

ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ
ΜΟΝΟΓΡΑΦΙΕΣ «ΧΗΜΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ». 3.

Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων
Βιομηχανική Υγιεινή και Ασφάλεια

Η ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑ
ΤΩΝ ΧΗΜΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ

*ΣΥΝΟΠΤΙΚΕΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ
ΤΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ*

ΤΟΜΟΣ III

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

ΑΘΗΝΑ 1993

ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ

ΣΥΝΟΠΤΙΚΕΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ
ΤΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

ΤΟΜΟΣ III

Commission of the European Communities

THE TOXICOLOGY OF CHEMICALS - SERIES ONE



EUROPE AGAINST CANCER

CARCINOGENICITY

VOLUME III

**SUMMARY REVIEWS
OF THE SCIENTIFIC EVIDENCE**

Editorial Board

A. Berlin, M.H. Draper, J.H. Duffus, M.Th. van der Venne



Directorate-General for Employment, Industrial Relations and
Social Affairs — Health and Safety Directorate, Luxembourg

Edinburgh Centre for Toxicology, Heriot-Watt University,
Edinburgh, Scotland

EUR13765 EN

1991

ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ
ΜΟΝΟΓΡΑΦΙΕΣ «ΧΗΜΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ». 3.

Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων
Βιομηχανική Υγιεινή και Ασφάλεια

Η ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑ
ΤΩΝ ΧΗΜΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ

ΣΥΝΟΠΤΙΚΕΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ
ΤΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

ΤΟΜΟΣ III

Επιμέλεια:

A. Berlin, M. Draper, J. H. Duffus, 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 3 (επιμέλεια: A. Berlin, M. Draper, J. H. Duffus, 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. 3 (editors: A. Berlin, M. Draper, J. H. Duffus; Publication No. EUR 13765 EN; Office for Official Publications of the European Communities); copyright, Commission of the European Communities.

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

ISBN: 960-7184-10-6 (set)
ISBN: 960-7184-13-0 (τόμ. 3)

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 ιδιαίτερης μεταξύ των ασθενειών δέσεως του καρκίνου, τόσο από την άποψη της θνησιμότητας (ένας στους τέσσερις ανθρώπους θα πεθάνει από καρκίνο) όσο και από αυτήν της κλινικής πορείας (συνήθως μακροχρόνια και επώδυνος), αλλά και λόγω του ότι στην αιτιολογία σημαντικού ποσοστού του καρκίνου εμπλέκονται χημικοί παράγοντες του περιβάλλοντος, η σειρά εγκαινιάζεται με επικέντρωση στις καρκινογόνους ουσίες.

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

Η μετάφραση και έκδοση των μονογραφιών αυτών δεν είναι εύκολο εγχείρημα. Απαιτεί βαθειά γνώση του αντικειμένου καθώς και τη χρησιμοποίηση — σε πολλές περιπτώσεις και την εισαγωγή εξ υπαρχής — της κατάλληλης ορολογίας στην ελληνική γλώσσα. Το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών είναι ιδιαίτε- ρως ευτυχές που εγκαθιστά 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 **δυσνητικής** 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 δευτέρου σταδίου της διαδικασίας αξιολόγησης, γνωστής σαν «εκτίμησης του κινδύνου» (risk assessment). Επικρατούσα άποψη μεταξύ των επιστημόνων είναι ότι, σε αντίθεση με άλλες τοξικές επιδράσεις που παύουν να προκαλούνται όταν

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

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

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

η ταξινόμηση αυτή δεσμεύει τα κράτη-μέλη σε ό,τι αφορά τα δέματα 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 νικελίο 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 ανθρώπινη έκθεση σε πολύ χαμηλότερες δόσεις που δεν προκαλούν τέτοιες διαταραχές να μην εμπεριέχει κίνδυνο καρκινογένεσης. Πρέπει πάντως να παρατηρηθεί ότι όλα αυτά τα κριτήρια (καθώς και άλλα που δεν αναφέρονται εδώ) σπάνια ικανοποιούνται πλήρως, ιδίως για μελέτες που έγιναν πριν από το 1980.

β) Βιοχημικές (κυρίως μεταβολικές) παράμετροι. Η βεβαιότητα με την οποία μπορεί να γίνει η μεταφορά των συμπερασμάτων σε ό,τι αφορά τις καρκινογόνες επιδράσεις από τα ζώα στον άνθρωπο αυξάνεται α) αν 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. Ισως τα

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

γ) Μεταλλαξογόνος και γενικότερα γονοτοξική δράση σε *in vitro* ή *in vivo* συστήματα. Θα πρέπει κατ' αρχήν να αναφερθεί ότι η ανίχνευση ουσιών με μεταλλαξογόνο και, γενικότερα, γονοτοξική δραστηριότητα έχει αυτοτελή αξία για την πρόληψη των κληρονομικών βλαβών. Όμως η γονοτοξική ικανότητα έχει επίσης αποκτήσει σημασία σαν δείκτης ενδεχόμενης ικανότητας καρκινογένεσης, αφού πιστεύεται ότι η πρόκληση μεταλλάξεων σε κρίσιμα γονίδια σωματικών κυττάρων αποτελεί βασικό συστατικό στοιχείο της διαδικασίας της καρκινογένεσης, τουλάχιστο για τα περισσότερα χημικά καρκινογόνα. Βέβαια η άποψη που είχε υποστηριχθεί κατά τη δεκαετία του '70 ότι η ανίχνευση μεταλλαξογόνου ικανότητας σχεδόν θα αποτελούσε επαρκές κριτήριο για τον εντοπισμό των καρκινογόνων ουσιών δεν θεωρείται σήμερα ορθή, αφού ένα μεγάλο μέρος των μεταλλαξογόνων ουσιών δεν είναι καρκινογόνες σε πειραματοζώα. Αντίστροφα, ένας αυξανόμενος αριθμός ουσιών που είναι οπωσδήποτε καρκινογόνες σε πειραματοζώα δίνει αρνητικά αποτελέσματα στα καθιερωμένα συστήματα δοκιμασίας της μεταλλαξογόνου ή γονοτοξικής ικανότητας, με συνέπεια να τείνει να διαμορφωθεί σήμερα 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 κυριότερα 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 επίμυος, γνωστού σαν σύστημα S9).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

i) Ικανότητα καρκινογένεσης στον άνθρωπο.

