήματα δοκιμασίας με χρήση διαφόρων κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων και ανθρωπίνων λεμφοκυττάρων, το στυρόλιο προκάλεσε ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων και χρωμοσωμικές ανωμαλίες [19-21].

In vivo το στυρόλιο παρουσίασε δέσμευση στο DNA και άλλα μακρομόρια [22]. Μετά από ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση ή χορήγηση με εισπνοή, επρόκασε ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων και μικροπυρήνες στο ήπαρ μυός και σε κύτταρα μυελού των οστών [23,24]. Επρόκασε επίσης χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε κύτταρα μυελού των οστών επίμυος μετά από έκθεση με εισπνοή [25]. Σ' ένα αριθμό άλλων μελετών [16,17] με διάφορα είδη τρωκτικών, δεν προκάλεσε κλαστογονικές βλάβες· έδωσε επίσης αρνητικά αποτελέσματα σε μία δοκιμασία μορφολογίας σπέρματος μυός [26].

Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι η επαγγελματική έκθεση στο στυρόλιο επάγει κλαστογονικές βλάβες. Έχουν βρεθεί αυξημένες συχνότητες χρωμοσωμικών ανωμαλιών και μικροπυρήνων στα λεμφοκύτταρα εργατών σε εργοστάσια επεξεργασίας ενισχυμένων πλαστικών, όπου η έκθεση στο στυρόλιο είναι σχετικά υψηλή (τυπικά, >100ppm) [27-30]. Δεν παρατηρήθηκε τέτοια αύξηση σε μελέτες εργατών εγκαταστάσεων παραγωγής στυρολίου και πολυστυρολίου όπου η έκθεση στο στυρόλιο είναι χαμηλότερη (συνήθως <100ppm) [31-33].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Στις αρχές της δεκαετίας του 1970 υπήρξε αυξημένη ανησυχία για την παρατηρούμενη άνοδο του αριθμού των περιστατικών λευχαιμίας στη βιομη-

χανία συνθετικού καουτσούκ των ΗΠΑ, και η προσοχή εστιάστηκε σε εργοστάσια παραγωγής καουτσούκ στυρολίου-βουταδιένου και την πιθανή εμπλοκή του στυρολίου σαν αιτιολογικού παράγοντα [34,35]. Οι μετέπειτα μελέτες επεκτάθηκαν ώστε να καλύγουν την παραγωγή στυρολίου, την παρασκευή προϊόντων στυρολίου και την παρασκευή πλαστικών ενισχυμένων με γυαλί.

Εργοστάσια συνθετικού καουτσούκ στυρολίου-βουταδιενίου

Μιά μελέτη δύο γειτονικών εργοστασίων στυρολίου-βουταδιενίου με μία συνδυασμένη ομάδα 2904 ατόμων απεκάλυψε 6 περιστατικά λευχαιμίας, με αναμενόμενα 3.5. Η λεπτομερής εξέταση μιάς περιορισμένης ομάδας 600 ατόμων σε ένα από τα εργοστάσια έδειξε 9 περιστατικά κακοήθων νεοπλασμάτων των λεμφικών και αιμοποιητικών ιστών (αναμένοντο 4.3· προτυπωμένος λόγος θνησιμότητας (standardized mortality ratio-SMR, 212) και 5 περιστατικά λευχαιμίας και αλευχαιμίας (αναμένοντο 1.8· SMR, 278) ($0.05 < p < 0.1$) [35]. Μιά λεπτομερής ανάλυση σε ένα εργοστάσιο ανάπτυξης και παραγωγής προϊόντων στυρολίου, συμπεριλαμβανομένου και του καουτσούκ στυρολίου-βουταδιενίου αποκάλυψε 6 περιστατικά λευχαιμίας σε μία ομάδα 2740 ατόμων (αναμένοντο 3.4· SMR, 176). Ωστόσο δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση λευχαιμίας μεταξύ 391 εργατών στο τμήμα παρασκευής του καουτσούκ στυρενίου-βουταδιενίου [36].

Μιά μελέτη θνησιμότητας σε ομάδα 13920 εργατών από 8 εργοστάσια συνθετικών ελαστικών πολυμερών στη Βόρεια Αμερική άρχισε το 1977 και βρίσκεται ακόμα σε εξέλιξη. Σε μία αναφορά του 1989, περιγράφηκαν 18 περιστατικά λευχαιμίας σε λευκούς εργάτες (SMR, 86) και 4 περιστατικά σε μαύρους εργάτες (SMR, 218) [37,38]. Η παραπάνω μελέτη υπήρξε αντικείμενο λεπτομερούς ανάλυσης τα τελευταία χρόνια [38,39]. Η συμπληρωμένη ανάλυση συμπεριέλαβε 6 άνδρες οι οποίοι είχαν προσληφθεί μετά την έναρξη της παραγωγής σε ένα από τα οκτώ εργοστάσια συνθετικού καουτσούκ στυρολίου-βουταδιενίου ή είχαν δουλέψει σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή στα εργοστάσια αυτά μετά την ολοκλήρωση της καταγραφής των εργαζομένων έως το τέλος της συλλογής των στοιχείων που αφορούσαν την ομάδα στις 31 Δεκεμβρίου 1976. Η ομάδα που συγκροτήθηκε με τον τρόπο αυτό συμπεριελάμβανε 13422 άνδρες. Μιά υπο-ομάδα από ένα Καναδικό εργοστάσιο χρειάστηκε να περιορισθεί περαιτέρω, και έτσι η τελική ομάδα περιέλαβε 12113 άνδρες. Η θνησιμότητα παρακολούθηθηκε μέχρι και το 1982, και εντοπίσθηκε το 97% των ανδρών. Για σύγκριση χρησιμοποιή-

ήθηκαν οι θνησιμότητες των λευκών και μαύρων αρρένων στις ΗΠΑ και των αρρένων στο Οντάριο. Άνδρες άγνωστου χρώματος θεωρήθηκαν λευκοί. Παρατηρήθηκαν 2061 θάνατοι στην ομάδα, ενώ αναμένοντο 3014 (SMR, 81). Υπήρξαν 518 θάνατοι από καρκίνο, με αναμενόμενους 609 (SMR, 85). Για όλους τους λεμφοποιητικούς καρκίνους, παρατηρήθηκαν 48 θάνατοι σε λευκούς άνδρες (SMR, 92) και 7 σε μαύρους (SMR, 146). Ο περιορισμός της ανάλυσης μόνο σε άνδρες οι οποίοι είχαν απασχοληθεί σε διαδικασίες παραγωγής έδειξε 13 τέτοιους θανάτους σε λευκούς άνδρες (SMR, 110) και 6 σε μαύρους (SMR, 507). Σε λευκούς άνδρες, υπήρξαν 4 θάνατοι από λευχαιμία (SMR, 84) και σε μαύρους 3 (SMR, 656).

Μιά nested μελέτη ελεγχόμενων περιστατικών έγινε μεταξύ αυτών των εργατών παραγωγής, βασισμένη σε 39 άνδρες οι οποίοι σύμφωνα με το πιστοποιητικό θανάτου είχαν καρκίνο του λεμφικού συστήματος, και 193 άνδρες εξομοιωμένους ως προς τη φυλή και τη διάρκεια απασχόλησης, οι οποίοι λειτούργησαν σαν μάρτυρες. Καταγράφηκαν τα ατομικά ιστορικά εργασίας, και κάθε απασχόληση κατατάχθηκε σε μία κλίμακα από το 0 έως το 10 ως προς την έκθεση σε βουταδιένιο και στυρόλιο. Η κάθε μία από τις ομάδες χωρίστηκε σε κατηγορίες υψηλής και χαμηλής έκθεσης σύμφωνα με τη μέση λογαριθμική αθροιστική δόση. Με βάση αυτό τον τρόπο μέτρησης, υπήρξε σημαντικός συσχετισμός της λευχαιμίας με την έκθεση σε βουταδιένιο (λόγος πιθανοτήτων 9.4· διάστημα 95% αξιοπιστίας 2.1-22.9) αλλά όχι με την έκθεση σε στυρόλιο (3.1· 0.84-11.6). Όταν τα δύο χημικά εξετάστηκαν μαζί, μόνο η έκθεση σε βουταδιένιο έδειξε συσχετισμό με τη λευχαιμία. Δεν παρατηρήθηκε καμμία σταθερή εικόνα για «άλλους λεμφογενείς» καρκίνους [39].

Παραγωγή στυρολίου και πολυστυρολίου

Μιά μελέτη θνησιμότητας σε κάποιο εργοστάσιο παραγωγής μονομερούς στυρολίου και πολυμερισμού στις ΗΠΑ βασίστηκε σε ένα κατάλογο μελών του συνδικάτου από την 1 Μαΐου 1960 και συμπεριέλαβε 560 άνδρες με περισσότερα από πέντε χρόνια απασχόλησης και χρόνο παρακολούθησης μεγαλύτερο από δέκα χρόνια. Παρατηρήθηκαν συνολικά 83 θάνατοι, ενώ αναμένοντο 106 με βάση τη θνησιμότητα του πληθυσμού των ΗΠΑ. Ένας θάνατος οφείλετο σε λευχαιμία, ενώ αναμένοντο 0.79 [40].

Μιά μελέτη θνησιμότητας σε 1960 εργάτες οι οποίοι είχαν απασχοληθεί στην παραγωγή στυρολίου και πολυστυρολίου για περισσότερο από ένα

μήνα από το 1931 στην Ομοσπονδιακή Δημοκρατία της Γερμανίας αποκάλυψε συνολικά 73 θανάτους ενώ αναμένοντο 96 με βάση τη θνησιμότητα για την Ρηνανία-Παλατινάτο. Δεν παρατηρήθηκε κανένας θάνατος από λευχαιμία [41].

Η θνησιμότητα μελετήθηκε σε 622 άνδρες οι οποίοι είχαν απασχοληθεί για τουλάχιστον ένα χρόνο κατά την περίοδο 1945-74 σε ένα χημικό εργοστάσιο στην Αγγλία όπου εγίνετο παραγωγή μονομερούς στυρολίου, πολυμερισμός και κατεργασία. Παρατηρήθηκαν συνολικά 34 θάνατοι, ενώ αναμένοντο 43 με βάση τη θνησιμότητα των αρρένων στην Αγγλία και την Ουαλλία. Κανένας θάνατος δεν οφείλετο σε λευχαιμία· τρεις θάνατοι οφείλοντο σε λέμφωμα, ενώ αναμένοντο 0.56 [42].

Παραγωγή ενισχυμένων πλαστικών

Μιά μελέτη έγινε σε 1205 άτομα τα οποία είχαν απασχοληθεί πριν το 1970 σε 36 χώρους εργασίας στη Σουηδία όπου επαράγοντο βάρκες ή άλλα προϊόντα από πλαστικό ενισχυμένο με γυαλί, και είχαν εκτεθεί κυρίως σε στυρόλιο. Τα άτομα αυτά προήλθαν από μία αρχική ομάδα 1492 ατόμων· 287 από αυτά δεν μπόρεσαν να εντοπισθούν για την τελευταία μελέτη. Μέχρι το 1976, είχαν παρατηρηθεί 12 περιστατικά καρκίνου στην ομάδα· κανένα από αυτά δεν ήταν λέμφωμα ή λευχαιμία [43].

Μιά μελέτη σε 2209 εργάτες από 160 χώρους εργασίας όπου εχρησιμοποιείτο στυρόλιο για την κατασκευή προϊόντων ενισχυμένου πλαστικού στη Φινλανδία βρήκε 37 θανάτους, ενώ αναμένοντο 73.9 με βάση τη θνησιμότητα για τη Φινλανδία. Κανένας από τους έξη θανάτους από καρκίνο που παρατηρήθηκαν δεν ήταν λέμφωμα ή λευχαιμία [44].

Μεταξύ 5021 εργαζομένων σε δύο εργοστάσια ενισχυμένων πλαστικών για την κατασκευή πλοιαρίων στη Πολιτεία Washington, ΗΠΑ, οι οποίοι είχαν απασχοληθεί μεταξύ 1 Ιανουαρίου 1959 και 31 Σεπτεμβρίου 1978 (καταγραφή κατά 96% πλήρης), παρατηρήθηκαν συνολικά 176 θάνατοι ενώ αναμένοντο 195 με βάση τη θνησιμότητα του πληθυσμού των ΗΠΑ. Εξετάστηκαν τα πιστοποιητικά θανάτου για 165 από αυτούς: δεν βρέθηκε κανένας θάνατος από λευχαιμία ή λέμφωμα. Περίπου 200 από τους εργάτες ανήκαν σε ομάδα με υψηλή έκθεση αλλά μόνο 39% από τα άτομα αυτά είχαν παρακολουθηθεί για περισσότερο από 10 χρόνια [45].

Μιά μελέτη θνησιμότητας έγινε σε 7949 εργάτες οι οποίοι είχαν απασχοληθεί σε οκτώ χώρους εργασίας ενισχυμένων με γυαλί πλαστικών στην Αγγλία και την Ουαλλία. Μεταξύ 84% και 99.7% των εργατών παρακολούθησαν πλήρως, με εξαίρεση άτομα από ένα εργοστάσιο στο οποίο εντοπίσθηκε μόνο το 62%. Συνολικά, συνέβησαν 693 θάνατοι, ενώ αναμένοντο 830 με βάση τη θνησιμότητα για την Αγγλία και την Ουαλλία. Παρατηρήθηκαν 6 θάνατοι από λεμφογενείς και αιμοποιητικούς καρκίνους ενώ αναμένοντο 14.9· παρατηρήθηκαν 3 θάνατοι από λευχαιμία ενώ αναμένοντο 6.0. Κανένας από τους θανάτους από λευχαιμία δεν παρατηρήθηκε μεταξύ των 3500 μελών μίας ομάδας υψηλής έκθεσης, αλλά μόνο ένας περιορισμένος αριθμός ατόμων από αυτή την ομάδα είχε εκτεθεί για περισσότερο από 12 μήνες και παρακολούθησε για περισσότερο από 20 χρόνια [46].

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Το στυρόλιο έχει δοκιμαστεί σε επίμυες με εισπνοή και σε μύες και επίμυες με χορήγηση από το στόμα. Στους μύες, προκάλεσε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης όγκων του πνεύμονα. Σε θηλυκούς επίμυες, βρέθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης όγκων του μαστικού αδένος μετά από εισπνοή καθώς και ελαφρά αύξηση μετά από χορήγηση από το στόμα.

Οι ενδείξεις για την ικανότητα καρκινογένεσης του στυρολίου σ' αυτές τις μελέτες δεν ήταν ισχυρές· διάφορες άλλες μελέτες έδωσαν αρνητικά αποτελέσματα.

Το στυρόλιο ήταν μεταλλαξογόνο σε βακτήρια μετά από μεταβολική ενεργοποίηση και στη *Drosophila melanogaster* προκάλεσε βλάβες του DNA και ήταν κλαστογονικό σε κύτταρα θηλαστικών *in vitro* και *in vivo*. Μετά από επαγγελματική έκθεση είχε κλαστογονικές επιδράσεις σε ανθρωπίνα περιφερικά λεμφοκύτταρα.

Μελέτες ομάδων εργατών σε εργοστάσια ελαστικών στυρολίου-βουταδιενίου έδειξαν αυξημένο κίνδυνο λευχαιμίας στη βιομηχανία αυτή. Ωστόσο σε σχετικά μικρές ομάδες εργατών παραγωγής και πολυμερισμού στυρολίου παρατηρήθηκε μόνο ένα περιστατικό λευχαιμίας. Μελέτες εργατών στη βιομηχανία ενισχυμένων πλαστικών, όπου η έκθεση σε στυρόλιο είναι υψηλή ενώ η έκθεση σε άλλα χημικά περιορισμένη, επίσης δεν έδειξαν αυξημένο κίνδυνο λευχαιμίας ή καρκίνου σε οποιαδήποτε άλλη θέση. Παρά τους μεγάλους αριθμούς των ατόμων, ωστόσο, οι μελέτες αυτές πάσχουν από τις σχετικά σύντομες περιόδους παρακολούθησης.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Απαιτείται η συνέχιση των επιδημιολογικών μελετών ενισχυμένων, εφόσον είναι δυνατό, με καλύτερα στοιχεία σχετικά με την έκθεση.

Βιβλιογραφία

- [1] World Health Organization. (1987) *Styrene* (Environmental Health Criteria No. 26), Geneva
- [2] IARC (1979) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 19, *Some Monomers, Plastics and Synthetic Elastomers and Acrolein*. Lyon. pp. 231-274
- [3] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Supp. 7, *Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs, Volumes 1 to 42*. Lyon, pp. 345-347
- [4] Jeysey, G.C., Balmer, M.F., Quast, J.F., Park, C.N., Schuetz, D.J., Beyer, J.E., Olson, K.J., McCollister, S.B. and Rampy, L.W. (1978) *Two-year Chronic Inhalation Toxicity and Carcinogenicity Study on Monomeric Styrene in Rats*, Midland, MI, Dow Chemical USA
- [5] Conti, B., Maltoni, C., Perino, G. and Ciliberti, A. (1988) Long-term carcinogenicity bioassays on styrene administered by inhalation, ingestion and injection and styrene oxide administered by ingestion in Sprague-Dawley rats, and para-methylstyrene administered by ingestion in Sprague-Dawley rats and Swiss mice. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **534**, 203-234
- [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] National Cancer Institute (1979) *Bioassay of Styrene for Possible Carcinogenicity* (Tech. Rep. Ser. No. 185; DHEW Publ. No. (NIH) 79-1741), Washington DC, US Government Printing Office
- [8] Ponomarkov, V. and Tomatis, L. (1978) Effects of long-term oral administration of styrene to mice and rats. *Scand. J. Work Environ. Health*, **4** (Suppl. 2), 127-135
- [9] Chemical Manufactures' Association (1980) *Toxicological Study on Styrene Incorporated in Drinking Water of Rats for Two Years in Conjunction with a Three-generation Reproduction Study*, Washington DC
- [10] Huff, J.E. (1982) Styrene, styrene oxide, polystyrene and beta-nitrostyrene/styrene carcinogenicity in rodents. In: *International Symposium on Occupational Hazards Related*

to *Plastics and Synthetic Elastomers*, Espoo, Finland, 22-27 November 1982, Luxembourg (DGV)

- [11] Bond J.A. (1989) Review of the toxicology of styrene. *CRC Crit. Rev. Toxicol.*, **19**, 227-249
- [12] Vainio, H., Paakkonen, R., Ronnholm, K., Raunio, V. and Pelkonen, O. (1976) A study on the mutagenic activity of styrene and styrene oxide. *Scand. J. Work Environ. Health*, **3**, 147-151
- [13] Poncelet, F., de Meester, C., Duverger-van Bogaert, M., Lambotte-Vandepaer, M., Roderfroid, M. and Mercier, M. (1980) Influence of experimental factors on the mutagenicity of vinylic monomers. *Arch. Toxicol., Suppl.* **4**, 63-66
- [14] de Meester, C., Duverger-van Bogaert, M., Lambotte-Vandepaer, M., Mercier, M. and Poncelet, F. (1981) Mutagenicity of styrene in the *Salmonella typhimurium* test system. *Mutat. Res.*, **90**, 443-450
- [15] Donner, M., Sorsa, M. and Vainio, H. (1979) Recessive lethals induced by styrene and styrene oxide in *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.*, **67**, 373-376
- [16] Penttila, M., Sorsa, M. and Vainio, H. (1980) Inability of styrene to induce nondisjunction in *Drosophila* or a positive micronucleus test in the Chinese hamster. *Toxicol. Lett.*, **6**, 119-123
- [17] Loprieno, N., Abbondandolo, A., Barale, R., Baroncelli, S., Bonatti, S., Bronzetti, G., Camellini, A., Corsi, C., Corti, G., Frezza, D., Leporini, C., Mazzaccaro, A., Neri, R., Rosellini, D. and Rossi, A.M. (1976) Mutagenicity of industrial compounds: styrene and its possible metabolite styrene oxide. *Mutat. Res.*, **40**, 317-324
- [18] Beije, B. and Jenssen, D. (1982) Investigation of styrene in the liver perfusion/cell culture system. No indication of styrene-7,8-oxide as the principal mutagenic metabolite produced by the intact rat liver. *Chem.-biol. Interactions*, **39**, 57-76
- [19] Linnainmaa, K., Meretoja, T., Sorsa, M. and Vainio, H. (1978) Cytogenetic effects of styrene and styrene oxide on human lymphocytes and *Allium cepa*. *Scand. J. Work Environ. Health*, **4**, (Suppl. 2), 156-162
- [20] de Raat, W.K. (1978) Induction of sister chromatid exchanges by styrene and its presumed metabolite styrene oxide in the presence of rat liver homogenate. *Chem.-Biol. Interactions*, **20**, 163-170
- [21] Norppa, H., Vainio, H. and Sorsa, M. (1983) Metabolic activation of styrene by erythrocytes detected as increased sister chromatid exchanges in cultured human lymphocytes. *Cancer Res*, **43**, 3579-3582
- [22] Byfalt Nordqvist, M., Lof A., Osterman-Golkar, S., and Walles, S.A.S. (1985) Covalent binding of styrene and styrene-7,8-oxide to plasma proteins, hemoglobin and DNA in the mouse. *Chem-Biol. Interactions*, **55**, 63-73

- [23] Conner, M.K., Alarie, Y. and Dombroske, R.L. (1979) Sister chromatid exchange in regenerating liver and bone marrow cells of mice exposed to styrene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **50**, 365-367
- [24] Norppa, H. (1981) Styrene and vinyltoluene induce micronuclei in mouse bone marrow. *Toxicol. Lett.*, **8**, 247-251
- [25] Meretoja, T., Vainio, H. and Jarventaus, H. (1978) Clastogenic effects of styrene exposure on bone marrow cells of rat. *Toxicol. Lett.*, **1**, 315-318
- [26] Salomaa, S., Donner, M. and Norppa, H. (1985) Inactivity of styrene in the mouse sperm morphology test. *Toxicol. Lett.*, **24**, 151-155
- [27] Meretoja, T., Jarventaus, H., Sorsa, M. and Vainio, H. (1978) Chromosome aberrations by lymphocytes of workers exposed to styrene. *Scand. J. Work Environ. Health*, **4** (Suppl. 2), 259-264
- [28] Andersson, H.C., Tranberg, E.A., Uggla, A.H. and Zetterberg, G. (1980) Chromosomal aberrations and sister-chromatid exchanges in lymphocytes of men occupationally exposed to styrene in a plastic-boat factory. *Mutat. Res.*, **73**, 387-401
- [29] Camurri, L., Codeluppi, S., Pedroni, C. and Scarduelli, L. (1983) Chromosomal aberrations and sister-chromatid exchanges in workers exposed to styrene. *Mutat. Res.*, **119**, 361-369
- [30] Högstedt, B. (1984) Micronuclei in lymphocytes with preserved cytoplasm. A method for assessment of cytogenic damage in man. *Mutat. Res.*, **130**, 63-72
- [31] Thiess, A.M. and Fleig, I. (1978) Chromosome investigations on workers exposed to styrene/polystyrene. *J. occup. Med.*, **20**, 747-749
- [32] Thiess, A.M., Schwegler, H. and Fleig, I. (1980) Chromosome investigations in lymphocytes of workers employed in areas in which styrene-containing unsaturated polyester resins are manufactured. *Am. J. ind. Med.*, **1**, 205-210
- [33] Watanabe, T., Endo, A., Sato, K., Ohtsuki, T., Miyasaka, M., Koizumi, A. and Ikeda, M. (1981) Mutagenic potential of styrene in man. *Ind. Health*, **19**, 37-45
- [34] Meinhardt T.J., Young, R.J. and Hartle, R.W. (1978) Epidemiologic investigations of styrene-butadiene rubber production and reinforced plastics production. *Scand. J. Work Environ. Health*, **4**, (Suppl. 2), 240-259
- [35] Meinhardt, T.J., Lemen, R.A., Crandall, M.S. and Young, R.J. (1982) Environmental epidemiologic investigation of the styrene-butadiene rubber industry. Mortality patterns with discussion of the haematopoietic and lymphatic malignancies. *Scand. J. Work Environ. Health*, **8**, 250-259
- [36] Ott, M.G., Kolesar, R.C., Scharnweber, H.C., Schneider, E.J. and Venable, J.R.

- (1980) A mortality survey of employees engaged in the development or manufacture of styrene-based products. *J. occup. Med.*, **22**, 445-460
- [37] Matonowski, G.M. and Schwartz, L. (1987) Mortality of workers in styrene-butadiene polymer production. *J. occup. Med.*, **29**, 675-680
- [38] Matanoski, G.M., Santos-Burgoa, C. and Schwartz, L. (1990) Mortality of a cohort of workers in the styrene-butadiene polymer (SBR) manufacturing industry, 1943-1983. *Environ. Health Perspect.*, (in press)
- [39] Matanoski, G.M., Santos-Burgoa, C., Zeger, S.L. and Schwartz, L. (1989) Epidemiologic data related to health effects of 1,3 butadiene. In: *Symposium on Assessment of Inhalation Hazards: Integration and Extrapolation Using Diverse Data, 19-24 February, Hanover Medical School, Hanover, Federal Republic of Germany, Luxembourg (DGV)*
- [40] Nicholson, W.J., Selikoff, I.J. and Seidman H. (1978) Mortality experience of styrene-polystyrene polymerization workers. Initial findings. *Scand. J. Work Environ. Health*, **4** (Suppl. 2), 247-252
- [41] Frentzel-Beyme, R., Thiess, A.M. and Wieland, R. (1978) Survey of mortality among employees engaged in the manufacture of styrene and poly-styrene at the BASF Ludwigshafen works. *Scand. J. Work Environ. Health*, **4** (Suppl. 2), 231-239
- [42] Hodgson, J.T. and Jones, R.D. (1985) Mortality of styrene production, polymerization and processing workers at a site in northwest England. *Scand. J. Work Environ. Health*, **11**, 347-352
- [43] Ahlmark, A. (1978) *Styrenundersökning. Epidemiologic Report*, Stockholm, Sveiges Plastförbund
- [44] Harkonen, H., Tola, S., Korkala, M.L. and Hernberg, S. (1984) Congenital malformations, mortality and styrene exposure. *Ann. Acad. Med.*, **13** (Suppl.), 404-407
- [45] Okun, A.H., Beaumont, J.J., Meinhardt, T.J. and Crandall, M.S. (1985) Mortality patterns among styrene-exposed boatbuilders. *Am. J. ind. Med.*, **8**, 193-205
- [46] Coggon, D., Osmond, C., Pannett, B., Simmonds, S., Winter, P.D. and Acheson, E.D. (1987) Mortality of workers exposed to styrene in the manufacture of glass-reinforced plastics. *Scand. J. Work Environ. Health*, **13**, 94-99

ΤΕΤΡΑΧΛΩΡΟΑΙΘΥΛΕΝΙΟ

CAS No 127-18-4

EINECS No 2048259

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το τετραχλωροαιθυλένιο (υπερχλωροαιθυλένιο) είναι ένας πτητικός διαλύτης (σημείο ζέσεως 121°C) ο οποίος χρησιμοποιείται κυρίως στην υφαντουργία και στο στεγνό καθάρισμα, στο βιομηχανικό καθάρισμα μετάλλων, καθώς επίσης και σαν βιομηχανικός διαλύτης και χημικό ενδιάμεσο. Οι εμπορικοί του τύποι περιέχουν μικρές ποσότητες σταθεροποιητών οι οποίοι περιλαμβάνουν αμίνες και μίγματα εποξειδίων και εστέρων [1]. Εμπορικά, το τετραχλωροαιθυλένιο χρησιμοποιείται συχνά μαζί με άλλους διαλύτες, ιδιαίτερα το τριχλωροαιθυλένιο, του οποίου ανασκόπηση γίνεται στον παρόντα τόμο (σελ. 149).

Το τετραχλωροαιθυλένιο έχει δύο σημαντικά δομικά χαρακτηριστικά. Εξ αιτίας της ηλεκτραρνητικότητας του χλωρίου, το τετραχλωροαιθυλένιο μπορεί να σχηματίσει ελεύθερες ρίζες μετά της αφαίρεση ενός από τα άτομα του χλωρίου, οδηγώντας τελικά στον σχημασμό εξαιρετικά ενεργών ελευθέρων ριζών· διαδέτει επίσης ένα διπλό δεσμό $C = C$ που μπορεί να σχηματίσει εποξειδίο. Μετά από καθετηριασμό ήπατος (liver perfusion) επίμυος, ο κύριος μεταβολίτης που ανευρίσκεται είναι το τριχλωρο-οξικό οξύ, αλλά ένα σημαντικό μέρος δεσμεύεται επίσης ομοιοπολικά στον ιστό. Μετά από έκθεση *in vivo* ζώων και του ανθρώπου, το μεγαλύτερο μέρος του τετραχλωροαιθυλενίου εκκρίνεται αμετάβλητο μέσω των πνευμόνων και μόνο ένα μικρό ποσοστό από εκείνο που προσλαμβάνεται εμφανίζεται στα ούρα, κυρίως σαν τριχλωρο-οξικό οξύ [2,3]. Όπως και στη περίπτωση του τριχλωροαιθυλενίου, μπορεί να σχηματισθεί ένα παράγωγο της γλουταθειόνης το οποίο στο νεφρό παράγει τα εξαιρετικά νεφροτοξικό $CCl_2 = C = S$ [4].

Το τριχλωρο-οξικό οξύ, ένας σημαντικός μεταβολίτης του τετραχλωροαιθυλενίου, ανευρίσκεται σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις (13 φορές πιο μεγάλες) στο αίμα των μυών παρά των επιμύων που εκτίθεται στα ίδια επίπεδα τετραχλωροαιθυλενίου. Η διαφορά στο μεταβολισμό ίσως αποτελεί τη βάση για τη διαφορά μεταξύ των ειδών ως προς την ικανότητα ηπατοκαρκινογένεσης [5].

Το τετραχλωροαιθυλένιο έχει ταξινομηθεί και επισημανθεί από την Επιτροπή Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων: Χη· R40· S23-26/37(O.J. No L259, 19.9.1988, σελ. 1).

Το τετραχλωροαιθυλένιο εξετάστηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer-IARC) το 1979 [1] και το 1987 [6]. Στην ενημέρωση του 1987, αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του τετραχλωροαιθυλενίου σε πειραματόζωα. Υπάρχει ανεπαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του τετραχλωροαιθυλενίου στον άνθρωπο. Η ουσία αυτή είναι ενδεχόμενα καρκινογόνος για τον άνθρωπο (Ομάδα 2B)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Ομάδες 50 αρσενικών και 50 θηλυκών μυών εκτέθηκαν με εισπνοή σε τετραχλωροαιθυλένιο (καθαρότητα 99.9%) σε συγκεντρώσεις 0, 100 ή 200 ppm επί 6 ώρες/ημέρα, 5 ημέρες/εβδομάδα για 13 εβδομάδες. Η επιβίωση των εκτεθέντων μυών ήταν μειωμένη. Παρατηρήθηκαν αυξημένες συχνότητες εμφάνισης ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων σε ζώα και των δύο φύλων (αρσενικά: 7/49, 25/49 και 26/50· θηλυκά: 1/48, 13/50 και 36/50 στις 3 δόσεις, αντίστοιχα) [7].

Σε μία παρόμοια μελέτη σε επίμυες, ομάδες 50 αρσενικών και 50 θηλυκών μυών εκτέθηκαν με εισπνοή σε συγκεντρώσεις 0, 200 ή 400 ppm. Η επιβίωση στα αρσενικά ήταν μειωμένη· στο τέλος της μελέτης (104 εβδομάδες), 23, 19 και 11 αρσενικά και 23, 21 και 24 θηλυκά των αντίστοιχων ομάδων ήσαν ακόμα ζωντανά. Βρέθηκε λευχαιμία των μονοπυρήνων κυττάρων σε 28/50, 37/50 και 37/50 αρσενικά και σε 18/50, 30/50 και 29/50 θηλυκά στις αντίστοιχες ομάδες. Ανάλυση των πινάκων επιβίωσης έδειξε στατιστικά σημαντική τάση για λευχαιμίες προχωρημένου σταδίου σε ζώα και των δύο φύλων. Βρέθηκαν αδενώματα ή καρκινώματα των νεφρικών σωληνοειδών κυττάρων στα αρσενικά (1/49, 3/49, 4/50). Αυτοί οι όγκοι σπάνια βρέθηκαν στους μάρτυρες [7].

Σε ομάδες 50 αρσενικών και 50 θηλυκών μυών χορηγήθηκε τετραχλωροαιθυλένιο (ποιότητα USP) σε καλαμποκέλαιο με στομαχικό καθετηριασμό επί 5 ημέρες την εβδομάδα για 78 εβδομάδες. Οι μέσες, χρονικά σταδμισμένες δόσεις ήσαν 536 και 1072 mg/kg βάρους ανά ημέρα στα αρσενικά

και 386 και 772 mg/kg βάρους ανά ημέρα στα δηλυκά. Ομάδες 20 αρσενικών και 20 θηλυκών μυών είτε δεν εκτέθηκαν ή έλαβαν μόνο καλαμποκέλαιο. Όλοι οι μύες που επιβίωσαν θανατώθηκαν μετά από 90 εβδομάδες. Εμφάνισθηκαν ηπατοκυτταρικά καρκινώματα σε 2/17 μη-εκτεθέντες αρσενικούς μάρτυρες, σε 2/20 αρσενικούς μάρτυρες οι οποίοι είχαν λάβει μόνο καλαμποκέλαιο, σε 32/49 αρσενικά χαμηλής δόσης και 27/48 αρσενικά υψηλής δόσης· στα δηλυκά, οι αντίστοιχες συχνότητες εμφάνισης ήσαν 2/20, 0/20, 19/48 και 19/48 [8].

Ομάδες 50 αρσενικών και 50 θηλυκών επιμύων εκτέθηκαν σε τετραχλωροαιθυλένιο (ποιότητα USP) σε καλαμποκέλαιο με στομαχικό καθετηριασμό επί 5 ημέρες την εβδομάδα για 78 εβδομάδες. Οι μέσες χρονικά σταδμισμένες δόσεις ήσαν 471 και 941 mg/kg βάρους ανά ημέρα στα αρσενικά χαμηλής και υψηλής δόσης και 474 και 941 mg/kg βάρους ανά ημέρα στα θηλυκά χαμηλής και υψηλής δόσης. Ομάδες 20 αρσενικών και 20 θηλυκών μη εκτεθέντων επιμύων ή επιμύων εκτεθέντων μόνο σε καλαμποκέλαιο χρησιμοποιήθηκαν σαν μάρτυρες. Η θνησιμότητα ήταν υψηλή σε ζώα εκτεθέντα στις υψηλές δόσεις. Δεν παρατηρήθηκε καμμία αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης όγκων. Παρατηρήθηκε τοξική νεφροπάθεια στους εκτεθέντες επίμυες οι οποίοι πέθαναν από την εικοστή εβδομάδα και μετά [8].

3. Πληροφορίες για μεταλλαζογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες.

Το τετραχλωροαιθυλένιο δεν ήταν μεταλλαζογόνο στη *Salmonella typhimurium* [9, 10, 11] ή την *E. coli* [12]. Δεν προκάλεσε γονιδιακές μεταλλάξεις στον *Saccharomyces cerevisiae* [13, 14], αν και προκλήθηκαν μυωπικός ανασυνδυασμός και γονιδιακή μετατροπή στον *S. cerevisiae* κάτω από συνθήκες αυξημένων ενδογενών επίπεδων του κυτοχρώματος P-450 [13]. Το τετραχλωροαιθυλένιο δεν προκάλεσε φυλοσύνδετες υπολειπόμενες θνησιγόνες μεταλλαγές στην *Drosophila melanogaster* [15].

Σε καλλιέργειες ηπατοκυττάρων επίμυος, το τετραχλωροαιθυλένιο δεν προκάλεσε μη-προγραμματισμένη σύνδεση DNA [11]. Προκάλεσε κυτταρική εξαλλαγή σε κύτταρα εμβρύου επίμυος [16] αλλά όχι σε κύτταρα μυός BALB/c-3T3 [17].

In vivo, το τετραχλωροαιθυλένιο προκάλεσε μονόκλωνα ρήγματα της αλυσίδας του DNA σε ηπατικά και νεφρικά κύτταρα μυός μετά από ενδοπεριτοναϊ-

κή ένεση [18]. Δεν προκάλεσε γονιδιακές μεταλλάξεις στο *S. cerevisiae* σε δοκιμασία μεσολάβησης ζενιστή σε μύες [14].

Σε μελέτες λεμφοκυττάρων από εργάτες οι οποίοι είχαν εκτεθεί επαγγελματικά σε τετραχλωροαιθυλένιο, δεν παρατηρήθηκε αύξηση στις ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων ή τις χρωμοσωματικές ανωμαλίες μετά από εκθέσεις σε συγκεντρώσεις της τάξης των 30-220 ppm [19].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Το τετραχλωροαιθυλένιο έγινε ο κύριος διαλύτης για το στεγνό καθάρισμα στη δεκαετία του 1950 στις Η.Π.Α. Παρακάτω περιγράφεται η εικόνα της θνησιμότητας των εργατών πλυντηρίων και στεγνοκαθαριστηρίων καθώς και βιομηχανιών κοσμημάτων και επίστρωσης μετάλλων.

Εργάτες στεγνοκαθαριστηρίων

Μιά μελέτη αναλογισμένης θνησιμότητας έγινε σε 279 αποθανόντα μέλη των δύο τοπικών παραρτημάτων του Διεθνούς Συνδικάτου Εργατών Πλυντηρίων, Στεγνοκαθαριστηρίων και Βαφείων, οι οποίοι εντοπίσθηκαν από καταλόγους αποζημιώσεων ή άλλα αρχεία για το 1955-77. Οι αναλογισμένοι λόγοι θνησιμότητας (proportionate mortality ratios - PMR) υπολογίσθηκαν με βάση τα στοιχεία θνησιμότητας των ΗΠΑ. Παρατηρήθηκαν σημαντικές αυξήσεις για όλους τους καρκίνους και για τους καρκίνους του πνεύμονα, του δέρματος και του τραχήλου της μήτρας [20]. (Τα αποτελέσματα της μελέτης συνογίζονται, μαζί με άλλα, στον Πίν. 1). Οι ίδιοι συγγραφείς μελέτησαν τη θνησιμότητα μέχρι το 1978 σε μία ομάδα 11062 ατόμων τα οποία ήσαν μέλη ενός συνδικάτου στεγνοκαθαριστών μεταξύ 1945-77. Για σύγκριση, χρησιμοποιήθηκε η θνησιμότητα του γενικού πληθυσμού των ΗΠΑ. Βρέθηκαν συνολικά 1329 θάνατοι, ενώ αναμένοντο 1446. Ο αριθμός όλων των κακοήδων νεοπλασμάτων επίσης έδειξε μείωση. Παρατηρήθηκαν μη-σημαντικές αυξήσεις των καρκίνων του λάρυγγα και της ουροδόχου κύστεως και λεμφωμάτων (Πίν. 1) [21].

Σε μία μελέτη αναλογισμένης θνησιμότητας 671 εργατριών πλυντηρίων και στεγνοκαθαριστηρίων, βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αυξημένοι κίνδυνοι καρκίνων της μήτρας και του νεφρού (Πίν. 1). Οι θάνατοι εντοπίσθηκαν μέσω μίας βάσης δεδομένων 66230 πιστοποιητικών θανάτου στο Wisconsin (USA) για λευκές γυναίκες μεγαλύτερες των 18 ετών και με δηλωμένη απασχόληση πλην των οικιακών [22].

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Ταξινόμηση ως προς την αιτία θανάτου των κινδύνων που έχουν παρατηρηθεί σε μελέτες θνησιμότητας εργατών στεγνοκαθαριστηρίων και πλυντηρίων

Αιτία θανάτου	Παρ. 20 (PMR)	Παρ. 21 (SMR)	Παρ. 22 (PMR)	Παρ. 23 (SMOR)	Παρ. 24 (SMR)
Σύνολο καρκίνων	128*	84	96	90	116
Έντερο	152	—	103	60	136
Ήπαρ	235	—	89	50	Κανένα περι- στατικό
Πάγκρεας	129	—	117	50	172
Λέμφωμα	—	178	179	80	—
Πνεύμονας	170*	—	98	170*	114
Δέρμα	429*	—	207	150	—
Μαστός	69	—	72	10	87
Τράχηλος μήτρας	208*	—	195*	130	196
Ουροδ. κύστη	83	146	189	40	296*
Νεφρός	200	—	257*	380*	200
Λευχαιμία	227	—	67	—	—
Λάρυγγας	—	278	—	—	—

PMR, proportionate mortality ratio (αναλογισμένος λόγος θνησιμότητας)· SMOR, standardised mortality odds ratio (προτυπωμένος λόγος πιθανότητας θνησιμότητας)· * $p < 0.05$ — δεν μελετήθηκε.