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

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

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

η Ομάδα Εργασίας θεωρεί πιστευτό το ενδεχόμενο αιτιολογικής ερμηνείας, πλην όμως τα ενδεχόμενα της τυχαίας διακύμανσης, του συστηματικού λάθους και των συγχυτικών παράγοντων 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 δόσεις καρκίνου, τις συνθήκες και επίπεδα έκθεσης και τον χρόνο παρατήρησης που καλύπτονται από τις διαθέσιμες μελέτες. Επιπλέον, δεν μπορεί ποτέ να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο ύπαρξης πολύ μικρού κινδύνου για τα συγκεκριμένα επίπεδα έκθεσης.»

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 κακοήδη 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 πειραματόζωα.»

(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.»

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

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

«Η κατηγορία αυτή χρησιμοποιείται όταν υπάρχει **επαρκής μαρτυρία** για ικανότητα καρκινογένεσης στον άνθρωπο. Κατ'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 πειραματόζωα 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 πειραματόζωα).»

(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 πειραματόζωα. Οι ουσίες, τα μίγματα και οι συνθήκες έκθεσης κατατάσσονται στην ομάδα 2A (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 λιγώτερο 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 αποτελεί 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 κυρίων σημείων των επιστημονικών δεδομένων που αποτελούν τη βάση της αξιολόγησης της ικανότητας καρκινογένεσης μιάς χημικής ουσίας. Οι πρώτες 57 από αυτές τις ανασκοπήσεις παρουσιάστηκαν στους τόμους Ι και ΙΙ 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 ΙΙΙ καλύπτει 24 ουσίες, περιλαμβανομένων 10 που ανήκουν στην οικογένεια του αρσενικού. Ένα εισαγωγικό κεφάλαιο, αφιερωμένο στην ανόργανη χημεία, τις βιολογικές ιδιότητες και την διαδεδομένη παρουσία των ενώσεων του αρσενικού, 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 μιά χημική ουσία. Οι αναφερόμενες παραπομπές 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 θεωρούνται 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 πιό 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 πρόσδετες 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 ευκολώτερο αναγνωρισθεί στα όγμιμα στάδιά της από ότι 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 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 πιά 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 εμπειρογνομένων της Διεύθυνσης Απασχόλησης, Βιομηχανικών Σχέσεων και Κοινωνικών Υποθέσεων που με τη σειρά της λαμβάνει υπόψη τη γνωμάτευση μιάς ομάδας ειδικών εμπειρογνομένων για τις καρκινογόνες, τερατογόνες και μεταλλαξογόνες ουσίες, έχει ήδη κατατάξει και επισημάνει ένα αριθμό ουσιών σε ότι 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 μιά 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 σε 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 παρατηρημάτων σε μελλοντικούς τόμους της σειράς.

Τέλος, μεγάλη ευγνωμοσύνη οφείλεται στα πολλά άτομα που συνεισέφεραν τόσο πολύ ούτως ώστε οι ανασκοπήσεις αυτές να αντανάκλουν με ακρίβεια την κατάσταση όπως είχε κατά το τελευταίο μέρος του 1990.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

| | |
|--|-----|
| Συνοπτικές ανασκοπήσεις των επιστημονικών δεδομένων | |
| Μεταλλικές ανόργανες ενώσεις..... | 1 |
| Αρσενικό και ενώσεις του αρσενικού, Γενική Εισαγωγή..... | 3 |
| Αρσίνη..... | 11 |
| Τριϋδρίδιο του αρσενικού | |
| Αρσενικούχο υδρογόνο | |
| Αρσενικικό [V] οξύ..... | 15 |
| Ορθοαρσενικικό οξύ | |
| Πεντοξειδίο του αρσενικού..... | 19 |
| Ανυδρίτης του αρσενικού οξέως | |
| Τριοξειδίο του αρσενικού..... | 23 |
| Αρσενικώδες οξύ | |
| «Λευκό αρσενικό» | |
| Αρσενικικό [V] ασβέστιο..... | 35 |
| Ορθο-αρσενικικό ασβέστιο | |
| Αρσενικός [V] μόλυβδος..... | 39 |
| Αρσενικός μόλυβδος [II] | |
| Arsinett | |
| Αρσενικικό [V] κάλιο..... | 49 |
| Αλας του Marquer | |
| Αρσενικικό [V] νάτριο..... | 51 |
| Ορθοαρσενικικό νάτριο | |
| Αρσενικώδες [III] κάλιο..... | 57 |
| Αρσενικώδες [III] νάτριο..... | 65 |
| Θειϊκό κάδμιο..... | 73 |
| Θειούχο κάδμιο..... | 83 |
| Οξικός μόλυβδος..... | 91 |
| Φωσφορικός μόλυβδος..... | 99 |
| | |
| Συνοπτικές ανασκοπήσεις των επιστημονικών δεδομένων | |
| Οργανικές και μη-μεταλλικές ενώσεις..... | 105 |
| Ακεταλδεϋδη..... | 107 |
| Αιθανάλη | |
| Βενζιδίνη..... | 115 |

| | |
|--|-----|
| 1,3-Βουταδιένιο..... | 127 |
| Βινυλαιθυλένιο | |
| Πυρρολυλένιο | |
| 1,2-Διχλωροαιθάνιο..... | 137 |
| Αιθυλενοδιχλωρίδιο | |
| Αιθυλενοχλωρίδιο | |
| 1,2-Διχλωροπροπάνιο..... | 145 |
| Προπυλενοδιχλωρίδιο | |
| 1,3-Διχλωροπροπένιο..... | 149 |
| Telone II | |
| Υδραζίνη..... | 155 |
| Μεθυλοβρωμίδιο..... | 165 |
| Mirex..... | 171 |
| 1,1α,2,2,3,3α,4,5,5α,5β,6-δωδεκαχλωρο-οκταϋδρο-1,3,4-μεθαινο-1Η- κυκλοβουτα[cd]πενταλένιο | |
| Διμερές του εξαχλωροπενταδιενίου | |
| Βινυλοβρωμίδιο..... | 175 |
| Βρωμοαιθύνιο | |
| Βρωμοαιθυλένιο | |
| Χημικοί Τύποι..... | 179 |
| Μέλη της Ad Hoc Ομάδας για τις Επικίνδυνες Ουσίες - Καρκινογόνα... | 183 |
| Περιεχόμενα των Τόμων I - III..... | 191 |

**ΣΥΝΟΠΤΙΚΕΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ ΤΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ -**

**ΜΕΤΑΛΛΙΚΕΣ ΑΝΟΡΓΑΝΕΣ
ΕΝΩΣΕΙΣ**

ΑΡΣΕΝΙΚΟ ΚΑΙ ΕΝΩΣΕΙΣ ΤΟΥ

Γενική εισαγωγή

Το αρσενικό (ατομικός αριθμός 33, ηλεκτρονική διαμόρφωση 2-8-18-5 (4s², 4p³) ανήκει στην 15η ομάδα του περιοδικού συστήματος κατά IUPAC, μαζί με τον φωσφόρο, το αντιμόνιο και το βισμούθιο. Ταξινομείται στα μεταλλοειδή. Εμφανίζεται με σθένη 3 και 5, μπορεί δε να αντιδράσει με πολλά ανόργανα στοιχεία και ενώσεις. Επειδή οι δεσμοί άνθρακα - αρσενικού είναι σταθεροί κάτω από διάφορες συνθήκες περιβάλλοντος, πολλές ενώσεις του άνθρακα περιέχουν αρσενικό.

Το αρσενικό είναι πλατειά διαδεδομένο στον φυσικό κόσμο, συνδεδεμένο κυρίως με χαλκό, μόλυβδο, κοβάλτιο, άργυρο και χρυσό. Στις ενώσεις του αυτές ανευρίσκεται κυρίως σαν άρσενικούχα ή δειο-αρσενικούχα. Απαντάται ακόμα σε αξιόλογες συγκεντρώσεις στον ποάνθρακα και τον γαιάνθρακα. Σε μερικές περιοχές το αρσενικό ανιχνεύεται στο νερό σε επίπεδα πάνω από 1 mg/l ολικό αρσενικό, πιθανά τόσο σε ανόργανη όσο και σε οργανική μορφή, μολονότι η ακριβής μορφή του στο νερό σπάνια έχει προσδιορισθεί. Μπορεί να απορροφηθεί και να μετατραπεί σε οργανική μορφή σε θαλάσσια φύκη και σε υδρόβια φυτά, και στη συνέχεια από καρκινοειδή και γάρια του βυθού. Οι οργανικές ενώσεις του αρσενικού φαίνεται ότι είναι χαμηλής τοξικότητας για τον άνθρωπο και ως εκ τούτου έχουν μελετηθεί ελάχιστα σαν ενδεχόμενα καρκινογόνα. Αντίθετα, οι ανόργανες ενώσεις του αρσενικού μπορούν να συσσωρευτούν στα δηλαστικά. Πάνω από το 95% του αρσενικού στο αίμα συνδέεται με την πρωτεΐνη της αιμοσφαιρίνης. Το αρσενικό αποθηκεύεται στους ιστούς και τείνει να συσσωρεύεται στους μυς και στο ήπαρ και, σε μικρότερη έκταση, στα υπόλοιπα όργανα. Ανευρίσκεται κυρίως στα μαλλιά και στα νύχια εξαιτίας της μεγάλης περιεκτικότητας της κερατίνης σε σουλφυδρυλικές ομάδες. Εναποτίθεται ακόμα στα οστά και στα δόντια. Τα χαρακτηριστικά αυτά έχουν ανασκοπηθεί εκτενώς [1].

Η κόκκινη χρωστική realgar (διθειούχο αρσενικό), η κίτρινη χρωστική orpiment (τριθειούχο αρσενικό) και το τριοξείδιο του αρσενικού περιγράφθηκαν από τους αρχαίους Έλληνες με το όνομα σανδαράχη. Δύο άλλες χρωστικές που περιέχουν αρσενικό, το πράσινο του Scheele και το πράσινο των

Παρισίων ή του Schweinfurt, (οξικο-αρσενικόωδης δισθενής χαλκός), εχρησιμοποιούνται κάποτε ευρέως. Πολλές ενώσεις του αρσενικού έχουν δηλητηριώδεις ιδιότητες και μερικές από αυτές έχουν χρησιμοποιηθεί παράνομα τουλάχιστον από τους μεσαιωνικούς χρόνους. Εν τούτοις, το αρσενικό και οι ενώσεις του έχουν βρει σημαντικές βιομηχανικές εφαρμογές σαν εντομοκτόνα και συντηρητικά στη γεωργία και στη δασοκομία. Μιά κοινή και πολύ διαδεδομένη χρήση των ενώσεων του αρσενικού εμφανίσθηκε το 1917, όταν το μίγμα Bordeaux, που ανακαλύφθηκε στη Γαλλία το 1880 για την καταπολέμηση του περονόσπορου στα αμπέλια, ενισχύθηκε με αρσενικό ασβέστιο για την επιπλέον καταπολέμηση παρασίτων όπως οι κάμπιες. Ο αρσενικός μόλυβδος χρησιμοποιήθηκε επίσης σε οπωροκηπευτικά και αμπέλια, αφού οι καλλιέργειες αυτές υφίστανται πολλές ασθένειες.