Μιά άλλη μελέτη 440 εργατών πλυντηρίων και στεγνοκαθαριστηρίων οι οποίοι εντοπίσθηκαν από τα πιστοποιητικά θανάτου της Oklahoma (USA) 1975-81 έδειξε στατιστικά σημαντικά αυξημένο κίνδυνο καρκίνων του πνεύμονα και του νεφρού (Πιν. 1) [23]. Οι προτυπωμένοι λόγοι θνησιμότητας υπολογίστηκαν με βάση τους θανάτους στις ΗΠΑ το 1978. Στην Oklahoma, περισσότερο από το 50% των στεγνοκαθαριστηρίων χρησιμοποιούσαν διαλύτες προερχόμενους από το πετρέλαιο, ενώ τα υπόλοιπα χρησιμοποιούσαν τετραχλωροαιθυλένιο.

Μιά ομάδα 1690 στεγνοκαθαριστών εντοπίσθηκε από τα αρχεία τεσσάρων τοπικών συνδικάτων που εκάλυπταν εκείνους οι οποίοι είχαν απασχοληθεί για τουλάχιστον ένα χρόνο πριν το 1960 σε κάποιο κατάστημα στο οποίο σαν κύριος διαλύτης είχε χρησιμοποιηθεί το τετραχλωροαιθυλένιο. Προσ-

διορίστηκε η επιβίωση την 31η Δεκεμβρίου 1982, και εντοπίσθηκε το 93% των μελών της ομάδας. Οι αναμενόμενοι αριθμοί θανάτων υπολογίστηκαν με βάση τη θνησιμότητα στις ΗΠΑ. Βρέθηκε στατιστικά σημαντικά αυξημένος κίνδυνος καρκίνου της ουροδόχου κύστεως (Πιν. 1) [24].

Τα αποτελέσματα αυτών των πέντε μελετών σε στεγνοκαθαριστές παρουσιάζουν περιορισμένη συμφωνία μεταξύ τους. Τα σταθερά ευρύματα αυξημένου κινδύνου καρκίνου του τραχήλου και μείωσης του καρκίνου του μαστού πιθανά σχετίζονται με το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο των εργατών στεγνοκαθαριστηρίων στις ΗΠΑ. Αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του νεφρού εμφανίστηκε σε τέσσερις μελέτες και καρκίνος του δέρματος σε τρεις.

Άλλες επαγγελματικές ομάδες

Μιά μελέτη αναλογισμένης θνησιμότητας έγινε με θανάτους που εντοπίσθηκαν από νεκρολογίες στην εφημερίδα του International Union of Metal Polishers, Buffers, Platers and Allied Workers, 1951-69. Εντοπίσθηκαν συνολικά 1709 θάνατοι και ελήφθησαν πιστοποιητικά θανάτου για 1445· η ανάλυση βασίστηκε σε 1292 πιστοποιητικά θανάτου για λευκούς άνδρες. Για σύγκριση χρησιμοποιήθηκε η θνησιμότητα για τις ΗΠΑ. Η επίστρωση μετάλλων συνεπάγεται έκθεση σε διάφορα μέταλλα, περιλαμβανομένου και του νικελίου, και πριν την επίστρωση χρησιμοποιούνται ισχυρά όξινα και αλκαλικά διαλύματα για τον καθαρισμό των μετάλλων. Ωστόσο, επιπρόσθετα χρησιμοποιούνται το τριχλωροαιθυλένιο και το τετραχλωροαιθυλένιο για την απολίπανση των μετάλλων. Βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αυξημένοι κίνδυνοι καρκίνου του οισοφάγου (PMR, 185· $p < 0.05$) και πρωτογενούς καρκίνου του ήπατος (PMR, 278· $p < 0.05$). Ο κίνδυνος καρκίνου του νεφρού δεν ήταν αυξημένος (PMR, 111) [25].

Μιά μελέτη έγινε σε όλους τους κατοίκους του Rhode Island (ΗΠΑ) ηλικίας άνω των 16 ετών οι οποίοι είχαν πεθάνει μεταξύ 1968-78 και των οποίων η συνήθης απασχόληση σύμφωνα με το πιστοποιητικό θανάτου ήταν στη βιομηχανία κοσμημάτων. Σ' αυτή τη βιομηχανία, το τριχλωροαιθυλένιο, το τετραχλωροαιθυλένιο και το 1,1,1-τριχλωροαιθάνιο χρησιμοποιούνται σαν απολιπαντικά. Στο παρελθόν χρησιμοποιήθηκε ευρύτατα ο τετραχλωράνδρακας. Στην ανάλυση συμπεριελήφθησαν 1111 γυναίκες και 1372 άνδρες, και υπολογίστηκαν οι PMR με βάση την ιστορική θνησιμότητα όλων των εργατών οι οποίοι δεν απασχολούντο στη βιομηχανία κοσμημάτων. Οι εργάτριες κοσμημάτων είχαν στατιστικά σημαντικά αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του στομάχου [PMR, 174· 95% διάστημα αξιοπιστίας (confidence interval,

CI), 114-265)]. Οι άρρενες εργάτες οι οποίοι είχαν εργαστεί κυρίως στην απολίπανση είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του ήπατος (PMR 297· $p < 0.05$). Οι PMR για το καρκίνο του νεφρού ήσαν αυξημένοι, αν και όχι σημαντικά, τόσο για τις γυναίκες (PMR, 175· 95% CI, 89-280) όσο και για τους άνδρες (PMR, 157· 95% CI, 89-280) [26].

Μελέτες ελεγχόμενων περιστατικών

Σε μία μελέτη 335 περιστατικών πρωτογενούς καρκίνου του ήπατος, με δύο εξομοιωμένους μάρτυρες για κάθε περιστατικό, βρέθηκε σημαντικά αυξημένος σχετικός κίνδυνος (RR, 2.5· 95% CI, 1.0-6.1) για άνδρες οι οποίοι είχαν απασχοληθεί για έξη μήνες ή περισσότερο σε «πλυντήρια, καθαριστήρια ή άλλες υπηρεσίες ενδυμάτων»· για γυναίκες οι οποίες απασχολήθηκαν σαν εργάτριες καθαρισμού, ο RR ήταν 4.3 (95% CI, 1.2-15.7) [27].

Σε μία μελέτη ελεγχόμενων περιστατικών πρωτογενούς καρκίνου του ήπατος που αναφέρθηκαν στο Φιλλανδικό Αρχείο Καρκίνου, 1979-1980, με δύο εξομοιωμένους μάρτυρες για κάθε περιστατικό, βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος σε σχέση με έκθεση σε διαλύτες [λόγος πιθανοτήτων (odds ratio, OR), 2.3· 95% CI, 0.8-7.0]. Η αύξηση αφορούσε μόνο τις γυναίκες [28]. Σε μία άλλη, εκτεταμένη μελέτη 344 περιστατικών πρωτογενούς καρκίνου του ήπατος με ταιριασμένους μάρτυρες, βρέθηκε επαγγελματικό ιστορικό έκθεσης σε οργανικούς διαλύτες για 7 άνδρες (λόγος πιθανοτήτων OR, 0.6· 95% CI, 0.3-1.3) και 7 γυναίκες (OR, 3.4· 95% CI, 1.3-8.6) [29]. Ο συνδυασμός των αποτελεσμάτων από τις δύο αυτές μελέτες δείχνει ότι 9 από τα 13 περιστατικά γυναικών είχαν εκτεθεί σε χλωριωμένους υδρογονάνθρακες, ενώ το βάγιμο ήταν η πιο κοινή απασχόληση με έκθεση σε διαλύτη για τα 8 περιστατικά ανδρών [29]. Αν και υπάρχει μία σειρά από άλλες μελέτες ελεγχόμενων περιστατικών για τον καρκίνο του ήπατος, ο οποιοσδήποτε συσχετισμός αφορά ποικιλία μη καθορισμένων διαλυτών, και ο συσχετισμός με το τετραχλωροαιθυλένιο πρέπει να θεωρηθεί ασήμαντος [30, 31].

Δύο μελέτες ελεγχόμενων περιστατικών αφορούσαν κακοήδη νοσήματα του ουροποιητικού και της κύστεως. Μία μελέτη 103 εργατών πλυντηρίων και στεγνοκαθαριστηρίων δεν έδειξε καμιά αύξηση του κινδύνου [32]. Σε μία μελέτη εργατών υποδημάτων και στεγνοκαθαριστών που είχαν εκτεθεί σε αλειφατικούς υδρογονάνθρακες, επίσης δεν βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος καρκίνου της ουροδόχου κύστεως (RR, 1.04· 95% CI, 0.73-1.5) αλλά βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος καρκίνου της νεφρικής πυέλου [33].

5. Επιστημονικά Συμπεράσματα

Το τετραχλωροαιθυλένιο δεικνύεται με εισπνοή και με από το στόμα χορήγηση σε μύες και επίμυες. Είναι καρκινογόνο σε μύες, προκαλώντας ηπατοκυτταρικά καρκινώματα μετά από χορήγηση μέσω οποιασδήποτε από τις δύο οδούς. Παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα λευχαιμίας των μονοκύτταρων κυττάρων σε επίμυες και των δύο φύλων καθώς και χαμηλή συχνότητα μετά από έκθεση με εισπνοή.

Το τετραχλωροαιθυλένιο δεν ήταν μεταλλαζογόνο σε βακτήρια, ζύμες ή την *Drosophila melanogaster*. Δεν προκάλεσε βλάβες του DNA σε κύτταρα δηλαστικών *in vitro*: βρέθηκαν κάποιες ενδείξεις για πρόκληση βλαβών του DNA σε μύες *in vivo*. Σε μία μελέτη, δεν παρατηρήθηκε αύξηση στη συχνότητα χρωμοσωμικών ανωμαλιών ή ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων σε λεμφοκύτταρα από άτομα που εκτέθηκαν επαγγελματικά σε χαμηλές συγκεντρώσεις τετραχλωροαιθυλενίου.

Μελέτες αναλογισμένης θνησιμότητας και πληθυσμών στη βιομηχανία στεγνού καθαρισμού, όπου χρησιμοποιούνται το τετραχλωροαιθυλένιο και άλλοι διαλύτες, υποδηλώνουν αυξημένους κινδύνους καρκίνων του νεφρού και του δέρματος. Μελέτες σε βιομηχανίες στις οποίες το τετραχλωροαιθυλένιο χρησιμοποιείται μαζί με άλλους διαλύτες παρέχουν κάποιες ενδείξεις αυξημένου κινδύνου πρωτογενούς καρκίνου του ήπατος. Μελέτες ελεγχόμενων περιστατικών δείχνουν αυξημένο κίνδυνο πρωτογενούς καρκίνου του ήπατος σε ασχολίες που σχετίζονται με σημαντική (αν και όχι απαραίτητα αποκλειστική) έκθεση σε τετραχλωροαιθυλένιο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες σε ομάδες ατόμων τα οποία εκτίθενται κατά κύριο λόγο σε τετραχλωροαιθυλένιο, για παράδειγμα απολιπαντές.

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1979) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*. Vol. 20. *Some Halogenated Hydrocarbons*. Lyon, pp. 491-514
- [2] World Health Organization (1986) *Tetrachloroethylene* (Environmental Health Criteria No. 31), Geneva

- [3] Illing, H.P.A., Mariscotti, S.P. and Smith, A.M. (1987) *Tetrachloroethylene (Tetrachloroethylene, Perchloroethylene)* (Toxicity Review 17), Health and Safety Executive, London, HM Stationery Office
- [4] Vamvakas, S., Dekant, W., Berthold, K., Schmidt, S., Wild, D. and Henschler, D. (1987) Enzymatic transformation of mercapturic acids derived from halogenated alkenes to reactive and mutagenic intermediates. *Biochem. Pharmacol.*, **36**, 2741-2748
- [5] Odum, J., Green, T., Foster, J.R. and Hext, P.M. (1988) The role of trichloroacetic acid and peroxisome proliferation in the differences in carcinogenicity of perchloroethylene in the mouse and rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **92**, 103-112
- [6] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Suppl. 7. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs. Volumes 1-42*, Lyon, pp. 355-357
- [7] National Toxicology Program (1986) *Toxicology and Carcinogenesis Studies of Tetrachloroethylene (Perchloroethylene) (CAS No. 127-18-4) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies)* (Tech. Rep. Ser. No. 311; NIH Publ. No. 86-2567), Research Triangle Park, NC
- [8] National Cancer Institute (1977) *Bioassay of Tetrachloroethylene for Possible Carcinogenicity* (Tech. Rep. Ser. No. 13; DHEW Publ. No. (NIH) 77-813), Washington DC, US Department of Health, Education, and Welfare
- [9] Bartsch, H., Malaveile, C., Barbin, A. and Planche, G. (1979) Mutagenic and alkylating metabolites of halo-ethylenes, chlorobutadienes and dichlorobutenes produced by rodent or human liver tissues. Evidence for oxirane formation by P450-linked microsomal mono-oxygenases. *Arch. Toxicol.*, **41**, 249-277
- [10] Connor, T.H., Theiss, J.C., Hanna, H.A., Monteith, D.K. and Matney, T.S. (1985) Genotoxicity of organic chemicals frequently found in the air of mobile homes. *Toxicol. Lett.*, **25**, 33-40
- [11] Shimida, T., Swanson, A.F., Leber, P. and Williams, G.M. (1985) Activities of chlorinated ethane and ethylene compounds in the *Salmonella*/rat microsome mutagenesis and rat hepatocyte/DNA repair assays under vapor phase exposure conditions. *Cell. Biol. Toxicol.*, **1**, 159-179
- [12] Greim, H., Bonse, G., Radwan, Z., Reichert, D. and Henschler, D. (1975) Mutagenicity *in vitro* and potential carcinogenicity of chlorinated ethylenes as a function of metabolic oxirane formation. *Biochem. Pharmacol.*, **24**, 2013-2017
- [13] Callen, D.F., Wolf, C.R. and Philpot, R.M. (1980) Cytochrome P-450 mediated genetic activity and cytotoxicity of seven halogenated aliphatic hydrocarbons in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat. Res.*, **77**, 55-63
- [14] Bronzetti, G., Bauer, C., Corsi, C., Del Carratore, R., Galli, A., Nieri, R. and Paolini,

- M. (1983) Genetic and biochemical studies on perchloroethylene "in vitro" and "in vivo". *Mutat. Res.*, **116**, 323-331
- [15] 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*, **7**, 325-348
- [16] Price, P.J., Hassett, C.M. and Mansfield, J.I. (1978) Transforming activities of trichloroethylene and proposed industrial alternatives. *In Vitro*, **14**, 290-293
- [17] Tu, A.S., Murray, T.A., Hatch, K.M., Sivak, A. and Milman, H.A. (1985) *In vitro* transformation of Balb/c-3T3 cells by chlorinated ethanes and ethylenes. *Cancer Lett.*, **28**, 85-92
- [18] Walles, S.A.S. (1986) Induction of single-strand breaks in DNA of mice by trichloroethylene and tetrachloroethylene. *Toxicol. Lett.*, **31**, 31-35
- [19] Ikeda, M., Koizumi, A., Watanabe, T., Endo, A. and Sato, K. (1980) Cytogenetic and cytokinetic investigations on lymphocytes from workers occupationally exposed to tetrachloroethylene. *Toxicol. Lett.*, **5**, 251-256
- [20] Blair, A., Decoufle, P. and Grauman, D. (1979) Causes of death among laundry and dry cleaning workers. *Am. J. Public Health*, **69**, 508-511
- [21] Blair, A., Tolbert, P., Thomas, D. and Grauman, D. (1986) Mortality among dry cleaners (Abstract.). *Med. Lav.*, **77**, 82-83
- [22] Katz, R.M. and Jowett, D. (1981) Female laundry and dry cleaning workers in Wisconsin. A mortality analysis. *Am. J. Public Health*, **71**, 305-307
- [23] Duh, R.-W. and Asal, N.R. (1984) Mortality among laundry and dry cleaning workers in Oklahoma. *Am. J. public Health*, **74**, 1278-1280
- [24] Brown, D.P. and Kaplan, S.D. (1987) Retrospective cohort mortality study of dry cleaner workers using perchloroethylene. *J. Occup. Med.*, **29**, 535-541
- [25] Blair, A. (1980) Mortality among workers in the metal polishing and plating industry, 1951-1969. *J. Occup. Med.*, **22**, 158-162
- [26] Dubrow, R. and Gute, D.M. (1987) Cause-specific mortality among Rhode Island jewelery workers. *Am. J. Ind. Med.*, **12**, 579-593
- [27] Stemhagen, A., Slade, J., Altman, R. and Bill, J. (1983) Occupational risk factors and liver cancer. A retrospective case-control study of primary liver cancer in New Jersey. *Am. J. Epidemiol.*, **117**, 443-454
- [28] Hernberg, S., Korkala, M-L., Asikainen, U. and Riala, R. (1984) Primary liver cancer and exposure to solvents. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **54**, 147-153

- [29] Hernberg, S., Kauppinen, T., Riala, R., Korkala, M.-L. and Asikainen, U. (1988) Increased risk for primary liver cancer among women exposed to solvents. *Scand. J. Work Environ. Health*, **14**, 356-365
- [30] Hardell, L., Bengtsson, N.O., Jonsson, U., Eriksson, S. and Larsson, L.G. (1984) Aetiological aspects on primary liver cancer with special regard to alcohol, organic solvents and acute intermittent porphyria — an epidemiological investigation. *Br. J. Cancer*, **50**, 389-397
- [31] Austin, H., Delzell, E., Grufferman, S., Levine, R., Morrison, A.S., Stolley, P.D. and Cole P. (1987) Case-control study of hepatocellular carcinoma, occupation, and chemical exposures. *J. Occup. Med.*, **29**, 665-669
- [32] Smith, E.M., Miller, E.R., Woolson, R.F. and Brown, C.K. (1985) Bladder cancer risk among laundry workers, dry cleaners, and others in chemically-related occupations. *J. Occup. Med.*, **27**, 295-297
- [33] Steineck, G., Plato, N., Alfredsson, L. and Norell, S.E. (1990) Industry-related urothelial carcinogens. Application of a job-exposure matrix on census data. *Am. J. Ind. Med.* (in press)

ΤΡΙΧΛΩΡΟΑΙΘΥΛΕΝΙΟ

CAS No 79-01-6

EINECS No 2011674

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το τριχλωροαιθυλένιο είναι ένα άχρωμο, πτητικό υγρό (σημείο ζέσεως 86.7°C) με πολλές χρήσεις σαν διαλύτης. Είναι ένα σημαντικό αέριο απολιπαντικό για τον γυαλό καθαρισμό μεταλλικών εξαρτημάτων και ένας γενικός διαλύτης για λίπη, κηρούς, ρητίνες, έλαια, ελαστικά, εστέρες και αιθέρες της κυταρίνης, βαφές και βερνίκια. Βρίσκεται επίσης σε μία σειρά από καταναλωτικά προϊόντα (π.χ. καθαριστικά υφασμάτων, απολυμαντικά). Χρησιμοποιείται σαν αποπερατωτής των αλυσίδων (chain terminator) στην παραγωγή πολυβινυλοχλωριδίου. Το τεχνικό προϊόν μπορεί να περιέχει σταθεροποιητές όπως η επιχλωρυδρίνη και άλλα (βλ. Τόμο 1, σελ. 111) καθώς και ένα αριθμό προσμίξεων που μπορεί να φτάσουν περίπου το ένα γραμμάριο ανά λίτρο [1]. Εμπορικά, το τριχλωροαιθυλένιο χρησιμοποιείται συχνά μαζί με άλλους διαλύτες, ιδιαίτερα το τετραχλωροαιθυλένιο το οποίο συζητείται στον παρόντα τόμο (σελ. 137). Ο μεταβολισμός του τριχλωροαιθυλενίου είναι σύνθετος και περιλαμβάνει μία κύρια οδό εποξειδωσης και μία δευτερεύουσα οδό ελευθέρων ριζών (κυρίως στο ήπαρ). Τελικά παράγεται τριχλωροαιθυλική αλοόλη ($\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{OH}$) ενώ το άλλο τελικό προϊόν του μεταβολισμού είναι το τριχλωρο-οξικό οξύ. Ο εποξειδικός ενδιάμεσος μεταβολίτης μπορεί να αντιδράσει με την κυταρική γλουταθειόνη στο κυτοσόλιο καθώς και με δραστικές ομάδες σε μακρομόρια και έτσι να δεσμεύεται σ' αυτά. Αν και δεν φαίνεται να υπάρχουν σημαντικές ποιοτικές διαφορές μεταξύ των ειδών ως προς τον μεταβολισμό, παρατηρούνται σημαντικές ποσοτικές διαφορές. Οι μύες, για παράδειγμα, μεταβολίζουν το τριχλωροαιθυλένιο σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό απ' ό τι οι επίμυες, παράγοντας περισσότερους ιστο-δεσμευόμενους μεταβολίτες [1]. Πρόσφατα, περιγράφηκε μία μη-εποξειδική (δηλ. μη-οξειδωτική) οδός ποσοτικά δευτερεύουσα, που όμως καταλήγει στον σχηματισμό ισχυρών μεταλλαζογόνων. Αυτή περιλαμβάνει άμεση αντίδραση με τη γλουταθειόνη (GSH) με σχηματισμό $\text{CHCl} = \text{CCl-SG}$ το οποίο μετατρέπεται στο αντίστοιχο παράγωγο κυστεΐνης. Και οι δύο αυτές ουσίες, όταν χορηγούνται άμεσα σε ζώα, είναι ισχυρά νεφροτοξικά. Μεταξύ των ενώσεων που παράγονται στο νεφρό περιλαμβάνονται οι δραστικές, δεσμευόμενες στο DNA ουσίες $\text{CH}_2\text{Cl}.\text{CCl} = \text{S}$ και $\text{CHCl} = \text{C} = \text{S}$ [2].