Το μίγμα Bordeaux παρασκευάζεται με πρόσφατη ανάμειξη θειϊκού χαλκού (10-20 g/l) και υδροξειδίου του ασβεστίου (εσθνησμένη άσβεστος) (9-12 g/l) σε κρύο νερό και χρησιμοποιείται σαν κολλοειδές διάλυμα με καλή προσκόλληση στα φύλλα των φυτών. Αν χρειαστεί, προστίθεται αρσενικός μόλυβδος ή αρσενικό ασβέστιο σε συγκέντρωση 4 g/l. Τα δύο αυτά άλατα έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν, το καθένα ξεχωριστά, σε γεκασμούς: ο αρσενικός μόλυβδος χρησιμοποιήθηκε κατά κύριο λόγο για την καταπολέμηση των παρασίτων σε οπωροφόρα δένδρα. Και τα δύο συστατικά του μίγματος Bordeaux μπορούν να προκαλέσουν ερεθιστική δερματίτιδα και να προάγουν έτσι την απορρόφηση από το δέρμα και άλλων βλαβερών ουσιών με μεγαλύτερη ταχύτητα από ό,τι στο ανέπαφο δέρμα [2]. Μικρότερες ποσότητες ανοργάνων ενώσεων του αρσενικού χρησιμοποιούνται στην παραγωγή γυαλιού, κεραμικών και κραμάτων, πιο πρόσφατα δε στην παραγωγή ημιαγωγών για τη βιομηχανία υπολογιστών. Ως εκ τούτου, οι εργαζόμενοι που κυρίως βρίσκονται σε κίνδυνο έκθεσης σε αρσενικό είναι εκείνοι που δουλεύουν σε χυτήρια χαλκού, μολύβδου και μπευδαργύρου καθώς και σε εργοστάσια όπου παρασκευάζονται εντομοκτόνα και αρσενικούχα συντηρητικά ξύλου.

Η χρήση των ενώσεων του αρσενικού σε ιατρικά και κτηνιατρικά προϊόντα είναι περιορισμένη. Ένα όμως παρασκεύασμα, το διάλυμα Fowler, χρησιμοποιήθηκε εκτεταμένα στο παρελθόν. Το παρασκεύασμα αυτό αναφέρεται επίσης στους φαρμακευτικούς κώδικες διαφόρων Ευρωπαϊκών Κρατών και των ΗΠΑ σαν *liquor arsenicalis*, *liquor potassae arsenitis* και *liquore Kalii arsenicosi*. Τα παρασκευάσματα αυτά αποτελούντο από τριοξείδιο του αρσενικού [III] διαλυμένο σε υδατικά διαλύματα υδροξειδίου του καλίου, ανθρακικού καλίου ή όξινου ανθρακικού καλίου. Σε μερικά παρασκευάσματα

εγίνετο εξουδετέρωση με υδροχλωρικό οξύ. Μεταξύ των άλλων συστατικών των παρασκευασμάτων περιλαμβάνοντο η αιθυλική αλκοόλη, το άρωμα λεβάντας και το χλωροφόρμιο. Η τελική συγκέντρωση αρσενικού, εκφρασμένη σαν περιεκτικότητα σε τριοξείδιο του αρσενικού, ήταν συνήθως 1% w/v ενώ η δόση 0.12-0.5 ml.

Περίπου 30 ενώσεις του αρσενικού, οι περισσότερες από τις οποίες είναι ανόργανες, βρίσκονται σε σχετικά κοινή χρήση. Το κύριο εμπορικό προϊόν είναι το τριοξείδιο του αρσενικού (οξείδιο του τρισθενούς αρσενικού, οξείδιο του αρσενικού [III]), που αποτελεί παραπροϊόν της εκκαμίνευσης. Άλλα σημαντικά εμπορικά προϊόντα είναι τα άλατα του αρσενικόδους οξέος (τα αρσενικόδη - τρισθενή) και τα άλατα του αρσενικού οξέος (τα αρσενικά - πεντασθενή) [1,3,4].

Η προτίμηση των αναλυτικών χημικών να εκφράζουν στη βιβλιογραφία τα αποτελέσματα των αναλύσεων αρσενικού σε μονάδες τριοξειδίου του αρσενικού, ανεξάρτητα από τη μορφή υπό την οποία το αρσενικό βρίσκεται στο υλικό που αναλύθηκε, αποτελεί πηγή σύγχυσης. Έτσι, έχει κατά καιρούς αναφερθεί έκθεση σε τριοξείδιο του αρσενικού χωρίς να έχει στην πραγματικότητα χαρακτηριστεί το είδος της ένωσης του αρσενικού.

Η ονοματολογία των αρσενικών (σθένος III) και των αρσενικών (σθένος V) ενώσεων αποτελεί πρόσθετη πηγή σύγχυσης. Το πρόβλημα μπορεί να γίνει καλύτερα κατανοητό με την περιγραφή της συμπεριφοράς στο νερό των δύο οξειδίων, του οξειδίου του τρισθενούς αρσενικού (τριοξείδιο του αρσενικού) και του οξειδίου του πεντασθενούς αρσενικού (πεντοξείδιο του αρσενικού). Το τριοξείδιο δίνει ένα ελαφρά όξινο διάλυμα που πιθανώς περιέχει αρσενικόδες οξύ. Η ουσία αυτή δεν έχει ποτέ απομονωθεί αφού διασπάται γρήγορα προς τριοξείδιο του αρσενικού και νερό, αλλά τα άλατά της, τα αρσενικόδη, υπάρχουν σαν σταθερές ενώσεις. Αντίθετα, το πεντοξείδιο δίνει ένα ισχυρό οξύ, που μπορεί να απομονωθεί υπό λευκή κρυσταλλική μορφή. Πολλά αρσενικά άλατα είναι γνωστά. Επίσης, κατ' αναλογία προς τα οξυοξέα του φωσφόρου, πυρο- και μετα-αρσενικά και αρσενικόδη άλατα μπορούν να προέλθουν από τα πραγματικά ή υποθετικά πατρικά οξέα, το πυροαρσενικόδες οξύ, το πυροαρσενικό οξύ, το μετα-αρσενικόδες οξύ και το μετα-αρσενικό οξύ. Τα άλατα αυτά μπορούν να προέλθουν από την απομάκρυνση νερού από τα αντίστοιχα «ορδο» άλατα.

Μεταβολικές ιδιότητες

Ο μεταβολισμός των αρσενικικών και των αρσενικωδών έχει μελετηθεί εκτενώς. Δύο οργανικές ενώσεις με ιδιαίτερη σημασία είναι το μεθυλαρσονικικό οξύ και το διμεθυλαρσινικικό οξύ (κακοδυλικό οξύ), οι κύριοι μεταβολίτες που ανευρέθησαν στα ούρα μετά από χορήγηση ανόργανου αρσενικού. *In vivo*, το ανόργανο αρσενικό μεθυλιώνεται προς μεθυλαρσονικικό οξύ και διμεθυλαρσινικικό οξύ και τελικά ανάγεται προς διμεθυλαρσίνη. Όλα ή μερικά από τα παράγωγα αυτά εκκρίνονται στα ούρα των θηλαστικών, ανάλογα με το είδος της χορηγούμενης ένωσης του αρσενικού, την ποσότητά της και το χρόνο μετά τη χορήγηση. Στα δευτερεύοντα προϊόντα περιλαμβάνεται το οξειδο της τριμεθυλαρσίνης [5]. Το αρσενικό δες νάτριο συσσωρεύεται κυρίως στα νεφρά και στο ήπαρ των θηλαστικών [6]. Η νεφρική κάθαρση είναι γρήγορη: στα κουνέλια, το 80% μιάς δόσης υφίσταται κάθαρση μέσα σε 48 ώρες [7]. Έχει αναφερθεί ότι είναι επίσης γρήγορη στον άνθρωπο, τουλάχιστον σε πολύ μικρές δόσεις [8]. Ο κύριος μεταβολίτης στα ούρα είναι το διμεθυλαρσινικικό οξύ. Αξίζει ακόμα να επισημανθεί ότι η αρσίνη (που χρησιμοποιείται στη βιομηχανία των ημιαγωγών) φαίνεται ότι μεταβολίζεται στον οργανισμό ουσιαστικά σαν να ήταν αρσενικό δες.

Στους επίμυες, οι σχετικές αντιδράσεις μεθυλίωσης και αναγωγής λαμβάνουν χώρα στο ήπαρ, κατά κύριο λόγο στο διαλυτό κυτταρόπλασμα, για δε πλήρη δραστηριότητα απαιτείται γλουταθειόνη [9]. Το μεγαλύτερο μέρος της χορηγούμενης δόσης αρσενικού επισσωρεύεται στο αίμα και ενώνεται με τα ερυθροκύτταρα, όπου συνδέεται με την αιμοσφαιρίνη [1].

Το αρσενικό νάτριο χορηγούμενο σε χάμστερ αρχικά οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων των αρσενικικών στο αίμα· με την πάροδο του χρόνου, τα επίπεδα αυτά πέφτουν και αρχίζουν να εμφανίζονται αρσενικό δες και διμεθυλαρσινικά [10].

Βιοχημικές ιδιότητες

Οι βιοχημικές επιδράσεις των ενώσεων του αρσενικού έχουν ανασκοπηθεί [11]. Οι επιδράσεις των αρσενικικών [V] και των αρσενικωδών [III] στο κύτταρο οφείλονται σε διαφορετικούς μηχανισμούς. Τα αρσενικά έχουν μία ειδική βιολογική δράση που οφείλεται στη στενή τους σχέση με τον φωσφόρο στον περιοδικό πίνακα. Μοιάζουν με τα φωσφορικά ανιόντα τόσο ως προς το μέγεθος όσο και ως προς τη γεωμετρία και κατά συνέπεια

μπορούν να τα ανταγωνίζονται σαν υπόστρωμα σε ενζυμικές αντιδράσεις. Όμως οι αρσενικικοί εστέρες είναι πολύ λιγότερο σταθεροί από τους φωσφορικούς, με αποτέλεσμα, αν δημιουργηθούν στο ενεργό κέντρο ενός ενζύμου, να υδρολύονται αμέσως μετά την απομάκρυνσή τους από το ένζυμο.

Μιά σημαντική αντίδραση της πορείας γλυκόλυσης στην οποία παρεμβαίνουν τα αρσενικά είναι η οξείδωση της 3-φωσφορικής γλυκεριναλδεϋδης παρουσία ανόργανων φωσφορικών και ο σχηματισμός 1,3-διφωσφογλυκερινικού. Στην αντίδραση αυτή, η επακολουθούσα μεταφορά της 1-φωσφορυλικής ομάδας στο ADP με τον σχηματισμό ATP ευνοείται ενεργειακά και αποτελεί βήμα - κλειδί στον μεταβολισμό των υδατανθράκων. Όταν τα αρσενικά υποκαταστήσουν τα φωσφορικά, το ασταθές αρσενικό ακύλιο (1-αρσено-3-φωσφογλυκερινικό) υδρολύεται αυθόρμητα προς 3-φωσφογλυκερινικό και έτσι δεν επιτυγχάνεται η σύνδεση του ATP. Ως εκ τούτου, τα αρσενικά ελαττώνουν τη συγκέντρωση του ενδοκυτταρικού ATP, μολονότι για να συμβεί κάτι τέτοιο απαιτούνται σχετικά μεγάλες ποσότητες τους. Με ανάλογη υποκατάσταση των φωσφορικών, τα αρσενικά αποσυνδέουν την οξειδωτική φωσφορυλίωση στα μιτοχόνδρια και διεγείρουν τη μιτοχονδριακή αναπνοή. Η αυξημένη μιτοχονδριακή αναλογία NAD/NADH που προκαλείται από τα αρσενικά είναι πιθανά ένα επιπλέον αποτέλεσμα της υποκατάστασης αυτής [12]. Και τα δύο αυτά φαινόμενα αναστέλλουν σημαντικά τη βιοσύνθεση και όλες τις άλλες διαδικασίες που απαιτούν ενέργεια στους ζωντανούς ιστούς και για τις οποίες το ATP και το NADH είναι απαραίτητα. Πρόσφατες μελέτες στο ήπαρ με χρήση πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού ³¹P έχουν δείξει ότι η χορήγηση αρσενικών μπορεί ακόμα να ελαττώσει τα ενδοκυτταρικά επίπεδα του ATP [13]. Έχει προταθεί ότι το φαινόμενο αυτό είναι αποτέλεσμα της αναστολής της εξαρτώμενης από το NAD φωσφορυλίωσης.