Το τριχλωροαιθυλένιο έχει ταξινομηθεί και επισημανθεί από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων: Χη· R40· S 23-36/37 (Ο.Ι. Νο. L259, 19.9.1988, σελ. 1).

Το τριχλωροαιθυλένιο εξετάσθηκε από ομάδες εργασίας της Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1976 [3], 1979 [4] και 1987 [5]. Στην ενημέρωση του 1987, αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει περιορισμένη μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του τριχλωροαιθυλενίου σε πειραματόζωα. Υπάρχει ανεπαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης στον άνθρωπο. Η ουσία αυτή δεν μπορεί να ταξινομηθεί ως προς την ικανότητα της για καρκινογένεση στον άνθρωπο (Ομάδα 3).»

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Σε μία μεγάλη σειρά μελετών με εισπνοή [6], τριχλωροαιθυλένιο υψηλής καθαρότητας, ελεύθερο εποξειδίων (σταθεροποιημένο με 20 ppm βουτυλοϋδροξυτολουόλιο) χορηγήθηκε υπό ελεγχόμενες συνθήκες έκθεσης σε ομάδες αρσενικών και θηλυκών επίμυων καθώς και σε 2 στελέχη μυών. Η χορήγηση έγινε για 7 ώρες/ημέρα, 5 ημέρες ανά εβδομάδα για εως 104 εβδομάδες. Μετά το τέλος της χορήγησης, όλα τα ζώα παρακολουθήθηκαν μέχρι τον φυσιολογικό θάνατο τους. Δύο ομάδες διαφορετικών στελεχών μυών Swiss, με 90 αρσενικούς και 90 θηλυκούς μύες η κάθε μία, εκτέθηκαν σε τριχλωροαιθυλένιο σε συγκεντρώσεις 0, 540, 1620 ή 3240 mg/m³ (0, 100, 300 ή 600 ppm) επί 78 εβδομάδες. Οι συχνότητες εμφάνισης όγκων του πνεύμονα σε θηλυκά του πρώτου στελέχους ήταν 17% (μάρτυρες), 17% (χαμηλή δόση), 15% (μέση δόση) και 22% (υψηλή δόση). Στα αρσενικά, οι συχνότητες εμφάνισης ήταν, αντίστοιχα, 11%, 12%, 26% και 30%. Η συχνότητα εμφάνισης ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων σε θηλυκά υψηλής δόσης ήταν μόνο 1%· στα αρσενικά, οι συχνότητες εμφάνισης αυτού του όγκου ήταν 4%, 2%, 9% και 14% αντίστοιχα. Στο δεύτερο στέλεχος, με χρήση του ίδιου πρωτοκόλλου εμφανίστηκαν πνευμονικοί όγκοι σε 4%, 7%, 8% και 17% των θηλυκών, αντίστοιχα. Στα αρσενικά, η συχνότητα εμφάνισης πνευμονικών όγκων δεν επηρεάστηκε από τη χορήγηση. Εμφανίστηκε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα σε 3%, 4%, 4% και 10% των θηλυκών και 19%, 21%, 30% και 23% των αρσενικών στις αντίστοιχες ομάδες [6].

Ομάδες 49-50 θηλυκών μυών εκτέθηκαν με εισπνοή σε τριχλωροαιθυλένιο, (καθαρότητα, 99.8%, με 0.128% τετραχλωράνδρακα, 0.019% βενζόλιο,

0.019% επιχλωροδρίνη και 0.01% 1,1,2-τριχλωροαιθάνιο) σε συγκεντρώσεις 0, 270, 810 ή 2430 mg/m³ (0, 50, 150 ή 450 ppm) για 7 ώρες ανά ημέρα, 5 ημέρες ανά εβδομάδα για 104 εβδομάδες. Η θνησιμότητα ήταν παρόμοια στους μάρτυρες και στα εκτεθέντα ζώα. Βρέθηκαν αδενώματα του πνεύμονα σε 5, 2, 5 και 4 μύες και αδеноκαρκινώματα (κανένα από τα οποία δεν προκάλεσε μεταστάσεις) σε 1/49, 3/50, 8/50 και 7/46 μύες στις αντίστοιχες ομάδες [7].

Στην μεγάλη μελέτη η οποία αναφέρθηκε παραπάνω [6], ομάδες 130 αρσενικών και 130 θηλυκών επίμυων εκτέθηκαν σε τριχλωροαιθυλένιο σε συγκεντρώσεις 0, 540, 1620 ή 3240 mg/m³ (0, 100, 300 ή 600 ppm) για 104 εβδομάδες. Τέσσερις με πέντε εβδομάδες αργότερα ξεκίνησε ή ίδια χορήγηση σε πρόσθετες ομάδες 40 αρσενικών και θηλυκών ζώων. Παρατηρήθηκαν νεφρικά αδеноκαρκινώματα σε 3% των αρσενικών και 1% των θηλυκών της υψηλής δόσης. Όγκοι των κυττάρων Leydig του όρχεος παρατηρήθηκαν σε 4% των μαρτύρων και σε 12%, 13% και 24% των αρσενικών επίμυων στις ομάδες χαμηλής, μέσης και υψηλής δόσης. Βρέθηκαν υψηλότερες συχνότητες εμφάνισης ανοσοβλαστικών λεμφοσαρκωμάτων σε αρσενικά και θηλυκά εκτεθέντα ζώα: 0.3%, 4%, 2% και 1% στις αντίστοιχες ομάδες [7]. Σε παρόμοιες μελέτες σε θηλυκούς επίμυες, αλλά με χρήση χαμηλότερων δόσεων (0, 50, 150, 450 ppm) για 107 εβδομάδες, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης όγκων· παρατηρήθηκε ένα διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα του νεφρού στην ομάδα υψηλής δόσης [7].

Σε μία άλλη μελέτη, ομάδες 30 αρσενικών και 30 θηλυκών επίμυων, μυών και syrian χάμστερ εκτέθηκαν με εισπνοή σε τριχλωροαιθυλένιο (καθαρισμένο, χωρίς ανιχνεύσιμα εποξειδία, που περιείχε 15 ppm τριαιθανολαμίνη σαν σταθεροποιητή) σε συγκεντρώσεις 540 και 2700 mg/m³ (100 και 500 ppm). Τα ζώα εκτέθηκαν για 6 ώρες ανά ημέρα, 5 ημέρες ανά εβδομάδα για 78 εβδομάδες. Οι μελέτες τερματίστηκαν με την θανάτωση των μυών και χάμστερ που επιβίωσαν μετά από 130 εβδομάδες και των επίμυων μετά από 156 εβδομάδες. Δεν παρατηρήθηκε καμμία καρκινογόνος επίδραση στους επίμυες, χάμστερ ή αρσενικούς μύες. Παρατηρήθηκε μέτρια αύξηση των λεμφωμάτων στους εκτεθέντες θηλυκούς μύες (18/28 στα 2700 mg/m³, 17/30 στα 540 mg/m³ και 9/29 στους μάρτυρες [8].

Σε ομάδες 50 αρσενικών και 50 θηλυκών μυών και επίμυων χορηγήθηκε με στομαχικό καθετηριασμό 99% καθαρό τριχλωροαιθυλένιο (το οποίο περιείχε 0.19% 1,2-εποξυβουτάνιο και 0.09% επιχλωδρίνη) σε καλαμποκέλαιο επί πέντε ημέρες την εβδομάδα για 78 εβδομάδες. Οι θηλυκοί μύες

έλαβαν μέσες, χρονικά-σταθμισμένες δόσεις 869 ή 1739 mg/kg βάρους ανά ημέρα, οι αρσενικοί μύες 1169 ή 2339 mg/kg βάρους ανά ημέρα και οι επίμυες 549 ή 1079 mg/kg βάρους ανά ημέρα. Οι μύες παρακολούθηθηκαν για 90 εβδομάδες και οι επίμυες για 110 εβδομάδες. Η επιβίωση μειώθηκε στους αρσενικούς μάρτυρες και τους υψηλής δόσης μύες· εμφανίστηκαν ηπατοκυτταρικά καρκινώματα σε 0/20 (μάρτυρες), 4/50 (χαμηλή δόση) και 11/47 (υψηλή δόση) θηλυκών μύες και σε 1/20, 26/50 και 31/48 αρσενικών μύες. Εμφανίστηκαν αδενώματα του πνεύμονα και αδενοκαρκινώματα σε εκτεθέντες μύες και των δύο φύλων (θηλυκά 1/20, 4/50 και 7/47· αρσενικά 0/20, 5/50, 2/48). Δεν παρατηρήθηκε καμμία επίπτωση σχετιζόμενη με τη δόση στους επίμυες [9].

Σε ομάδες 50 θηλυκών και 50 αρσενικών μυών και επίμυων χορηγήθηκε με στομαχικό καθετηριασμό τριχλωροαιθυλένιο ελεύθερο επιχλωρυδρίνης σε δόσεις 1000 mg/kg βάρους (μύες) και 500 ή 1000 mg/kg βάρους σε καλαμποκέλαιο, 5 φορές την εβδομάδα για 103 εβδομάδες. Ίδιες ομάδες αρσενικών και θηλυκών μυών έλαβαν μόνο καλαμποκέλαιο και λειτούργησαν σαν μάρτυρες. Τα ζώα θανατώθηκαν μεταξύ των εβδομάδων 103 και 107 μετά την αρχή της χορήγησης. Το τριχλωροαιθυλένιο μείωσε σημαντικά την επιβίωση των αρσενικών μυών και επίμυων. Στους μύες, οι συχνότητες εμφάνισης ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων ήταν για τα αρσενικά: 8/48 μάρτυρες, 30/50 εκτεθέντα, και για τα θηλυκά: 2/48 μάρτυρες, 13/49 εκτεθέντα. Η συχνότητα εμφάνισης ηπατοκυτταρικών αδενωμάτων αυξήθηκε επίσης στους αρσενικούς μύες (2/48 μάρτυρες, 8/50 εκτεθέντα) και σε θηλυκούς μύες (2/48 μάρτυρες, 8/49 εκτεθέντα). Το τριχλωροαιθυλένιο προκάλεσε επίσης νέφρωση σε ζώα κάθε φύλου και κάθε είδους. Σαυτή τη μελέτη, η συχνότητα εμφάνισης αδενωμάτων των νεφρικών σωληνοειδών κυττάρων και των αδενοκαρκινωμάτων των νεφρικών σωληνοειδών κυττάρων και των αδενοκαρκινωμάτων αυξήθηκε στους αρσενικούς επίμυες (0/48 μάρτυρες· 2/49 χαμηλής δόσης· 3/49 υψηλής δόσης)· βρέθηκε ένας όγκος των σωληνοειδών κυττάρων σε ένα θηλυκό επίμυ υψηλής δόσης. Επίσης, πέντε αρσενικοί επίμυες χαμηλής δόσης είχαν κακοήδη περιτοναϊκά μεσοθηλιώματα, σε σύγκριση με 1/50 μάρτυρες και 0/49 ζώα υψηλής δόσης [10].

Σε ομάδες 50 αρσενικών και 50 θηλυκών μυών χορηγήθηκαν με στομαχικό καθετηριασμό διαλυμένες σε καλαμποκέλαιο καθημερινές δόσεις διαφορετικών δειγμάτων τριχλωροαιθυλενίου, αρχικά 2400 mg/kg βάρους (αρσενικά) και 1800 mg/kg βάρους (θηλυκά) για 5 ημέρες την εβδομάδα για 78 εβδομάδες. Η συχνότητα χορήγησης και οι δόσεις μειώθηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης λόγω της τοξικότητας. Τα δείγματα ήσαν: (i) τριχλω-

ροαιθυλένιο υψηλής καθαρότητας σταθεροποιημένο με 15 ppm τριαιδανολαμίνη· (ii) βιομηχανικό τριχλωροαιθυλένιο (99.4% καθαρό)· (iii) τριχλωροαιθυλένιο υψηλής καθαρότητας σταθεροποιημένο με 0.8% επιχλωρυδρίνη (περιεκτικότητα που αντιστοιχούσε σε δόση επιχλωρυδρίνης περίπου 1 mg/μυ στην υψηλή δόση)· (iv) τριχλωροαιθυλένιο υψηλής καθαρότητας με 0.8% 1,2-εποξυβουτάνιο, και (v) τριχλωροαιθυλένιο υψηλής καθαρότητας με 0.25% επιχλωρυδρίνη και 0.25% εποξυβουτάνιο. Ίδιου μεγέθους ομάδες κάθε φύλου, εκτεθείσες μόνο σε καλαμποκέλαιο, λειτούργησαν σαν μάρτυρες. Η θνησιμότητα αυξήθηκε στα εκτεθέντα αρσενικά και σε μερικές ομάδες εκτεθέντων θηλυκών. Η συχνότητα εμφάνισης όγκων αυξήθηκε στις ομάδες (iii), (iv) και (v), όπου υπήρξε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνων του προστομάχου, πράγμα το οποίο οι συγγραφείς απέδωσαν στις άμεσες αλκυλιωτικές ιδιότητες των σταθεροποιητών [11].

Τα αποτελέσματα μιάς σειράς μελετών στομαχικού κατεπριασμού τριχλωροαιθυλενίου (καθαρότητα 99.96%), διάρκειας 2 ετών, σε θηλυκούς και αρσενικούς επίμυες ACI, August, Marshall και Osborne-Mendel είναι ανεπαρκή για αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης λόγω της περιορισμένης επιβίωσης των εκτεθέντων ζώων και ατελούς τεκμηρίωσης των μελετών. Ωστόσο, κάτω από τις συνθήκες των δοκιμασιών, η χορήγηση τριχλωροαιθυλενίου συσχετίστηκε ισχυρά με κυτταρομεγαλία και καρυομεγαλία των νεφρικών σωληνοειδών κυττάρων και τοξική νεφροπάθεια σε ζώα κάθε φύλου των τεσσάρων στελεχών. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα νεοπλασμάτων των νεφρικών σωληνοειδών κυττάρων σε αρσενικούς επίμυες Osborne-Mendel, και πιθανά σε θηλυκούς επίμυες ACI και August, καθώς και αυξημένη συχνότητα όγκων των διαμέσων κυττάρων του όρχεος σε αρσενικούς επίμυες Marshall [12].

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Από τις μελέτες των μεταλλαξογόνων ιδιοτήτων του τριχλωροαιθυλενίου θεωρήθηκαν σαν σχετικές κυρίως εκείνες στις οποίες το τριχλωροαιθυλένιο που χρησιμοποιήθηκε είχε καθαρότητα πάνω από 99.5% χωρίς προσθήκη σταθεροποιητών.

Το τριχλωροαιθυλένιο έδωσε ασθενώς θετικά αποτελέσματα μετά από μεταβολική ενεργοποίηση σε μια σειρά μελετών στη *Salmonella typhimurium* [13, 14] και την *E. coli* [15]. Προκάλεσε γονιδιακές μεταλλάξεις, γονιδιακή

μετατροπή και μιτωτικό ανασυνδυασμό στον *Saccharomyces cerevisiae* μετά από μεταβολική ενεργοποίηση [16, 17]. Παρατηρήθηκαν γονιδιακές μεταλλάξεις αλλά όχι γενετικός επιχιασμός στον *Aspergillus nidulans* [18].

Το τριχλωροαιθυλένιο προκάλεσε μη-προγραμματισμένη σύνδεση DNA σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα [19] αλλά όχι σε καλλιέργειες ηπατοκυττάρων επίμυων [14]. Προκάλεσε ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα [20] αλλά όχι σε κύτταρα ωοθήκης από chinese χάμστερ [21]. Έδωσε θετικές αποκρίσεις σε δύο συστήματα δοκιμασίας κυτταρικής εξαλλαγής σε κύτταρα μυός BALB/c-3T3 και εμβρυϊκά κύτταρα επίμυος [22, 23] αλλά όχι σε ένα τρίτο όπου χρησιμοποιήθηκαν κύτταρα εμβρύου syrian χάμστερ [24].

Το τριχλωροαιθυλένιο προκάλεσε ρήγματα της αλυσίδας του DNA *in vivo* σε κύτταρα διαφόρων οργάνων σε μύες και επίμυες [25, 26]. Δεν προκάλεσε μη-προγραμματισμένη σύνδεση DNA σε ηπατοκύτταρα μυός [27]. Προκάλεσε μικροπυρήνες σε κύτταρα μυελού των οστών μυός [28] και σωματικές μεταλλάξεις στη δοκιμασία κηλίδος μυός [29]. Προκάλεσε επίσης ανωμαλίες του σπέρματος σε μύες [30]. Το τριχλωροαιθυλένιο προκάλεσε γονιδιακές μεταλλάξεις στο *Saccharomyces cerevisiae* σε μία δοκιμασία μεσολάβησης ξενιστή στους μύες [16], αλλά όχι όταν χρησιμοποιήθηκε σαν δείκτης ο *Schizosaccharomyces pombe* [31].

Σε μία μελέτη [20] αλλά όχι σε μία άλλη [132], βρέθηκαν αυξημένες συχνότητες ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα μετά από έκθεση εργατών σε τριχλωροαιθυλένιο. Παρατηρήθηκαν αυξημένες συχνότητες χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε λεμφοκύτταρα αλλά όχι ανωμαλίες σπέρματος σε εργάτες εκτεθέντες σε τριχλωροαιθυλένιο (μέση περιεκτικότητα των ούρων σε τριχλωροξικό οξύ, 3.7 mg/l) [33].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Η επιδημιολογία της επαγγελματικής έκθεσης στο τριχλωροαιθυλένιο συνήθως υπόκειται σε σύγχυση από την παρουσία ενός αριθμού άλλων διαλυτών, ιδιαίτερα του τετραχλωροαιθυλενίου και του τετραχλωράνθρακα (βλ. τον παρόντα τόμο, σελ. 73). Υπάρχουν δεδομένα από δύο πηγές - μελέτες εκτεθέντων εργατών και μελέτες ελεγχόμενων περιστατικών για λεμφώματα του ήπατος και κακοήδη λεμφώματα.

Προοπτικές μελέτες

Μιά μελέτη έγινε σε ομάδα 593 ατόμων με χαμηλή έκθεση σε τριχλωροαιθυλένιο όπως αυτή υπολογίστηκε από το τριχλωροξικό οξύ των ούρων το οποίο μετρήθηκε πριν το 1970 από το Σουηδό παραγωγό.

Δεν στάθηκε δυνατό να εντοπισθούν 25 άτομα, ενώ 50 γυναίκες επίσης αποκλείστηκαν από τη μελέτη [34]. Η ομάδα επεκτάθηκε αργότερα ώστε να συμπεριλάβει 1424 άνδρες, και η επίπτωση του καρκίνου παρακολουθήθηκε μέχρι το 1979, χρησιμοποιώντας για σύγκριση την επίπτωση για την Σουηδία. Στην πλήρη ομάδα εμφανίστηκαν 22 περιστατικά καρκίνου, ενώ αναμενότο 36.9. Όταν η ομάδα περιορίστηκε σε άνδρες οι οποίοι είχαν απασχοληθεί για τουλάχιστον 1 χρόνο και παρακολουθήθηκαν για τουλάχιστον 10 χρόνια, βρέθηκαν αυξημένοι κίνδυνοι καρκίνων της ουροδόχου κύστεως (3 έναντι 0.83), του προστάτη (4 έναντι 2.35) και λεμφωμάτων (2 έναντι 0.27). Δεν υπήρχαν πληροφορίες για το κάπνισμα [35].

Μιά προοπτική μελέτη βασίστηκε σε 2205 άτομα των οποίων το τριχλωροξικό οξύ των ούρων είχε μετρηθεί από το Φιλανδικό Ινστιτούτο Επαγγελματικής Υγείας μεταξύ 1963-76, μαζί με 89 καταγεγραμμένα περιστατικά δηλητηρίασης από τριχλωροαιθυλένιο. Συνολικά, εντοπίσθηκε το 91%. Η ομάδα συμπληρώθηκε με 33 εργάτες οι οποίοι είχαν ανεφέρθει ως εκτεθέντες από τους εργοδότες τους. Η μελέτη έτσι συμπεριέλαβε 2117 άτομα. Η θνησιμότητα παρακολουθήθηκε μέχρι τις 30 Νοεμβρίου 1976 και για σύγκριση χρησιμοποιήθηκε η θνησιμότητα για τη Φιλανδία το 1971. Εμφανίστηκαν 11 θάνατοι από καρκίνο του πνεύμονα, 3 καρκίνοι της μήτρας, και από 1 της χοληδόχου κύστεως, των όρχεων, του μαστού και 1 πολλαπλό μυέλωμα [36].

Μιά μελέτη θνησιμότητας έγινε σε ομάδα εργατών ενός εργοστασίου όπου το τριχλωροαιθυλένιο χρησιμοποιείτο σαν απολιπαντικό, η οποία συμπεριέλαβε 2646 εργαζόμενους στη παραγωγή και τα γραφεία οι οποίοι είχαν δουλέψει για τουλάχιστον τρεις μήνες κατά την περίοδο 1 Ιανουαρίου 1957 έως 31 Ιουλίου 1983. Δεν στάθηκε δυνατό να εντοπισθούν 52 άτομα. Η θνησιμότητα παρακολουθήθηκε μέχρι τις 31 Ιουλίου 1983 και συγκρίθηκε με τη θνησιμότητα σε εθνικό επίπεδο. Συνολικά εμφανίσθηκαν στην ομάδα 141 θάνατοι ενώ αναμενότο 181.6. Υπήρξαν 9 περιστατικά καρκίνου του αναπνευστικού με αναμενόμενα 12.1· για τον μη αναπνευστικό καρκίνο, υπήρξαν 12 περιστατικά έναντι 24.6 αναμενομένων [37].

Μελέτες αναλογισμένης θνησιμότητας έγιναν σε επιστρωτές μετάλλων [38] και εργάτες κοσμηματοπωλείων [39], ομάδες οι οποίες χρησιμοποιούν τετραχλωροαιθυλένιο και τριχλωροαιθυλένιο σαν απολιπαντικά. Οι μελέτες αυτές εξετάζονται με λεπτομέρεια στο κεφάλαιο του τετραχλωροαιθυλενίου (βλ. παρόντα τόμο, σελ. 137). Αναφέρθηκε αυξημένος κίνδυνος πρωτογενούς καρκίνου του ήπατος.

Μελέτες ελεγχόμενων περιστατικών

Από 25 άνδρες με διάγνωση νόσου του Hodgkin (με 2 μάρτυρες για κάθε ασθενή), 12 ανέφεραν έκθεση σε οργανικούς διαλύτες, δίνοντας ένα σημαντικά αυξημένο σχετικό κίνδυνο της τάξης του 6.6 (διάστημα αξιοπιστίας, 1.8-23.8). Τρεις από τους 12 εκτεθέντες ασθενείς ανέφεραν έκθεση σε τριχλωροαιθυλένιο [40].

Σε συνεντεύξεις με 169 άνδρες με κακόηδες λέμφωμα και με δύο μάρτυρες για κάθε περιστατικό, υψηλή έκθεση σε «στυρόλιο, τριχλωροαιθυλένιο, τετραχλωροαιθυλένιο, ή βενζόλιο» αναφέρθηκε από 10 περιστατικά, δίνοντας ένα σημαντικά αυξημένο σχετικό κίνδυνο της τάξης του 4.6 (διάστημα εμπιστοσύνης 95%, 1.9-11.4). Επτά από αυτούς είχαν εκτεθεί σε τριχλωροαιθυλένιο, ένας σε στυρόλιο, ένας σε τετραχλωροαιθυλένιο και ένας σε βενζόλιο [41].

Μιά μελέτη για τον προσδιορισμό της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του ήπατος μεταξύ δεκάδων χιλιάδων πρώην εργαζομένων έγινε σε ένα χημικό εργοστάσιο στο Runcom, Ηνωμένο Βασίλειο στο οποίο το τριχλωροαιθυλένιο παρασκευάζεται σε μεγάλη κλίμακα από το 1909. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε ήταν ο εντοπισμός όλων των περιστατικών πρωτογενούς καρκίνου του ήπατος στο Αρχείο Καταγραφής Νεοπλασιών της περιοχής και κατόπιν η διαπίστωση κατά πόσο κάποιος από τα 95 αυτά άτομα είχαν ποτέ δουλέψει στο εργοστάσιο. Σαν ένας περαιτέρω έλεγχος, εξετάσθηκαν τα ιατρικά αρχεία της εταιρείας για αποθανόντες εργαζομένους. Το συμπέρασμα ήταν ότι κανένα από τα άτομα με πρωτογενή καρκίνο του ήπατος δεν είχε ποτέ δουλέψει στο Runcom [42].

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Το τριχλωροαιθυλένιο δοκιμάστηκε εκτεταμένα με εισπνοή και με χορήγηση από το στόμα σε μύες και επίμυες. Είναι καρκινογόνο σε μύες, προκαλώντας

αυξημένες συχνότητες όγκων του ήπατος και του πνεύμονα. Σε επίμυες, προκάλεσε ελαφρά αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης αδενοκαρκινωμάτων των νεφρικών σωληνοειδών κυττάρων. Η παρουσία εποξειδικών σταθεροποιητών δεν επηρέασε σημαντικά τα ευρήματα των μελετών αυτών.

Το τριχλωροαιθυλένιο χωρίς εποξειδικούς σταθεροποιητές ήταν μεταλλαζογόνο σε βακτήρια μετά από μεταβολική ενεργοποίηση, καθώς και σε ζύμες και μύκητες. Προκάλεσε βλάβες του DNA σε κύτταρα θηλαστικών *in vitro* και ήταν μεταλλαζογόνο σε θηλαστικά *in vivo*. Παρατηρήθηκαν χρωμοσωμικές ανωμαλίες και ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων σε άτομα εκτεθέντα επαγγελματικά σε τριχλωροαιθυλένιο, αλλά σε μία άλλη μελέτη δεν παρατηρήθηκε καμμία αύξηση στη συχνότητα ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων.

Στη μοναδική μελέτη όπου η έκθεση αφορούσε κυρίως τριχλωροαιθυλένιο, η ομάδα ήταν πολύ μικρή για να εξαχθούν ικανοποιητικά συμπεράσματα. Μελέτες αναλογισμένης θνησιμότητας παρέχουν κάποιες ενδείξεις αυξημένου κινδύνου πρωτογενούς καρκίνου του ήπατος σε εργάτες βιομηχανιών όπου το τριχλωροαιθυλένιο χρησιμοποιήθηκε σαν απολιπαντικό μαζί με άλλους διαλύτες.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες σε ομάδες που εκτέθηκαν σε τριχλωροαιθυλένιο, για παράδειγμα, απολιπαντές.

Βιβλιογραφία

- [1] World Health Organisation (1985) *Trichloroethylene* (Environmental Health Criteria No. 50), Geneva
- [2] Vamvakas, S., Dekant, W., Berthold, K., Schmidt, S., Wild, D. and Henschler, D. (1987) Enzymatic transformation of mercapturic acids derived from halogenated alkenes to reactive and mutagenic intermediates. *Biochem. Pharmacol.*, **36**, 2741-2748
- [3] IARC (1976) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man*, Vol. 11, *Cadmium, Nickel, Some Epoxides, Miscellaneous Industrial Chemicals and General Considerations on Volatile Anaesthetics*, Lyon, pp. 263-276
- [4] IARC (1979) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 20, *Some Halogenated Hydrocarbons*, Lyon, pp. 545-572

- [5] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Suppl. 7, *Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*, Lyon, pp. 364-366
- [6] Maltoni, C., Lefemine, G., Cotti, G. and Perino, G. (1988) Long-term carcinogenicity bioassays on trichloroethylene administered by inhalation to Sprague-Dawley rats and Swiss and B6C3F1 mice. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **574**, 316-342
- [7] Fukuda, K., Takemoto, K. and Tsuruta, H. (1983) Inhalation carcinogenicity of trichloroethylene in mice and rats. *Ind. Health*, **21**, 243-254
- [8] Henschler, D., Romen, W., Elsasser, H., Reichert, D., Eder, E. and Radwan, Z. (1980) Carcinogenicity study of trichloroethylene by longterm inhalation in three animal species. *Arch. Toxicol.*, **43**, 237-248
- [9] National Cancer Institute (1976) *Carcinogenesis Bioassay of Trichloroethylene* (Tech. Rep. Ser. No. 2; DHEW Publ. No. (NIH) 76-802), Washington DC, US Department of Health, Education and Welfare
- [10] National Cancer Institute (1976) *Carcinogenesis Bioassay of Trichloroethylene (CAS No. 79-01-6) in F344/N Rats and B6C3F1/N Mice (Gavage Studies)* (Tech. Rep. Ser. No. 243; NIH Publ. No. 82-1799), Research Triangle Park, NC
- [11] Henschler, D., Elsasser, H., Romen, W. and Eder, E. (1984) Carcinogenicity study of trichloroethylene, with and without epoxide stabilizers, in mice. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **107**, 149-156
- [12] National Toxicology Program (1986) *Toxicology and Carcinogenesis Studies of Trichloroethylene (CAS No. 79-01-6) in Four Strains of Rats (ACI, August, Marshall, Osborne-Mendel) (Gavage Studies)* (Tech. Rep. Ser. No. 273; NIH Publ. No. 88-2529), Research Triangle Park, NC
- [13] Bartsch, H., Malaveile, C., Barbin, A. and Planche, G. (1979) Mutagenic and alkylating metabolites of halo-ethylenes, chlorobutadienes and dichlorobutenes produced by rodent or human liver tissue. Evidence for oxirane formation by P450-linked microsomal mono-oxygenases. *Arch. Toxicol.*, **41**, 249-277
- [14] Shimada, T., Swanson, A.F., Leber, P. and Williams, G.M. (1985) Activities of chlorinated ethane and ethylene compounds in the *Salmonella*/rat microsome mutagenesis and rat hepatocyte/DNA repair assays under vapor phase exposure conditions. *Cell. Biol. Toxicol.*, **1**, 159-179
- [15] Greim, H., Bonse, G., Radwan, Z., Reichert, D. and Henschler, D. (1975) Mutagenicity *in vitro* and potential carcinogenicity of chlorinated ethylenes as a function of metabolic oxirane formation. *Biochem. Pharmacol.*, **24**, 2013-2017
- [16] Bronzetti, G., Zeiger, E. and Frezza, D. (1978) Genetic activity of trichloroethylene in yeast. *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, **1**, 411-418

- [17] Callen D.F., Wolf, C.R. and Philpot, R.M. (1980) Cytochrome P-450 mediated genetic activity and cytotoxicity of seven halogenated aliphatic hydrocarbons in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat. Res.*, **77**, 55-63
- [18] Crebelli, R., Conti, G., Conti, L. and Carere, A. (1985) Mutagenicity of trichloroethylene, trichloroethanol and chloral hydrate in *Aspergillus nidulans*. *Mutat. Res.*, **155**, 105-111
- [19] Perocco, P. and Prodi, G. (1981) DNA damage by haloalkanes in human lymphocytes cultured in vitro. *Cancer Lett.*, **13**, 213-218
- [20] Gu, Z.W., Sele, B., Chmara, D., Jalbert, P., Vincent, M., Vincent, F., Marka, C. and Faure, J. (1981) Effects of trichloroethylene and its metabolites on the rate of sister chromatid exchanges. Study on human lymphocytes *in vivo* and *in vitro* (Fr.). *Sém. Hôp. Paris*, **57**, 1511-1512
- [21] White, A.E., Takehisa, S., Eger, E.I., II, Wolff, S. and Stevens, W.C. (1979) Sister chromatid exchanges induced by inhaled anesthetics. *Anesthesiology*, **50**, 426-430
- [22] Tu, A.S., Murray, T.A., Hatch, K.M., Sivak, A. and Milman, H.A. (1985) *In vitro* transformation of Balb/c-3T3 cells by chlorinated ethanes and ethylenes. *Cancer Lett.*, **28**, 85-92
- [23] Price, P.J., Hassett, C.M. and Mansfield, J.I. (1978) Transforming activities of trichloroethylene and proposed industrial alternatives. *In vitro*, **14**, 290-293
- [24] Amacher, D.E. and Zelljadt, I. (1983) The morphological transformation of Syrian hamster embryo cells by chemicals reportedly nonmutagenic to *Salmonella typhimurium*. *Carcinogenesis*, **4**, 291-295
- [25] Nelson, M.A. and Bull, R.J. (1988) Induction of strand breaks in DNA by trichloroethylene and metabolites in rat and mouse liver *in vivo*. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **94**, 45-54
- [26] Walles, S.A.S. (1986) Induction of single strand breaks in DNA of mice by trichloroethylene and tetrachloroethylene. *Toxicol. Lett.*, **31**, 31-35
- [27] Mirsalis, J.C., Tyson, C.K., Loh, E.N., Steinmetz, K.L., Bakke, J.P., Hamilton, C.M., Spak, D.K. and Spalding, J.W. (1985) Induction of hepatic cell proliferation and unscheduled DNA synthesis in mouse hepatocytes following *in vivo* treatment. *Carcinogenesis*, **6**, 1521-1524
- [28] Duprat, P. and Gradiski, D. (1980) Cytogenetic effect of trichloroethylene in the mouse as evaluated by the micronucleus test. *IRCS Med Sci. Cancer*, **8**, 182
- [29] Fahrig, R. (1977) Mammalian spot test (Fellflecken test) with mice. *Arch. Toxicol.*, **38**, 87-98
- [30] Land, P.C., Owen, E.L. and Linde, H.W. (1981) Morphologic changes in mouse spermatozoa after exposure to inhalational anesthetics during early spermatogenesis. *Anesthesiology*, **54**, 53-56

- [31] Rossi, A.M., Migliore, L., Barale, R. and Loprieno, N. (1983) *In vivo* and *in vitro* mutagenicity studies of a possible carcinogen, trichloroethylene, and its two stabilizers, epichlorohydrin and 1,2-epoxybutane. *Teratog. Carcinog. Mutagenesis*, **3**, 75-87
- [32] Nagaya, T., Ishikawa, N. and Hata, H. (1989) Sister-chromatid exchanges in lymphocytes of workers exposed to trichloroethylene. *Mutat. Res.*, **222**, 279-282
- [33] Rasmussen, K., Sabroe, S., Wohler, M., Ingerslev, H.J., Kappel, B. and Nielsen, J. (1988) A genotoxic study of metal workers exposed to trichloroethylene. Sperm parameters and chromosome aberrations in lymphocytes. *Int. Arch. Occup. environ. Health*, **60**, 419-423
- [34] Axelson, O., Anderson, K., Hogstedt, C., Holmberg, B., Molina, G. and de Verdier A. (1978) A cohort study on trichloroethylene exposure and cancer mortality. *J. occup. Med.*, **20**, 194-196
- [35] Axelson, O. (1985) Halogenated alkanes and alkenes and cancer: epidemiological aspects. In: Fishbein, L. and O'Neil, J.K., eds. *Environmental Carcinogens. Selected Methods of Analysis, Vol. 7. Some Volatile Halogenated Hydrocarbons* (IARC Scientific Publications No. 68), Lyon, IARC, pp. 5-20
- [36] Tola, S., Vihunen, R., Jorvinen, E. and Korkala, M.-L. (1980) A cohort study on workers exposed to trichloroethylene. *J. Occup. Med.*, **22**, 737-740
- [37] Shindell, S. and Ulrich, S. (1985) A cohort study of employees of a manufacturing plant using trichloroethylene. *J. Occup. Med.*, **27**, 577-579
- [38] Blair, A. (1980) Mortality among workers in the metal polishing and plating industry, 1951-1969. *J. Occup. Med.*, **22**, 158-162
- [39] Dubrow, R. and Gute, D.M. (1987) Cause-specific mortality among Rhode Island jewelry workers. *Am. J. Ind. Med.*, **12**, 579-593
- [40] Olsson, H. and Brandt, L. (1980) Occupational exposure to organic solvents and Hodgkin's disease in men. A case-referent study. *Scand. J. Work Environ. Health*, **6**, 302-305
- [41] Hardell, L., Eriksson, M., Lenner, P. and Lundgren, E. (1981) Malignant lymphoma and exposure to chemicals, especially organic solvents, chlorophenolic and phenoxy acids: a case-control study. *Br. J. Cancer*, **43**, 169-176
- [42] Paddle, G.M. (1983) Incidence of liver cancer and trichloroethylene manufacture: joint study by industry and a cancer registry. *Br. Med. J.*, **286**, 846

2,4,6-ΤΡΙΧΛΩΡΟΦΑΙΝΟΛΗ

CAS No 88-06-2

EINECS No 2017959

1. Εισαγωγικά σχόλια

Η 2,4,6-τριχλωροφαινόλη χρησιμοποιείται σαν συντηρητικό του ξύλου και κόλλας και σαν βακτηριοκτόνο, ενάντια στις μυκητιάσεις στα υφάσματα και, σε μικρότερο βαθμό, για την παρασκευή άλλων ζιζανιοκτόνων [1]. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχει κάποια σύγχυση στη βιβλιογραφία σχετικά με την ταυτότητα των «χλωροφαινολών», και μερικές φορές δεν είναι σαφές κατά πόσο συζητούνται η 2,4,6-τριχλωροφαινόλη, η 2,4,5-τριχλωροφαινόλη ή ακόμα η πενταχλωροφαινόλη. Η κύρια χρήση της 2,4,5-τριχλωροφαινόλης είναι στην παρασκευή τριχλωροφαινοξυζιζανιοκτόνων, αλλά χρησιμοποιείται επίσης σαν μυκητοκτόνο. Οι «τριχλωροφαινόλες» ή «χλωροφαινόλες», όπως χρησιμοποιούνται στη συντήρηση του ξύλου και σαν αντιμυκητικά, δεν παράγονται σαν συγκεκριμένες ουσίες αλλά συνήθως πωλούνται σαν μίγμα κυρίως τρι- και πενταχλωροφαινολών, η σύσταση των οποίων εξαρτάται από την συγκεκριμένη διαδικασία παρασκευής που χρησιμοποιήθηκε. Κατά την παρασκευή τους από το 1,2,4,5-τετραχλωροβενζόλιο, είναι δυνατό να σχηματιστούν 2,3,7,8-τετραχλωροδιβενζο-p-διοξίνη (TCDD) και άλλες παρόμοιες ενώσεις σαν παραπροϊόντα. Αυτά είναι λιγότερο πιθανό να εμφανιστούν σαν προσμίξεις κατά τη διάρκεια της παραγωγής της 2,4,6-τριχλωροφαινόλης με άμεση χλωρίωση της φαινόλης [1].