Σε αντίθεση με τα παραπάνω, οι τρισθενείς ενώσεις του αρσενικού έχουν γενικά ισχυρή συγγένεια για τις σουλφυδρυλικές ομάδες και ιδιαίτερα τις γειτονικές (vicinal) δισουλφυδρυλικές ομάδες όπως εκείνες του συνενζύμου α-λιποϊκό οξύ (6,8-διμερκαπτο-οκτανοϊκό οξύ). Τα αρσενικά σχηματίζουν ένα σταθερό εξαμερή δακτύλιο με το α-λιποϊκό, αναστέλλοντας έτσι τα οξειδωτικά ένζυμα που απαιτούν λιποϊκό οξύ σαν συμπάραγοντα και οδηγώντας στην ενδοκυτταρική συσσώρευση του πυροσταφυλικού και άλλων αλφακετονοξέων. Ο σχηματισμός του σταθερού συμπλόκου μεταξύ του λιποϊκού οξέος και των αρσενικών μπορεί να αναστραφεί μέσω του σχηματισμού του σταθερού πενταμερούς δακτυλίου που παράγεται από τη σύνδεση της 2,3-διμερκαπτοπροπαν-1-όλης (British Anti-Lewisite ή BAL) με τα αρσενικά [11].

Τόσο τα αρσενικά όσο και τα αρσενικά προκαλούν πολλαπλασιασμό γονιδίου (gene amplification) [14], πράγμα που μπορεί να ευδύνεται για την επαγωγή από τα αρσενικά των πρωτεϊνών του δερμικού σοκ [15]. Κατά πόσο το φαινόμενο αυτό έχει σχέση με την καρκινογένεση είναι ακόμα άγνωστο.

Βιβλιογραφία

- [1] World Health Organization (1981) *Arsenic* (Environmental Health Criteria No. 18), Geneva
- [2] Scharz, L. Tulipan, L. and Peck, S.M. (1947) *Occupational Diseases of the Skin*, Kimpton, London
- [3] Cotton, F.A. and Wilkinson, G. (1988) *Advanced Inorganic Chemistry 5th ed.*, New York, John Wiley & Sons
- [4] IARC (1980) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 23, *Some Metals and Metallic Compounds*, Lyon, pp. 39-141
- [5] Marafante, E., Vahter, M., Norin, H., Envall, J., Sandström, M., Christakopoulos, A. and Ryhage, R. (1987) Biotransformation of dimethylarsinic acid in mouse hamster and man. *J. Appl. Toxicol.*, **7**, 111-117
- [6] Lawton, A.H., Ness, A.T., Brady, F.J. and Cowie, D.B. (1945) Distribution of radioactive arsenic following intraperitoneal injection of sodium arsenite into cotton rats infected with *Litomosoides carinii*. *Science*, **102**, 120-122
- [7] Marafante, E., Rade, J., Sabbioni, E., Bertolero, F. and Foà, V. (1981) Intracellular interaction and metabolic fate of arsenite in the rabbit. *Clin. Toxicol.*, **18**, 1335-1341
- [8] Buchet, J.P. and Lauwerys, R. (1982) Evaluation of exposure to inorganic arsenic (Fr). *Cah. Med. Trav.*, **19**, 15-23
- [9] Buchet, J.P. and Lauwerys, R. (1988) Role of thiols in the *in vitro* methylation of inorganic arsenic by rat liver cytosol. *Biochem. Pharmacol.*, **37**, 3149-3153
- [10] Hanlon, D.P. and Ferm, V.H. (1986) Concentration and chemical status of arsenic in the blood of pregnant hamsters during critical embryogenesis. **1**. Subchronic exposure to arsenate utilizing constant rate administration. *Environ. Res.*, **40**, 372-379
- [11] Squibb, K.S. and Fowler, B.A. (1983) The toxicity of arsenic and its compounds. In: Fowler, B.A., ed., *Biological and Environmental Effects of Arsenic*, Amsterdam, Elsevier, pp. 233-269
- [12] Fowler, B.Z., Woods, J.S., Squibb, K.S. and Davidian, N.M. (1982) Alteration of

hepatic mitochondrial aldehyde dehydrogenase activity by sodium arsenate: the relationship to mitochondrial-microsomal oxidative interactions. *Exp. mol. Pathol.*, **37**, 351-357

- [13] Chen, B., Burt, C.T., Goering, P.L., Fowler, B.A. and London, R.E. (1986) *In vivo* ³¹P nuclear magnetic resonance studies of arsenite induced changes in hepatic phosphate levels. *Biochem. biophys. Res. Commun.*, **139**, 228-234
- [14] Lee, T.-C., Tanaka N., Lamb, P.W., Gilmer, T.M. and Barrett, J.C. (1988) Induction of gene amplification by arsenic. *Science*, **241**, 79-81
- [15] Caltabiano, M.M., Koestler, T.P., Poste, G. and Greig, R.G. (1986) Induction of 32- and 34-kDa stress proteins by sodium arsenite, heavy metals, and thiol-reactive agents. *J. Biol. Chem.*, **261**, 13381-13386

ΑΡΣΙΝΗ
CAS No. 7784-42-1
EINECS No. 232-066-3

1. Εισαγωγικά σχόλια

Η αρσίνη (υδρίδιο του αρσενικού, αρσενικούχο υδρογόνο) είναι ένα άχρωμο, ισχυρά τοξικό αέριο με χαρακτηριστική οσμή σκόρδου. Χρησιμοποιείται στη βιομηχανία μικροπλεκτρονικών για την παραγωγή ημιαγωγών αρσενικούχου γαλλίου. Μπορεί ακόμα να παραχθεί τυχαία κατά τη διάρκεια βιομηχανικών εφαρμογών όταν το νερό και ορυκτά που περιέχουν αρσενικό έρθουν σε επαφή σε υψηλή θερμοκρασία. Δηλητηριάσεις από αρσίνη έχουν αναφερθεί σε περιπτώσεις στις οποίες υδρογόνο «εν τω γεννάσθαι» δημιουργήθηκε από την επίδραση οξέων παρουσία ενώσεων του αρσενικού, όπως στη διάρκεια γαλβανισμών, συγκολλήσεων, χαλκογραφίας, επιμεταλλώσεων και στη βιομηχανία μπαταριών μολύβδου [1].

Η αρσίνη συνδέεται ισχυρά με την αιμοσφαιρίνη, με συνέπεια να απομακρύνεται αργά από τα ερυθροκύτταρα. Επιπλέον, προκαλεί λύση των ερυθροκυττάρων επιδρώντας απ' ευθείας στη μεμβράνη τους. Ως εκ τούτου, μια κύρια συνέπεια της έκθεσης στην αρσίνη είναι η αναιμία· μιά άλλη συνέπεια είναι η βλάβη των ουροφόρων σωληναρίων του νεφρού [2].

Η κατάσταση της αρσίνης βρίσκεται υπό μελέτη από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων.

Το αρσενικό και οι ενώσεις του αρσενικού εξετάστηκαν από επιτροπές εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (Internasional Agency for Research on Cancer - IARC) το 1980 [3] και το 1987 [4]. Το συμπέρασμα της ομάδας που συνεδρίασε το 1987 ήταν ότι υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του αρσενικού και των ενώσεων του αρσενικού στον άνθρωπο και περιορισμένη μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης των ουσιών αυτών σε πειραματόζωα. Η Ομάδα Εργασίας δεν είχε στη διάθεσή της επαρκή στοιχεία σχετικά με την ικανότητα καρκινογένεσης των οργανικών ενώσεων του αρσενικού σε πειραματόζωα. Κατά συνέπεια, η συνολική αξιολόγηση ήταν ότι το αρσενικό και οι ενώσεις του αρσενικού είναι καρκινογόνα για τον άνθρωπο (Ομάδα 1). Η αξιολόγηση

αυτή ισχύει για την ομάδα σαν σύνολο και όχι απαραίτητα για όλες τις επιμέρους ουσίες που περιλαμβάνονται σ' αυτήν.

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Καμιά πειραματική μελέτη δεν έχει αναφερθεί στην οποία η αρσίνη χορηγήθηκε με πρωτόκολλο κατάλληλο για τη δοκιμασία της ικανότητας καρκινογένεσης.

3. Πληροφορίες για μεταλλαζογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Δεν βρέθηκαν στη βιβλιογραφία στοιχεία για τις μεταλλαζογόνες ή τις γονοτοξικές επιδράσεις της αρσίνης.

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν βρέθηκαν αναφορές περιστατικών ή επιδημιολογικές μελέτες καρκινογένεσης σε ανθρώπους μετά από έκθεση σε αρσίνη.

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με την ικανότητα καρκινογένεσης της αρσίνης σε πειραματόζωα.

Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με την ικανότητα μεταλλαζογένεσης ή την γονοτοξικότητα της αρσίνης.

Δεν υπάρχουν στοιχεία από παρατηρήσεις στον άνθρωπο που να επιτρέπουν την αξιολόγηση των καρκινογόνων ιδιοτήτων της ισχυρά τοξικής αρσίνης, αλλά, ενόψει της παρουσίας στα ούρα μετά από έκθεση σε αρσίνη των ιδίων μεταβολιτών με εκείνους που ανιχνεύονται μετά από έκθεση σε οξείδιο του αρσενικού, δεν μπορεί να αποκλεισθεί ενδεχόμενη καρκινογόνος δράση της αρσίνης.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Υπάρχει ανάγκη μακροχρόνιας επιδημιολογικής μελέτης εργαζομένων που εκτίθενται σε χαμηλά επίπεδα αρσίνης και στους οποίους υπάρχει μετρήσιμη επισυσώρευση αρσενικού.

Βιβλιογραφία

- [1] Fowler, B.A. and Weissberg, J.B. (1974) Arsine poisoning. *New Eng. J. Med.*, **291**, 1171-1174
- [2] Hesdorffer, C.S., Milne, F.J., Terblanche, J. and Meyers, A.M. (1986) Arsine gas poisoning: the importance of exchange transfusions in severe cases. *Br. J. Ind. Med.*, **43**, 353-355
- [3] IARC (1980) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 23, *Some Metals and Metallic Compounds*, Lyon, pp. 39-141
- [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. 100-106

ΑΡΣΕΝΙΚΙΚΟ [V] ΟΞΥ
CAS No 7778-39-4
EINECS No 231-901-9

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το αρσενικό οξύ (ορδοαρσενικό οξύ) παρασκευάζεται με τη μορφή του υδρίτη (μισό μόριο νερού) σαν μιά λευκή, ημιδιαφανής, υγροσκοπική, κρυσταλλική ουσία, εύκολα διαλυτή στο νερό. Είναι ένα ισχυρό οξύ που χρησιμοποιείται στη παρασκευή αρσενικών αλάτων. Βιομηχανικά παρασκευάζεται συνήθως *in situ* μέσω της προσθήκης τριοξειδίου του αρσενικού σε νιτρικό οξύ. Το προκύπτον διάλυμα αρσενικού οξέος αποτελεί την πρώτη ύλη για τη παραγωγή εντομοκτόνων όπως το αρσενικό ασβέστιο και ο αρσενικός μόλυβδος.

Η κατάταξη του αρσενικού οξέος βρίσκεται υπό μελέτη από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων.

Το αρσενικό και οι ενώσεις του αρσενικού εξετάστηκαν από επιτροπές εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1980 [1] και το 1987 [2]. Το συμπέρασμα της ομάδας που συνεδρίασε το 1987 ήταν ότι υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του αρσενικού και των ενώσεων του αρσενικού στον άνθρωπο και περιορισμένη μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης των ουσιών αυτών σε πειραματόζωα. Η Ομάδα Εργασίας δεν είχε στη διάθεσή της επαρκή στοιχεία σχετικά με την ικανότητα καρκινογένεσης των οργανικών ενώσεων του αρσενικού σε πειραματόζωα. Κατά συνέπεια, η συνολική αξιολόγηση ήταν ότι το αρσενικό και οι ενώσεις του αρσενικού είναι καρκινογόνα για τον άνθρωπο (Ομάδα 1). Η αξιολόγηση αυτή ισχύει για την ομάδα σαν σύνολο και όχι απαραίτητα για όλες τις επιμέρους ουσίες που περιλαμβάνονται σ' αυτήν.

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Καμμία πειραματική μελέτη δεν έχει αναφερθεί στην οποία το αρσενικό οξύ χορηγήθηκε με πρωτόκολλο κατάλληλο για τη δοκιμασία της ικανότητας καρκινογένεσης.