Η 2,4,6-τριχλωροφαινόλη είναι μία μη-πτητική, κίτρινη, κρυσταλλική ουσία, με χαμηλή διαλυτότητα στο νερό. Το ανθρώπινο δέρμα είναι διαπερατό στην 2,4,6-τριχλωροφαινόλη. Λίγες πληροφορίες υπάρχουν για το μεταβολισμό της· εκκρίνεται κυρίως αμετάβλητη. Στον άνθρωπο, μετά από χαμηλή δόση το 50% αποβάλλεται μέσα στην πρώτη μέρα, αλλά η συνολική απομάκρυνση απαιτεί ένα περίπου μήνα. Είναι δυνατό να υπάρξει κάποια αποαλογόνωση μέσω οξειδωσης, με σχηματισμό διχλωροφαινολών.

Η 2,4,6-τριχλωροφαινόλη είναι υπό συζήτηση για ταξινόμηση και επισήμανση από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων.

Η 2,4,6-τριχλωροφαινόλη εξετάστηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on

Cancer-IARC) το 1979 [1] και το 1987 [2]. Στην ενημέρωση του 1987, αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης της 2,4,6-τριχλωροφαινόλης σε πειραματόζωα. Υπάρχει περιορισμένη μαρτυρία ότι η επαγγελματική έκθεση σε χλωροφαινόλες είναι καρκινογόνος στον άνθρωπο. Η 2,4,6-τριχλωροφαινόλη είναι ενδεχόμενα καρκινογόνος για τον άνθρωπο (Ομάδα 2B)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Σε ομάδες 50 αρσενικών μυών χορηγήθηκε δίαιτα που περιείχε 5000 ή 10000 mg/kg 2,4,6-τριχλωροφαινόλη (96-97% καθαρή, με 17 ελάσσονες προσμίξεις) για 105 εβδομάδες. Σε ομάδες 50 θηλυκών μυών χορηγήθηκε δίαιτα που περιείχε 10000 ή 20000 mg/kg τροφής για 38 εβδομάδες και ακολούθησαν 2500 ή 5000 mg/kg τροφής για ακόμα 67 εβδομάδες. Ομάδες 20 αρσενικών και 20 θηλυκών μαρτύρων έλαβαν τη βασική δίαιτα. Αναπτύχθηκαν ηπατοκυτταρικά αδενώματα στα αρσενικά (3/20 μάρτυρες, 22/49 χαμηλής δόσης και 32/47 υψηλής δόσης) και στα θηλυκά (1/20 μάρτυρες, 12/50 χαμηλής δόσης και 17/48 υψηλής δόσης). Βρέθηκαν ηπατοκυτταρικά καρκινώματα σε 1, 10 και 7 αρσενικούς μύες και 0, 0 και 7 θηλυκούς στις αντίστοιχες ομάδες [3].

Σε μία παράλληλη μελέτη σε επίμυες, σε ομάδες 50 αρσενικών και 50 θηλυκών χορηγήθηκε δίαιτα που περιείχε 5000 ή 10000 mg/kg τροφής 2,4,6-τριχλωροφαινόλη (καθαρότητα όπως παραπάνω) για 106-107 εβδομάδες. Ομάδες 20 αρσενικών και 20 θηλυκών έλαβαν μόνο τη βασική δίαιτα. Η θνησιμότητα δεν αυξήθηκε στις εκτεθεισες ομάδες. Αναπτύχθηκαν λευχαιμίες στα αρσενικά (3/20 μάρτυρες, 23/50 χαμηλής δόσης και 29/50 υψηλής δόσης) και στα θηλυκά (3/20 μάρτυρες, 12/50 χαμηλής δόσης και 11/50 υψηλής δόσης). Η αύξηση της συχνότητας εμφάνισης λευχαιμιών στα αρσενικά ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0.0$) [3].

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Η 2,4,6-τριχλωροφαινόλη δεν ήταν μεταλλαξογόνος στη *Salmonella typhimurium* [4-6]. Προκάλεσε γονιδιακές μεταλλάξεις αλλά όχι γονιδιακή μετατροπή ή επιχουασμό στον *Saccharomyces cerevisiae* [7].

Προκάλεσε μεταλλάξεις σε κύτταρα λεμφώματος μυός και κύτταρα V79 από chinese χάμστερ [8, 9]: όμως σε μία άλλη δοκιμασία σε κύτταρα chinese χάμστερ V79, έδωσε αρνητικά αποτελέσματα [10]. Έδωσε ασθενώς θετικά αποτελέσματα σε μία δοκιμασία κηλίδας μυός *in vivo* [7].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Έχουν γίνει διάφορες επιδημιολογικές μελέτες σε εργάτες που εκτέθηκαν σε χλωροφαινόλες σαν ενδιάμεσα προϊόντα στη παραγωγή φαινόξυ-ζιζανιοκτόνων και σαν προσμίξεις του τελικού προϊόντος [11]. Εφόσον η 2,4,6-τριχλωροφαινόλη δεν είναι ενδιάμεσο προϊόν ή πρόσμιξη των φαινόξυ-ζιζανιοκτόνων, οι μελέτες αυτές δεν ανασκοπούνται εδώ. Μελέτες ελεγχόμενων περιστατικών έγιναν στη Σουηδία για σαρκώματα των μαλακών μορίων [12-14], κακοήδη λεμφώματα [15] και καρκίνους της ρινός [16], σε σχέση με την έκθεση σε χλωροφαινόλες που χρησιμοποιούνται σαν συντηρητικά του ξύλου. Οι χλωροφαινόλες που μελετήθηκαν δεν καθορίζονται στις δημοσιεύσεις αλλά είναι γνωστό ότι οι μελέτες αφορούσαν κυρίως την πενταχλωροφαινόλη (L. Hardell, προσωπική πληροφορία προς την ομάδα εργασίας, 1989). Επομένως, αυτές οι μελέτες δεν ανασκοπούνται εδώ. Μία μελέτη ελεγχόμενων περιστατικών στην πολιτεία της Washington (ΗΠΑ) εξέτασε τον συσχετισμό των σαρκωμάτων των μαλακών μορίων και των λεμφωμάτων μη-Hodgkin με την έκθεση σε χλωροφαινόλη, κυρίως σαν συντηρητικό του ξύλου [17]. Οι χλωροφαινόλες οι οποίες μελετήθηκαν δεν καθορίζονται στην δημοσίευση, έτσι αυτή η μελέτη επίσης δεν ελήφθηκε υπ' όψη. Οι μελέτες οι οποίες συμπεριλαμβάνονται στην παρούσα ανασκόπηση είναι μελέτες ελεγχόμενων περιστατικών από τη Νέα Ζηλανδία πάνω σε σάρκωμα των μαλακών μορίων, λέμφωμα μη-Hodgkin και πολλαπλό μυέλωμα. Στη Νέα Ζηλανδία, η 2,4,6-τριχλωροφαινόλη έχει χρησιμοποιηθεί για την κατεργασία προβιών.

Στο Αρχείο Καταγραφής Νεοπλασιών της Νέας Ζηλανδίας, 1976-80, αναφέρθηκαν συνολικά 112 περιστατικά με ασθένεια κωδικοποιημένη σαν ICD 9, 171: κακοήδη νεοπλάσματα του συνδετικού ιστού. Επτά εξαιρέθηκαν λόγω ασύμβατης ιστολογίας, και 23 εξαιρέθηκαν για άλλους λόγους, αφήνοντας 82 ασθενείς για τη μελέτη. Για κάθε περιστατικό επιλέγηκε ένας μάρτυρας με καρκίνο: ελήφθησαν συνεντεύξεις με 92. Από 7 περιστατικά αναφέρθηκε πιθανή έκθεση σε χλωροφαινόλες επί 5 ημέρες για περισσότερο από 10 χρόνια πριν τη διάγνωση, δίνοντας ένα μη-σημαντικό σχετικό κίνδυνο (relative risk, RR) της τάξης του 1.6. Μέχρι το 1962, η απασχόληση

σε βυρσοδευείο ή σε τμήμα εκδοράς σφαγείου συνεπάγεται έκθεση σε 2,4,6-τριχλωροφαινόλη και πενταχλωροφαινόλη. Έξη περιστατικά ανέφεραν τέτοια απασχόληση, δίνοντας ένα σημαντικό αυξημένο RR της τάξης του 7.2. Η «κατεργασία κρέατος» γενικά συσχετίστηκε με ελαφρά αυξημένο κίνδυνο σαρκώματος των μαλακών μορίων [18].

Σε μία μελέτη ανδρών στους οποίους είχε διαγνωσθεί λέμφωμα μη Hodgkin στη Νέα Ζηλανδία, 1977-81, εντοπίστηκαν 242 περιστατικά. Μετά από εξαιρέσεις για διάφορους λόγους, το τελικό δείγμα συμπεριέλαβε 183 περιστατικά. Επελέγησαν τέσσερις ασθενείς με καρκίνο σαν μάρτυρες για κάθε περιστατικό, και ελήφθησαν συνεντεύξεις με 338 μάρτυρες ή πλησιέστερους συγγενείς. Αναφέρθηκε έκθεση σε χλωροφαινόλες επί περισσότερο από 5 ημέρες για 14 περιστατικά, δίνοντας ένα RR της τάξης του 1.3. Στατιστικά σημαντικά αυξημένος κίνδυνος βρέθηκε για 25 περιστατικά με προηγούμενη απασχόληση στην κατασκευή περιφράξεων (με έκθεση σε μη-καθορισμένες χλωροφαινόλες) και την επεξεργασία κρεάτων (RR, 3.8). RR της ίδιας τάξης (1.8 και 1.9) παρατηρήθηκαν επίσης για απασχόληση σε τμήματα επεξεργασίας προβιών και κρεάτων. Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι έκθεση σε κάποιο ογκογόνο ιό θα μπορούσε να είναι μια πιθανή εξήγηση για τα ευρήματα [19].

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Η 2,4,6-τριχλωροφαινόλη έχει δοκιμαστεί με χορήγηση από το στόμα σε μύες και επίμυες. Ήταν καρκινογόνος, προκαλώντας αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων ή αδενωμάτων σε μύες και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης λευχαιμίας σε αρσενικούς επίμυες.

Η 2,4,6-τριχλωροφαινόλη ήταν μεταλλαζογόνος σε ζύμες και κύτταρα θηλαστικών *in vitro* (δοκιμασία κιλίδας μυός).

Δεν υπήρχαν επαρκή επιδημιολογικά δεδομένα για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης της 2,4,6-τριχλωροφαινόλης στον άνθρωπο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Απαιτούνται μελέτες παρακολούθησης με ιδιαίτερη έμφαση στην ταυτοποίηση των συγκεκριμένων ουσιών στις οποίες έχει υπάρξει έκθεση.

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1979) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 20, *Some Halogenated Hydrocarbons*, Lyon, pp. 349-367
- [2] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Suppl. 7, *Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*, Lyon, pp. 154-156
- [3] National Cancer Institute (1979) *Bioassay of 2,4,6-Trichlorophenol for Possible Carcinogenicity* (Tech. Rep. Ser. No. 155; DHEW Publ. No. (NIH) 79-1711), Washington DC, US Department of Health, Education, and Welfare
- [4] Rasanen, L., Hattula, M.L. and Arstila, A.U. (1977) The mutagenicity of MCPA and its soil metabolites, chlorinated phenols, catechols and some widely used slimicides in Finland. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **18**, 565-571
- [5] Kinae, N., Hashizume, T., Makita, T., Tomita, I., Kimura, I. and Kanamori, H. (1981) Studies on the toxicity of pulp and paper mill effluents. I. Mutagenicity of the sediment samples derived from kraft paper mills. *Water Res.*, **15**, 17-24
- [6] Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W. and Zeiger, E. (1983) *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutagenesis*, **5** (Suppl. 1), 3-142
- [7] Fahrig, R., Nilson, C.-A. and Rappe, C. (1978) Genetic activity of chlorophenols and chlorophenol impurities. *Environ. Sci. Res.*, **12**, 325-338
- [8] Hattula, M.L. and Knuutinen, J. (1985) Mutagenesis of mammalian cells in culture by chlorophenol, chlorocatechols and chloroguaiacols. *Chemosphere*, **14**, 1617-1625
- [9] McGregor, D.B., Brown, A., Cattanach, P., Edwards, I., McBride, D., Riach, C. and Caspary, W.J. (1988) Responses of the L5178Y tk⁺/tk⁻ mouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 coded chemicals. *Environ. Mutagenesis*, **12**, 85-154
- [10] Jansson, K. and Jansson, V. (1986) Inability of chlorophenols to induce 6-thioguanine-resistant mutants in V79 Chinese hamster cells. *Mutat. Res.*, **171**, 165-168
- [11] IARC (1986) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 43, *Some Halogenated Hydrocarbons and Pesticide Exposures*, Lyon, pp. 319-406
- [12] Hardell, L. and Sandstrom, A. (1979) Case-control study: soft-tissue sarcomas and exposure to phenoxyacetic acids or chlorophenols. *Br. J. Cancer*, **39**, 711-717
- [13] Eriksson, M., Hardell, L., Berg, N.O., Moller, T. and Axelson, O. (1981) Soft-tissue sarcomas and exposure to chemical substances: a case-referent study. *Br. J. Ind. Med.*, **38**, 27-33

- [14] Hardell, L. and Eriksson, M. (1988) The association between soft-tissue sarcomas and exposure to phenoxyacetic acids: a new case-referent study. *Cancer*, **62**, 652-656
- [15] Hardell, L., Eriksson, M., Lenner, P. and Lundgren, E. (1981) Malignant lymphoma and exposure to chemicals, especially organic solvents, chlorophenols and phenoxy acids: a case-control study. *Br. J. Cancer*, **43**, 169-176
- [16] Hardell, L., Johansson, B. and Axelson, O. (1982) Epidemiological study of nasal and nasopharyngeal cancer and their relation to phenoxy acid or chlorophenol exposure. *Am. J. ind. Med.*, **3**, 247-257
- [17] Woods, J.S., Polissar, L., Severson, R.K., Heuser, L.S. and Kulander, B.G. (1987) Soft tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in relation to phenoxyherbicide and chlorinated phenol exposure in western Washington. *J. Natl Cancer Inst.*, **78**, 899-910
- [18] Smith, A.H., Pearce, N.E., Fisher, D.O., Giles, H.J., Teague, C.A. and Howard, J.K. (1984) Soft tissue sarcoma and exposure to phenoxyherbicides and chlorophenols in New Zealand. *J. Natl Cancer Inst.*, **73**, 1111-1117
- [19] Pearce, N.E., Sheppard, R.A., Smith A.H. and Teague, C.A. (1987) Non-Hodgkin's lymphoma and farming: an expanded case-control study. *Int. J. Cancer*, **39**, 155-161

ΜΟΝΟΜΕΡΕΣ ΒΙΝΥΛΟΧΛΩΡΙΔΙΟ

CAS No 75-01-04

EINECS No 200-831-0

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το βινυλοχλωρίδιο είναι ένα άχρωμο, εύφλεκτο, εκρηκτικό αέριο το οποίο συνήθως διατίθεται σαν υγρό υπό πίεση. Χρησιμοποιείται σε τεράστιες ποσότητες στην παραγωγή πλαστικών όπως το πολυβινυλοχλωρίδιο καθώς και στην παρασκευή συνπολυμερών με άλλα μονομερή, όπως ο οξικός βινυλεστέρας και το βινυλιδενοχλωρίδιο. Χρησιμοποιείται σε μικρότερο βαθμό στην παραγωγή άλλων χλωριωμένων υδρογονανθράκων, όπως το μεθυλοχλωροφόρμιο.

Η κλινική παρατήρηση (που πρωτοαναφέρθηκε το 1974) ότι η έκθεση σε υψηλές συγκεντρώσεις βινυλοχλωριδίου εσυσχετιζόταν με την εμφάνιση ενός σπάνιου κακοήθους όγκου, του αγγειοσαρκώματος του ήπατος, αποτελεί σταθμό της σύγχρονης τοξικολογίας. Από εκείνη την εποχή, πολλή έρευνα έχει αφιερωθεί στη διελεύκανση του μηχανισμού της καρκινογένεσης από το βινυλοχλωρίδιο. Το βινυλοχλωρίδιο μεταβολίζεται κυρίως από το σύστημα του κυτοχρώματος P-450 μέσω εποξειδωσης προς χλωροαιθυλενοξειδίο και ακολούθως αναδιάταξης προς χλωροακεταλδεύδη. Η τελευταία μπορεί να συνδεθεί αυθόρμητα ή ενζυμικά (μέσω της S-τρανσφεράσης της γλουταθειόνης) με την γλουταθειόνη, οδηγώντας τελικά στα απεκκρινόμενα προϊόντα N-ακετυλο-S-(2-υδροξυαιθυλο)κυστεΐνη και δειοδιοξικό οξύ. Πιστεύεται επίσης ότι το εποξειδίο ενέχεται σε αντιδράσεις ομοιοπολικής σύνδεσης με το RNA και το DNA [1].

Το βινυλοχλωρίδιο έχει ταξινομηθεί και επισημανθεί από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων: F, T· R45-13· S 53-9-16-44 (Nota D) (O.J. No. 2259, 19.9.1988, σελ.1).

Το βινυλοχλωρίδιο εξετάστηκε από ομάδες εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer — IARC) το 1979 [1] και 1987 [2]. Στην ενημέρωση του 1987, αξιολογήθηκε ως ακολούθως: «Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του βινυλοχλωριδίου σε ζώα. Υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανό-

τητα καρκινογένεσης του βινυλοχλωριδίου στον άνθρωπο. Η ουσία αυτή είναι καρκινογόνος για τον άνθρωπο (Ομάδα 1)».

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Η πρώτη έρευνα των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων του βινυλοχλωριδίου σε ζώα αναφέρθηκε το 1970 και 1971 [3, 4]. Μία ομάδα 26 αρσενικών επίμυων, ηλικίας 3 μηνών, εκτέθηκε σε βινυλοχλωρίδιο σε συγκέντρωση της τάξης του 3% v/v στον εισπνεόμενο αέρα για 4 ώρες/ημέρα, 5 ημέρες/εβδομάδα για 12 μήνες. Δεκαεπτά επίμυες επιβίωσαν πέραν του 10ου μήνα και στην παρα-ωτική περιοχή όλων εμφανίστηκαν επιδερμοειδείς όγκοι. Δεκατέσσερις από αυτούς τους όγκους αναφέρθηκαν σαν επιδερμοειδή καρκινώματα, 2 βλεννοεπιδερμοειδή καρκινώματα και 1 δήλωμα. Πέντε από τα 17 ζώα είχαν επίσης οστεοχονδρώματα και 7 είχαν όγκους του πνεύμονα. Κανένας όγκος αυτών των τύπων δεν παρατηρήθηκε σε 25 μάρτυρες.

Σε μία ανασκόπηση αυτής της μελέτης, οι επιδερμοειδείς όγκοι αναταξινομήθηκαν σαν καρκινώματα του αδένα Zymbal και οι όγκοι του πνεύμονα θεωρήθηκαν μεταστάσεις από τους όγκους αυτούς [5]. Σε μία επακόλουθη, εκτεταμένη σειρά μελετών, το βινυλοχλωρίδιο χορηγήθηκε στον αέρα σε ενήλικες επίμυες, μύες και χάμστερ και από το στόμα (διαλυμένο σε ελαιόλαδο) σε επίμυες. Οι μελέτες αυτές απέδειξαν πειστικά την ικανότητα καρκινογένεσης του βινυλοχλωριδίου [6]. Ομάδες 60 επίμυων κάθε φύλου εκτέθηκαν σε ένα ευρύ φάσμα συγκεντρώσεων βινυλοχλωριδίου από 50 έως 10000 ppm, για 4 ώρες/ημέρα, 5 ημέρες/εβδομάδα για 52 εβδομάδες. Το πείραμα τερματίστηκε στις 135 εβδομάδες. Υπήρχαν σαφείς δοσολογικές σχέσεις επαγωγής όγκων του αδένα Zymbal και αγγειοσαρκωμάτων του ήπατος: οι επιπτώσεις ήσαν λιγότερο σαφείς για τα ηπατώματα, τα νεφροβλαστώματα και νευροβλαστώματα, αν και η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αυτών των όγκων φάνηκε να σχετίζεται με την έκθεση. Κανείς από αυτούς τους όγκους δεν βρέθηκε στους μάρτυρες.

Περαιτέρω πειράματα δόσης-αποτελέσματος για την διερεύνηση της ικανότητας καρκινογένεσης του βινυλοχλωριδίου σε σχετικά χαμηλά επίπεδα έκθεσης έγιναν σε συγκεντρώσεις 0, 100, 150 και 200 ppm σε ομάδες 120 επίμυων. Η έκθεση ήταν για 52 εβδομάδες και το πείραμα ολοκληρώθηκε στις 143 εβδομάδες. Εμφανίστηκαν αιμαγγειοσαρκώματα του ήπατος και νεφροβλαστώματα του αδένα Zymbal σε αρσενικά στα οποία είχαν χορη-

γηθεί 200 ppm, αλλά όχι σε αρσενικά χαμηλότερων δόσεων. Εμφανίστηκαν λίγα ηπατώματα αργά στη διάρκεια του πειράματος σε ζώα κάθε φύλου στα οποία είχε χορηγηθεί η υψηλότερη δόση. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκαν όγκοι του μαστικού αδένου, λευχαιμίες και θηλώματα του προστομάχου, κατανεμημένα τυχαία μεταξύ των ομάδων έκθεσης και των μαρτύρων. Δεν παρατηρήθηκε κανένα νευροβλάστωμα [6]. Πολλές άλλες μελέτες εισπνοής σε επίμυες επιβεβαιώνουν σαφώς τα παραπάνω ευρήματα [7-9].

Ομάδες 30 αρσενικών και 30 θηλυκών μυών swiss albino, ηλικίας 11 εβδομάδων, εκτέθηκαν σε 50-10000 ppm βινυλοχλωριδίου με εισπνοή για 4 ώρες/ημέρα, 5 ημέρες/εβδομάδα για 30 εβδομάδες. Το πείραμα ολοκληρώθηκε σε 81 εβδομάδες. Παρά την χαμηλότερη επιβίωση που παρατηρήθηκε στις εκτεθείσες ομάδες, υπήρξε σαφής αύξηση των συχνοτήτων εμφάνισης αιμοαγγειοσαρκωμάτων του ήπατος, πνευμονικών αδενωμάτων και όγκων του μαστικού αδένου [6].

Παρόμοιες αυξήσεις στις συχνότητες εμφάνισης αδενωμάτων του πνεύμονα, αγγειοσαρκωμάτων του ήπατος (περισσότερο στα θηλυκά παρά στα αρσενικά) και όγκων του μαστικού αδένου βρέθηκαν σε μία άλλη μελέτη μυών που εκτέθηκαν σε βινυλοχλωρίδιο με εισπνοή [7], ενώ η ίδια εικόνα παρατηρήθηκε σε μύες albino CD-1 οι οποίοι υπέστησαν παρόμοια έκθεση [8].

Ομάδες 43-103 θηλυκών χάμστερ (ηλικίας περίπου 9 εβδομάδων) εκτέθηκαν σε 200 ppm βινυλοχλωριδίου με εισπνοή για 6 ή 12 μήνες σε μία μελέτη στην οποία παρακολουθήθηκαν για όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Οι υψηλότερες συχνότητες εμφάνισης αγγειοσαρκωμάτων, καρκινωμάτων του μαστικού αδένου, αδενωμάτων του στομάχου και καρκινωμάτων του δέρματος εμφανίστηκαν σε χάμστερ που είχαν εκτεθεί για 12 μήνες. Έκθεση που ξεκίνησε με καθυστέρηση 6 μηνών οδήγησε σε λιγώτερους όγκους ενώ έκθεση που άρχισε με καθυστέρηση 12 μηνών δεν προκάλεσε νεοπλασμάτα. Όγκοι του δέρματος, αλλά όχι μελανώματα, παρατηρήθηκαν για πρώτη φορά σε χάμστερ που είχαν εκτεθεί σε βινυλοχλωρίδιο, ενώ οι όγκοι του στομάχου σ' αυτό το είδος φαίνεται να είχαν προέλθει από το αδενώδες τμήμα του στομάχου, σε αντίθεση με το πείραμα των Maltoni και συν. [6] στο οποίο οι όγκοι του στομάχου προέρχοντο από την περιοχή του πλακώδους επιθηλίου [9].

Ομάδες 30 αρσενικών χάμστερ εκτέθηκαν σε 50-10000 ppm βινυλοχλωριδίου με εισπνοή για 4 ώρες/ημέρα, 5 ημέρες/εβδομάδα για 30 εβδομάδες, και μετά αφέθηκαν χωρίς έκθεση για 79 εβδομάδες. Παρατηρήθηκαν λίγα

αιμοαγγειωσαρκώματα του ήπατος, μελανώματα, επιθηλιακοί όγκοι του ακουστικού πόρου και δηλώματα του προστομάχου σε εκτεθέντα ζώα [6].

Σε ομάδες επίμυων χορηγήθηκε βινυλοχλωρίδιο διαλυμένο σε ελαιόλαδο με στομαχικό καθετηριασμό για 4 ή 5 ημέρες ανά εβδομάδα επί 52 ή 59 εβδομάδες. Τα πειράματα ολοκληρώθηκαν σε 136 εβδομάδες. Στο πρώτο πείραμα, που περιελάμβανε 40 αρσενικά και 40 θηλυκά ανά ομάδα, χρησιμοποιήθηκαν δόσεις της τάξης των 50, 16.6 και 3.33 mg/kg βάρους· στο δεύτερο, με 75 αρσενικά και 75 θηλυκά ανά ομάδα, οι δόσεις ήσαν 1.0, 0.3 και 0.03 mg/kg βάρους. Στο πρώτο πείραμα εμφανίστηκαν δύο καρκινώματα του αδένου Zymbal και δύο νεφροβλαστώματα στην ομάδα στην οποία είχαν χορηγηθεί 50 mg/kg βάρους, ενώ παρατηρήθηκαν δύο καρκινώματα του αδένου Zymbal και 3 νεφροβλαστώματα στα 16.6 mg/kg βάρους· κανένας τέτοιος όγκος δεν παρατηρήθηκε στα 3.33 mg/kg βάρους. Στους μάρτυρες εμφανίστηκε ένα καρκίνωμα του αδένου Zymbal. Βρέθηκαν αιμοαγγειοσαρκώματα του ήπατος σε 21% των επίμυων κάθε φύλου στην υψηλότερη δόση και σε 12.5% των επίμυων στους οποίους χορηγήθηκαν 16.6 mg/kg βάρους βινυλοχλωριδίου· δεν παρατηρήθηκε κανένας όγκος σχετιζόμενος με την χορήγηση βινυλοχλωριδίου στην χαμηλότερη δόση. Στο δεύτερο πείραμα, βρέθηκαν αγγειοσαρκώματα του ήπατος σε 1 αρσενικό και 2 θηλυκά και καρκινώματα του αδένου Zymbal σε 2 αρσενικά και 3 θηλυκά στα οποία χορηγήθηκαν 1.0 mg/kg βάρους [6].

Βινυλοχλωρίδιο το οποίο αναμίχθηκε στην τροφή μαζί με σκόνη πολυβινυλοχλωριδίου προκάλεσε σημαντική αύξηση στις συχνότητες εμφάνισης αγγειοσαρκωμάτων του ήπατος, ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων και πνευμονικών αγγειοσαρκωμάτων [10].

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Η ικανότητα μεταλλαξογένεσης του βινυλοχλωριδίου έχει εξεταστεί σ' ένα μεγάλο αριθμό μελετών, και μόνο μία επιλογή από αυτές αναφέρεται εδώ. Μετά από μεταβολική ενεργοποίηση, το βινυλοχλωρίδιο ήταν μεταλλαξογόνο στη *Salmonella typhimurium* [11], προκάλεσε βλάβες του DNA στην *Escherichia coli* [12] και γονιδιακές μεταλλάξεις και μετατροπή γονιδίου στον *Schizosaccharomyces pombe* και τον *Saccharomyces cerevisiae* [13]. Προκάλεσε φυλοσύνδετες υπολειπόμενες θνησιγόνες μεταλλάξεις [14], αλλά όχι επικρατείς θνησιγόνες μεταλλάξεις, κληρονομήσιμες μετατοπίσεις ή ανευπλοειδία [15] στη *Drosophila melanogaster*.

Ήταν μεταλλαζογόνο σε κύτταρα chinese χάμστερ [70] μετά από μεταβολική ενεργοποίηση [16, 17] και προκάλεσε εξαλλαγή των κυττάρων Balb/c-3T3 [18] και κυττάρων από ωοθήκη chinese χάμστερ. Προκάλεσε επίσης ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα *in vitro* μετά από μεταβολική ενεργοποίηση [19]. Μετά από έκθεση επίμυων ή μυών *in vivo* μέσω διαφόρων οδών, συμπεριλαμβανομένης της εισπνοής, προκάλεσε ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων [20], μικροπυρήνες [21] και χρωμοσωμικές ανωμαλίες [22]. Εσχημάτισε επίσης σύμπλοκα με το DNA μετά από χορήγηση σε επίμυες [23]· ωστόσο, δεν προκάλεσε επικρατείς θνησιγόνες μεταλλάξεις σε μύες [24, 25].

Αυξημένοι αριθμοί χρωμοσωμικών ανωμαλιών βρέθηκαν σε λεμφοκύτταρα ατόμων τα οποία απασχολούνται σε εγκαταστάσεις παρασκευής βινυλοχλωριδίου ή πολυβινυλοχλωριδίου και επομένως είχαν εκτεθεί σε βινυλοχλωρίδιο [19, 22, 26-28]. Η υψηλότερη συχνότητα χρωμοσωμικών ανωμαλιών παρατηρήθηκε σε καθαριστές αυτοκαύστων οι οποίοι είχαν εκτεθεί σε μονομερές βινυλοχλωρίδιο σε επίπεδα που έφθαναν τα γραμμάρια ανά κυβικό μέτρο και οι οποίοι πιθανά υπέστησαν τις υψηλότερες εκδόσεις της βιομηχανίας αυτής [28]. Σε μια μοναδική, σχετικά μικρή μελέτη, αναφέρθηκαν αυξημένοι αριθμοί ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων και χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε λεμφοκύτταρα ατόμων που είχαν εκτεθεί επαγγελματικά [29].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Από την εποχή που αναφέρθηκαν οι πρώτες περιπτώσεις αγγειοσαρκώματος του ήπατος μεταξύ εργατών που είχαν εκτεθεί σε μονομερές βινυλοχλωρίδιο το 1974 [30], διεξήχθησαν διάφορες επιδημιολογικές μελέτες σε εργάτες της βιομηχανίας μονομερούς βινυλοχλωριδίου, πολυβινυλοχλωριδίου και προϊόντων πολυβινυλοχλωριδίου. Οι στόχοι αυτών των μελετών ήσαν: (1) η χαρτογράφηση των περιστατικών αγγειοσαρκώματος του ήπατος και (2) η αποκάλυψη άλλων καρκίνων πιθανά σχετιζόμενων με έκθεση σε μονομερές βινυλοχλωρίδιο. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον Πιν.1.

Μιά μελέτη έγινε σε 10173 άνδρες οι οποίοι είχαν εκτεθεί σε μονομερές βινυλοχλωρίδιο για τουλάχιστον ένα χρόνο μεταξύ 1942-72. Η ομάδα αποτελείτο από εργάτες 37 εργοστασίων σε όλες τις ΗΠΑ. Ένας αριθμός 1214 ανδρών προήλθε από 11 εργοστάσια τα οποία παρήγαν μόνο μονομερές βινυλοχλωρίδιο· 6848 προήλθαν από 18 εργοστάσια όπου παρήγετο μόνο πολυβινυλοχλωρίδιο· 935 άνδρες προήλθαν από 3 εργοστάσια τα οποία

παρήγαν και τα δύο· και 1176 άνδρες προήλθαν από 5 εργοστάσια τα οποία παρήγαν συνπολυμερή και ρητίνες με και χωρίς πολυβινυλοχλωρίδιο ή μονομερές βινυλοχλωρίδιο· Η θνησιμότητα παρακολουθήθηκε μέχρι το 1972 για εργάτες από 5 εργοστάσια και μέχρι το 1982 για την υπόλοιπη ομάδα· ταυτοποιήθηκε και εντοπίσθηκε επιτυχώς το 90.4% των ανδρών και ελήφθη το 93.7% των πιστοποιητικών θανάτου. Υπήρξαν 1536 θάνατοι, ενώ αναμένοντο 1705.3 με βάση τη θνησιμότητα των λευκών αρρένων στις ΗΠΑ. Υπήρξαν 359 θάνατοι από καρκίνο, ενώ αναμένοντο 341.7. Καρκίνος του ήπατος και της χοληδόχου κύστεως εμφανίστηκε σε 37 περιπτώσεις, με 5.8 αναμενόμενους, δίνοντας ένα προτυπωμένο λόγο θνησιμότητας (standardised mortality ratio, SMR) της τάξης του 641· 15 από αυτά τα περιστατικά αφορούσαν αγγειοσάρκωμα του ήπατος. Υπήρξαν 111 θάνατοι από καρκίνο του πνεύμονα (αναμενόμενοι 115.9), 23 θάνατοι από όγκους του εγκεφάλου (αναμενόμενοι 12.8) και 37 θάνατοι από λεμφικό και αιμοποιητικό καρκίνο (ICD-7, 200-205), αναμενόμενοι 36.3) [31].

Τα δεδομένα για ορισμένες από αυτές τις ομάδες έχουν επίσης περιγραφεί ξεχωριστά με μεγαλύτερη λεπτομέρεια. Μία από αυτές τις αναφορές αφορούσε τη θνησιμότητα 4835 ανδρών οι οποίοι είχαν εργαστεί σε ένα εργοστάσιο μεταξύ 1942 και 31 Δεκεμβρίου 1973. Μία υποομάδα 3635 από αυτούς ήταν γνωστό ότι είχε εκτεθεί σε μονομερές βινυλοχλωρίδιο, και η θνησιμότητά τους παρακολουθήθηκε μέχρι το 1986· εντοπίσθηκε το 98% των ανδρών. Για σύγκριση χρησιμοποιήθηκε η θνησιμότητα των λευκών αρρένων των ΗΠΑ. Σ αυτή την υποομάδα υπήρξαν 843 θάνατοι ενώ αναμένοντο 885.7, και 190 θάνατοι από καρκίνο, με αναμενόμενους 195.0. Ο καρκίνος του ήπατος ευδύνετο για 14 θανάτους (αναμενόμενοι 4.2· SMR, 333)· διάστημα 90% αξιοπιστίας - 90% confidence interval, CI, 202-521), ο καρκίνος του πνεύμονα για 80 θανάτους (αναμενόμενοι 69.2· SMR, 115· 90% CI, 95-139) και οι όγκοι του εγκεφάλου για 10 θανάτους (αναμενόμενοι 6.8· SMR, 145· 90% CI, 79-248). Σε μία nested μελέτη ελεγχόμενων περιστατικών τα περιστατικά αφορούσαν θανάτους από καρκίνο του ήπατος, του εγκεφάλου και του πνεύμονα στη συνολική ομάδα. Για κάθε περιστατικό επελέγησαν 5 μάρτυρες της ίδιας ηλικίας. Τα περιστατικά και οι μάρτυρες ταξινομήθηκαν σύμφωνα με την αδροιστική τους έκθεση σε μονομερές βινυλοχλωρίδιο, σκόνη πολυβινυλοχλωριδίου και βουταδιένιο. Ο μόνος στατιστικά σημαντικός συσχετισμός που παρατηρήθηκε ήταν μεταξύ της αδροιστικής δόσης μονομερούς βινυλοχλωριδίου και του καρκίνου του ήπατος. Όταν οι καρκίνοι του ήπατος διαιρέθηκαν σε αγγειοσαρκώματα και άλλους καρκίνους του ήπατος, βρέθηκε θετική δοσολογική σχέση μόνο για τα αγγειοσαρκώματα [32].

Μιά άλλη αναφορά αφορούσε 5560 άνδρες οι οποίοι είχαν απασχοληθεί στην παραγωγή πολυβινυλοχλωριδίου στο Ην.Βασίλειο για τουλάχιστον 1 χρόνο. Όλοι είχαν εργασία η οποία συνεπάγετο πιθανή έκθεση σε μονομερές βινυλοχλωρίδιο για τουλάχιστον 25% της εργάσιμης εβδομάδας στη περίοδο 1940-74. Δεν στάθηκε δυνατό να εντοπισθούν 62 άνδρες· η θνησιμότητα παρακολουθήθηκε μέχρι τέλους του 1984. Οι άνδρες διαιρέθηκαν σε τέσσερις επαγγελματικές ομάδες· τα επίπεδα έκθεσης σε μονομερές βινυλοχλωρίδιο, σε ppm, δίνονται σε παρένθεση: εργάτες αυτοκαύστων (150-800), συσκευαστές και ξηραντές (<40-<400), τεχνίτες (50-440), και άλλοι εργάτες (<100). Παρατηρήθηκαν συνολικά 780 θάνατοι, ενώ αναμενόνο 894.2 με βάση τη θνησιμότητα για Ην.Βασίλειο. Υπήρξαν 235 θάνατοι από καρκίνο, με αναμενόμενους 228.6. Ο «μη-δευτερογενής» καρκίνος του ήπατος επροκάλεσε 11 θανάτους, ενώ αναμενόνο 1.9, δίνοντας ένα SMR της τάξης του 567· επτά από αυτά τα περιστατικά αφορούσαν αγγειοσαρκώματα. Παρατηρήθηκαν συνολικά 81 θάνατοι από καρκίνο του πνεύμονα, με αναμενόμενους 92.1, και 4 θάνατοι από όγκους του εγκεφάλου, με αναμενόμενους 6.1. Υπήρξαν 9 θάνατοι από λέμφωμα μη-Hodgkin και χρόνια λεμφογενή λευχαιμία (ICD 200, 202, 204), με αναμενόμενους 6.0 [33].

Ομάδες εργατών οι οποίοι είχαν απασχοληθεί στην παραγωγή μονομερούς βινυλοχλωριδίου και πολυβινυλοχλωριδίου μελετήθηκαν προοπτικά επίσης στον Καναδά [34], την Ομοσπονδιακή Δημοκρατία της Γερμανίας [38,39], τη Γαλλία [40,41] και την Ιαπωνία [42]. Ομάδες εργατών οι οποίοι είχαν απασχοληθεί στην παραγωγή προϊόντων πολυβινυλοχλωριδίου μελετήθηκαν στις ΗΠΑ [43], τη Σουηδία [44] και την Ομοσπονδιακή Δημοκρατία της Γερμανίας [39].

Στον Πιν.1 διακρίνεται το «φαινόμενο του υγιούς εργάτη» σε όλες τις ομάδες εργατών οι οποίοι είχαν εκτεθεί σε μονομερές βινυλοχλωρίδιο, αφού ο δείκτης της συνολικής θνησιμότητας είναι γενικά κάτω από το 100. Η παρατήρηση αυτή έχει ιδιαίτερη σημασία για την ερμηνεία της συχνότητας εμφάνισης του καρκίνου του πνεύμονα στις ομάδες.

Πίνακας 1: Δείκτης θνησιμότητας για επιλεγμένες αιτίες θανάτου που έχουν παρατηρηθεί σε μελέτες εργατών εκτεθειμένων σε μονομερές βινυλοχλωρίδιο.

Μελέτη (δημοσίευση)	Συνολική θνησιμότητα	Όλοι οι καρκίνοι	Καρκίνος ήπατος	Καρκίνος Πνεύμονα	Καρκίνος Εγκεφάλου	Λεμφώματα και Λευχαιμίες
Παραγωγή μονομερούς βινυλοχλωριδίου/πολυβινυλοχλωριδίου						
Wong <i>et al.</i> [31]	90*	105	641*	96	180	102
Jones <i>et al.</i> [33]	87*	103	567*	88	65	150
Theriault and Allard [34]	83	122	571*	35	0	60
Belli <i>et al.</i> [35]	80	134	286	160	—	0
Heldaas <i>et al.</i> [36]	84	114	—	176	0	0
Byren <i>et al.</i> [37]	—	—	413*	169	606	—
Frentzel-Beyme <i>et al.</i> [38]	90	—	0	103	0	0
Greiser <i>et al.</i> [39]	95	104	1523*	95	162	214*
Pierre <i>et al.</i> [40]	51*	93	—	—	—	—
Laplanche <i>et al.</i> [41]	118	120	—	300	0	—
Nakamura [42]	81*	115	161	101	0	0
Παραγωγή προϊόντων βινυλοχλωριδίου						
Chiazze and Ference [43]	—	116*	98	113	113	135 and 80
Molina <i>et al.</i> [44]	84	121	—	—	—	—
Greiser <i>et al.</i> [39]	95	85	434	116	535*	34

*, στατιστικά σημαντική διαφορά από το 100· 0, κανένα περιστατικό· —, δεν υπολογίστηκε

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Το βινυλοχλωρίδιο έχει δοκιμαστεί με εισπνοή σε επίμυες, μύες και χάμστερ και με χορήγηση από το στόμα σε επίμυες. Είναι καρκινογόνο και επάγει αιμοαγγειοσαρκώματα και στα τρία είδη. Επάγει επίσης όγκους του αδένα Zymbal και νεφροβλαστώματα σε επίμυες, όγκους του πνεύμονα και του μαστικού αδένα σε μύες, και θηλώματα του προστομάχου και όγκους του ακουστικού πόρου σε χάμστερ.

Το βινυλοχλωρίδιο προκαλεί βλάβες του DNA και είναι σε βακτήρια μεταλλαξογόνο μετά από μεταβολική ενεργοποίηση. Προκάλεσε γονιδιακή μετατροπή και μεταλλάξεις σε ζύμες. Είναι μεταλλαξογόνο στην *Drosophila melanogaster*. Επάγει ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων, ήταν μεταλλαξογόνο και προκαλεί εξαλλαγή σε κύτταρα θηλαστικών *in vitro*. Σε επίμυες και

μύες, επάγει ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων, μικροπυρήνες και χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Μελέτες σε εκτεδέντες εργάτες έδειξαν αύξηση στη συχνότητα χρωμοσωμικών ανωμαλιών.

Σε όλες σχεδόν τις μελέτες ομάδων εργατών που είχαν εκτεθεί σε μονομερές βινυλοχλωρίδιο βρέθηκε σημαντικά αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του ήπατος. Όπου έγινε η σχετική διευκρίνιση, ένα υψηλό ποσοστό των θανάτων από καρκίνο του ήπατος βρέθηκε να οφείλεται σε αγγειοσαρκώματα. Θετική δοσολογική σχέση ως προς την έκθεση σε μονομερές βινυλοχλωρίδιο βρέθηκε μόνο για τα αγγειοσαρκώματα.

Οι θάνατοι από καρκίνο του πνεύμονα εμφανίστηκαν αυξημένοι σε μερικές από τις μικρότερες ομάδες, αλλά η αύξηση δεν έφτασε στατιστική σημαντικότητα· δεν βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του πνεύμονα στις μεγαλύτερες ομάδες.

Στατιστικά σημαντικά αυξημένος κίνδυνος θανάτου από όγκους του εγκεφάλου παρατηρήθηκε σε δύο μελέτες, ενώ δεν παρατηρήθηκε κανένας θάνατος από αυτή την αιτία σε πέντε άλλες μελέτες. Στατιστικά σημαντικά αυξημένος κίνδυνος λεμφωμάτων και λευχαιμιών παρατηρήθηκε σε μία μελέτη, ενώ κανένας θάνατος από αυτές τις αιτίες δεν παρατηρήθηκε σε τέσσερις άλλες μελέτες.

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1979) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 19, *Some Monomers, Plastics and Synthetic Elastomers, and Acrolein*. Lyon, pp. 377-438
- [2] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Suppl. 7, *Overall Evaluation of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*. Lyon, pp. 373-376
- [3] Viola, P.L. (1970) Pathology of vinyl chloride. *Med. Lav.*, **61**, 174-180
- [4] Viola, P.L., Bigotti, A. and Caputy, A. (1971) Oncogenic response of rat skin, lungs and bones to vinyl chloride. *Cancer Res.*, **31**, 516-522
- [5] Maltoni, C., Lefemine, G., Chieco, P. and Carretti, D. (1974) Vinyl chloride carcinogenesis: current results and perspectives. *Med. Lav.*, **65**, 421-444
- [6] Maltoni, C., Lefemine, G., Ciliberti, A., Cotti, G. and Carretti, D. (1984) *Archives*

of Research on Industrial Carcinogenesis, Vol. II, Experimental Research on Vinyl Chloride Carcinogenesis, Princeton, Princeton Scientific Publishers

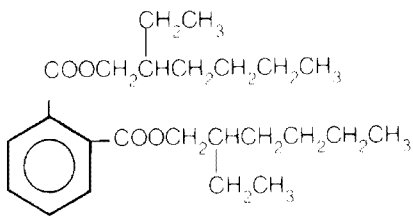
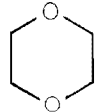
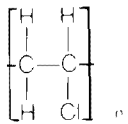
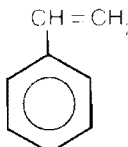
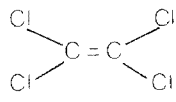
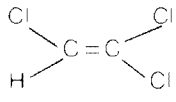
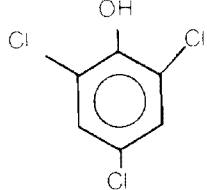
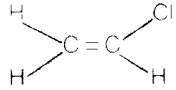
- [7] Lee, C.C., Bhandari, J.C., Winston, J.M., House, W.B., Dixon, R.L. and Woods, J.S. (1978) Carcinogenicity of vinyl chloride and vinylidene chloride. *J. Toxicol. Environ. Health*, **4**, 15-30
- [8] Hong, C.B., Winston, J.M., Thornburg, L.P. and Lee, C.C. (1981) Follow-up study on the carcinogenicity of vinyl chloride and vinylidene chloride in rats and mice — tumour incidence and mortality subsequent to exposure. *J. Toxicol. Environ. Health*, **7**, 909-924
- [9] Drew, R.T., Boorman, G.A., Haseman, J.K., McConnell, E.E., Busey, W.M. and Moore, J.A. (1983) The effect of age and exposure duration on cancer induction by a known carcinogen in rats, mice and hamsters. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **68**, 120-130
- [10] Feron, V.J., Hendriksen, C.F.M., Speek, A.J., Til, H.P. and Spit, B.J. (1981) Lifespan oral toxicity study of vinyl chloride in rats. *Food. Cosmet. Toxicol.*, **19**, 317-333
- [11] McCann, J., Simmon, V., Streitwieser, D. and Ames, B.N. (1975) Mutagenicity of chloroacetaldehyde, a possible metabolic product of 1,2-dichloroethane (ethylene dichloride), chloroethanol (ethylene chlorohydrin), vinyl chloride, and cyclophosphamide. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **72**, 3190-3193
- [12] Greim, H., Bonse, G., Radwan, Z., Reichert, D. and Henschler, D. (1975) Mutagenicity *in vitro* and potential carcinogenicity of chlorinated ethylenes as a function of metabolic oxirane formation. *Biochem. Pharmacol.*, **24**, 2013-2017
- [13] Loprieno, N., Barale, R., Baroncelli, S., Bauer, C., Bronzetti, G., Camellini, A., Cercignani, G., Corsi, C., Gervasi, G., Leporini, C., Nieri, R., Rossi, A.M., Stretti, G. and Turchi, G. (1976) Evaluation of the genetic effects induced by vinyl chloride monomer (VC) under mammalian metabolic activation: studies *in vitro* and *in vivo*. *Mutat. Res.*, **40**, 85-97
- [14] Magnusson, J. and Ramel, C. (1978) Mutagenic effects of vinyl chloride on *Drosophila melanogaster* with and without pretreatment with sodium phenobarbiturate. *Mutat. Res.*, **57**, 307-312
- [15] Verburgt, F.G. and Vogel, E. (1977) Vinyl chloride mutagenesis in *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.*, **48**, 327-336
- [16] Drevon, C. and Kuroki, T. (1979) Mutagenicity of vinyl chloride, vinylidene chloride and chloroprene in V79 Chinese hamster cells. *Mutat. Res.*, **67**, 173-182
- [17] Krahn, D.F., Barsky, F.C. and McCooey, K.T. (1982) CHO/HPRT mutation assay: evaluation of gases and volatile liquids. *Environ. Sci. Res.*, **25**, 91-103
- [18] Tu, A.S., Murray, T.A., Hatch, K.M., Sivak, A. and Milman, H.A. (1985) *In vitro*

- transformation of Balb/C-3T3 cells by chlorinated ethanes and ethylenes. *Cancer Res.*, **28**, 85-92
- [19] Anderson, D., Richardson, C.R., Purchase, I.F.H., Evans, H.J. and O'Riordan, M.L. (1981) Chromosomal analysis in vinyl chloride exposed workers: comparison of the standard technique with the sister-chromatid exchange technique. *Mutat. Res.*, **83**, 137-144
- [20] Basler, A. and Roehrborn, G. (1980) Vinyl chloride: an example for evaluating mutagenic effects in mammals *in vivo* after exposure to inhalation. *Arch. Toxicol.*, **45**, 1-7
- [21] Richardson, J.C., Styles, J.A. and Bennett, I.P. (1983) Activity of vinyl chloride monomer in the mouse micronucleus assay. *Mutat. Res.*, **122**, 139-142
- [22] Anderson, D., Richardson, C.R., Weight, T.M., Purchase, I.F.H. and Adams, W.G.F. (1980) Chromosomal analyses in vinyl chloride exposed workers. Results from analysis 18 and 42 months after an initial sampling. *Mutat. Res.*, **79**, 151-162
- [23] Laib, R.J., Gwinner, L.M. and Bolt, H.M. (1981) DNA alkylation by vinyl chloride metabolites: etheno derivatives or 7-alkylation of guanine? *Chem.-Biol. Interact.*, **37**, 219-231
- [24] Anderson, D., Hodge, M.C.E. and Purchase, I.F.H. (1976) Vinyl chloride: dominant lethal studies in male CD-1 mice *Mutat. Res.*, **40**, 359-370
- [25] Himeno, S., Okuda, H. and Suzuki, T. (1983) Lack of dominant lethal effects in male CD-1 mice after short-term and long-term exposures to vinyl chloride monomer. *Toxicol. Lett.*, **16**, 47-53
- [26] Funes-Cravioto, F., Lambert, B., Lindster, J., Ehrenberg, L., Natarajan, A.T. and Osterman-Golkar, S. (1975) Chromosome aberrations in workers exposed to vinyl chloride. *Lancet*, **i**, 459
- [27] Purchase, I.F.H., Richardson, C.R. and Anderson, D. (1975) Chromosomal and dominant lethal effects of vinyl chloride. *Lancet*, **ii**, 410-411
- [28] Purchase, I.F.H., Richardson, C.R., Anderson, D., Paddle, G.M. and Adams, W.G.F. (1978) Chromosomal analyses in vinyl chloride-exposed workers. *Mutat. Res.*, **57**, 325-334
- [29] Kucerová, M., Polívko, Z. and Bátor, J. (1979) Comparative evaluation of the frequency of chromosomal aberrations and the SCE numbers in peripheral lymphocytes of workers occupationally exposed to vinyl chloride monomer. *Mutat. Res.*, **67**, 97-100
- [30] Creech, J.L. and Johnson, M.N. (1974) Angiosarcoma of liver in the manufacture of polyvinyl chloride. *J. Occup. Med.*, **16**, 150-151
- [31] Wong, O., Whorton, M.D., Ragland, D., Klassen, C., Samuels, D. and Claxton, K. (1986) *An Update of an Epidemiologic Study of Vinyl Chloride Workers 1942-82*.

- [32] Wu, E., Steenland, K., Brown, D., Wells, V., Jones, J., Schulte, P. and Halperin, W. (1989) Cohort and case-control analyses of workers exposed to vinyl chloride: an update. *J. Occup. Med.*, **31**, 518-523
- [33] Jones, R.D., Smith, D.M. and Thomas, P.G. (1988) A mortality study of vinyl chloride monomer workers employed in the United Kingdom in 1940-1974. *Scand. J. Work environ. Health*, **14**, 153-160
- [34] Theriault, G. and Allard, P. (1981) Cancer mortality of a group of Canadian workers exposed to vinyl chloride monomer. *J. occup. Med.*, **23**, 671-676
- [35] Belli, S., Bertazzi, P.A., Compa, P., Foà, V., Maltoni, C., Masina, A., Pirastu, R., Regiani, A. and Vigotti M.A. (1987) A cohort study on vinyl chloride manufactures in Italy: study design and preliminary results. *Cancer Lett.*, **35**, 253-261
- [36] Heldaas, S.S., Langard, S.L. and Andersen, A. (1984) Incidence of cancer among vinyl chloride and polyvinyl chloride workers. *Br. J. Ind. Med.*, **41**, 25-30
- [37] Byren, D., Engholm, G., Englund, A. and Westerholm, P. (1976) Mortality and cancer morbidity in a group of Swedish VCM and PVC production workers. *Environ. Health Perspect.*, **17**, 161-170
- [38] Frentzel-Beyme, R., Schmitz, T. and Thiess, A.M. (1978) Mortality study in VC-/PVC-workers of BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen am Rhein (Ger.). *Arbeitsmed. Sozialmed. Praventivmed.*, **13**, 218-228
- [39] Greiser, E., Reinl, W. and Weber, H. (1982) Vinyl chloride exposure and mortality of German chemical workers in comparison to the mortality of un-exposed workers and PVC workers (Ger.). *Zbl Arbeitsmed.*, **32**, 44-62
- [40] Pierre, C., Tassignon, J.P., Permin, H. and Spelkens, J. (1979) Study on the mortality of workers exposed to vinyl chloride (Fr.). *Arch. Mal. prof. Med. Trav. Secur. soc.*, **40**, 1131-1145
- [41] Laplanche, A., Clavel, F., Contassot, J.-C. and Lanouziere, C. (1987) Exposure to vinyl chloride monomer: report on a cohort study. *Br. J. Ind. Med.*, **44**, 711-715
- [42] Nakamura, K. (1983) A mortality study of vinyl chloride workers in Japan. *J. UOEH*, **5** (Suppl.), 49-57
- [43] Chiazze, L., Jr and Ference, L.D. (1981) Mortality among PVC-fabricating employees. *Environ. Health Perspect.*, **41**, 137-143
- [44] Molina, G., Holmberg, B., Elofsson, S., Holmlund, L., Moosing, R. and Westerholm, P. (1981) Mortality and cancer rates among workers in the Swedish PVC processing industry. *Environ. Health Perspect.*, **41**, 145-151

ΧΗΜΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ

Όνομα ουσίας	Χημικός τύπος
Νικέλιο	Ni
Ανθρακικό νικέλιο	NiCO ₃
Μονοξείδιο του νικελίου	NiO
Διοξείδιο του νικελίου	NiO ₂
Υδροξείδιο του νικελίου	Ni(OH) ₂
Οξειδίο του νικελίου [III]	Ni ₂ O ₃
Υποθειούχο νικέλιο	Ni ₃ S ₂
Θειικό νικέλιο	NiSO ₄
Θειούχο νικέλιο [II]	NiS
Τετρακάρβονυλονικέλιο	Ni(CO) ₄
Τετραχλωράνθρακας	$\begin{array}{c} \text{Cl} \\ \\ \text{Cl}-\text{C}-\text{Cl} \\ \\ \text{Cl} \end{array}$
Χλωροφόρμιο	$\begin{array}{c} \text{Cl} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{Cl} \\ \\ \text{Cl} \end{array}$
Διχλωρομεθάνιο	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{Cl}-\text{C}-\text{Cl} \\ \\ \text{H} \end{array}$

<p>Δισ(2-αιθυλεξυλ)φθαλεστέρας</p>	
<p>1,4-Διοξάνη</p>	
<p>Πολυβινυλοχλωρίδιο</p>	
<p>Στυρόλιο</p>	
<p>Τετραχλωροαιθυλένιο</p>	
<p>Τριχλωροαιθυλένιο</p>	
<p>2,4,6-Τριχλωροφαινόλη</p>	
<p>Μονομερές βινυλοχλωρίδιο</p>	

**ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΑΔ ΗΟC ΟΜΑΔΑΣ
ΓΙΑ ΤΙΣ ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΕΣ
ΟΥΣΙΕΣ - ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΑ**

Μέλη της ad hoc ομάδας για τις επικίνδυνες ουσίες - καρκινογόνα

R. Aglus [▲]	Institute of Occupational Medicine Edinburgh, United Kingdom
L. Alessio	Institute of Occupational Health Brescia, Italy
U. Andrae [▲]	Institut für Toxikologie Gesellschaft für Strahlen und Umweltforschung, Neuherberg, Federal Republic of Germany
A. Bernard	Université Catholique de Louvain Brussels, Belgium
C. Bozeo	Eramel - Société le Nickel Paris, France
Y. Chouroulinkov	Centre National de la Recherche Scientifique Villejuif, France
J. Davis [▲]	Institute of Occupational Medicine Edinburgh, United Kingdom
W. Forth [*]	Walther Straub-Institute für Pharmacologie und Toxikologie Munich, Federal Republic of Germany
E. Heseltine	St Léon-sur-Vézère Montignac, France
A. Hulci [▲]	Instituto Nacional Seguridad e Higiene del Trabajo Barcelona, Spain
A. Jacobsen [▲]	Institute of Occupational Medicine Edinburgh, United Kingdom
M. Janus	National Institute of Public Health and Environmental Protection Bilthoven, Netherlands
F. Kemper	Institut für Pharmacologie und Toxikologie der Univesität Münster Münster, Federal Republic of Germany

S. Kyrtopoulos* [▲]	National Hellenic Research Foundation Athens, Greece
O. Ladefoged*	National Food Agency of Denmark Soborg, Denmark
A. Laires [▲]	New University of Lisbon Lisbon, Portugal
T. Lakhanisky	Institute of Hygiene and Epidemiology Brussels, Belgium
E. Lynge [▲]	Danish Cancer Registry Copenhagen, Denmark
C. Partensky [▲]	International Agency for Research on Cancer Lyon, France
D.M. Pugh*	Faculty of Veterinary Medicine University College Dublin Dublin, Ireland
H. Roelfzema [▲]	Ministry of Social Affairs Voorburg, Netherlands
J. Rueff* [▲]	New University of Lisbon Lisbon, Portugal
F. Tüchsen	Danish National Institute of Occupational Health Copenhagen, Denmark
J. Wilbourn [▲]	International Agency for Research on Cancer Lyon, France
K. Woodward [▲]	Veterinary Medicines Directorate Weybridge, United Kingdom

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

[▲] Συγγραφέας στον παρόντα τόμο.

Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων

- A. Berlin
Commission of the European Communities
Directorate-General Employment, Industrial Relations
and Social Affairs
Luxembourg, Luxembourg
- M. Draper
Latterly with International Programme on Chemical
Safety, World Health Organization
Geneva, Switzerland
(now retired)
Edinburgh, United Kingdom
- K. Krisor
Commission of the European Communities
Directorate-General Environment, Nuclear Safety and
Civil Protection
Brussels, Belgium
- E. Krug
Commission of the European Communities
Directorate-General Employment, Industrial Relations
and Social Affairs
Luxembourg, Luxembourg

(on leave of absence from the Centre National de la
Recherche Scientifique, Paris, France)
- M. Limbourg
Commission of the European Communities
Directorate-General for Internal Market and Industrial
Affairs
Brussels, Belgium
- G. Morrison
Commission of the European Communities
Directorate-General Environment, Nuclear Safety and
Civil Protection
Brussels, Belgium
- G. Mosselmans
Commission of the European Communities
Directorate-General for Internal Market and Industrial
Affairs
Brussels, Belgium
- R. Roi
Commission of the European Communities
Joint Research Centre
Ispra, Italy

M. Th. Van Der Venne
(Chairman)

Commission of the European Communities
Directorate-General Employment, Industrial Relations
and Social Affairs
Luxembourg, Luxembourg