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Το αρσενικό οξύ ελάττωσε την ταχύτητα της σύνδεσης DNA σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα κατά 75%. Επίσης προκάλεσε χρωμοσωμικές ανωμαλίες (κενά και ρήγματα χρωματίδων) σε καλλιέργειες ανθρωπίνων λεμφοκυττάρων και ινοβλαστών [3].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Έχουν γίνει δύο μεγάλης κλίμακας μελέτες θνησιμότητας των εργαζομένων στην παραγωγή αρσενικούχων εντομοκτόνων σε εργοστάσια όπου το αρσενικό οξύ ήταν μιά σημαντική πρώτη ύλη. Και στα δύο εργοστάσια, το οξύ επαράγετο *in situ* από τριοξειδίο του αρσενικού (μερικές φορές αναμεμιγμένο με οξειδίο του μολύβδου) και νιτρικό οξύ σε ένα κτίριο και κατόπιν εμεταφέρετο σαν αέριο υπό πίεση ή σαν υγρό ή λάσπη σε άλλο κτίριο όπου επαρασκευάζοντο τα εντομοκτόνα (αρσενικός μόλυβδος, αρσενικό ασβέστιο, οξικο-αρσενικόδης χαλκός) [4,5].

Στη πρώτη μελέτη [4], οι περισσότεροι από τους εργαζομένους απασχολούντο στο τμήμα συσκευασίας των εντομοκτόνων. Στην έκθεση για τη μελέτη αυτή (που εξετάζεται πληρέστερα στο κεφάλαιο για τον αρσενικό μόλυβδο του παρόντος τόμου, σελ.) δεν δίνεται άλλη πληροφορία που θα καθιστούσε δυνατή την αξιολόγηση του τυχόν ρόλου του αρσενικού οξέος στην θνησιμότητα από καρκίνο των εργαζομένων που μελετήθηκαν [6,7].

Οι εγκαταστάσεις του αρσενικού οξέος στη δεύτερη μελέτη ανακαινίσθηκαν το 1952. Δεν καταγράφηκαν τα επίπεδα έκθεσης αλλά εκτιμήθηκε ότι πριν το 1952 τα επίπεδα του «αρσενικού» στον αέρα ήταν πάνω από 5 mg/m³, τουλάχιστον στις ώρες αιχμής. Οι εργαζόμενοι στις εγκαταστάσεις του αρσενικού οξέος, αλλά όχι εκείνοι των εγκαταστάσεων των εντομοκτόνων, ανέπτυξαν κερατώσεις και άλλες ενδείξεις τοξικών επιδράσεων. Η θνησιμότητα των εργαζομένων που αποχώρησαν μεταξύ 1960 και 1972 αναφέρθηκε μόνο σε μιά περίληψη ανακοίνωσης. Δεν δίνονται επαρκείς πληροφορίες για να εκτιμηθεί η αξιοπιστία των αναφερομένων αποτελεσμάτων, περιλαμβανομένου και του ευρήματος ότι η αναλογία των καρκίνων του αναπνευστικού συστήματος ήταν 6.7 φορές μεγαλύτερη από την αναμενόμενη. Οι συγγραφείς επίσης ανέφεραν ότι σχεδόν όλοι από τους 17 θανάτους από καρκίνο σε άνδρες (10 του αναπνευστικού συστήματος, 3 λεμφοσαρκώματα)

παρατηρήθηκαν σε τρεις κατηγορίες εργαζομένων: χειριστές στις παλιές εγκαταστάσεις αρσενικού οξέος· εργάτες που γέμιζαν τους παλιούς αντιδραστήρες αρσενικού οξέος· χειριστές μηχανημάτων και συσκευαστές στις εγκαταστάσεις εντομοκτόνων [8,9]. Πιο πρόσφατα και πιο περιεκτικά στοιχεία για τη θνησιμότητα στο εργοστάσιο αυτό [5] (που περιγράφονται πληρέστερα στο κεφάλαιο για τον αρσενικό μόλυβδο του παρόντος τόμου, σελ. 39) επίσης περιλαμβάνουν μόνο λίγες πληροφορίες σχετικά με τις θέσεις εργασίας.

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με την ικανότητα καρκινογένεσης του αρσενικού οξέος σε πειραματόζωα.

Το αρσενικό οξύ προκάλεσε χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε κύτταρα θηλαστικών. Δεν υπάρχουν επαρκή επιδημιολογικά στοιχεία για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης του αρσενικού οξέος αυτού καθεαυτού στον άνθρωπο (βλέπε επίσης τα κεφάλαια για τον αρσενικό μόλυβδο και το αρσενικό ασβέστιο στον παρόντα τόμο).

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1980) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 23, *Some Metals And Metallic Compounds*, Lyon, pp. 39-141
- [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. 100-106
- [3] Nakamuro, K. and Sayato, Y. (1981) Comparative studies of chromosomal aberration induced by trivalent and pentavalent arsenic. *Mutat. Res.*, **88**, 73-80
- [4] Ott, M.G. (1976) Discussion on epidemiology of arsenic. In: Carnow, B.W., ed.: *Health Effects of Occupational Lead and Arsenic Exposure*, Washington DC, US Govt. Printing Office, pp. 313-343
- [5] Mabuchi, K., Lilienfeld, A.M. and Snell, L.M. (1980) Cancer and occupational exposure to arsenic: a study of pesticide workers. *Prev. Med.*, **9**, 51-77

- [6] Ott, G.M., Holder, B.B. and Gordon, H.L. (1974) Respiratory cancer and occupational exposure to arsenicals. *Arch. Environ. Health*, **29**, 250-255
- [7] Sobel, W., Bond, G.G., Baldwin, C.L. and Ducommun, W. (1988) An update of respiratory cancer and occupational exposure to arsenicals. *Am. J. ind. Med.*, **13**, 263-270
- [8] Ferguson, W. (1976) Epidemiology of arsenic. In: Carnow, B.W., ed.: *Health Effects of Occupational Lead and Arsenic Exposure*. Washington DC. US Govt. Printing Office, pp. 296-298
- [9] Baetjer, A.M., Lilienfeld, A.M. and Levin, M.L. (1975) Cancer and occupational exposure to inorganic arsenic (abstract). In: *Abstracts of the 18th International Congress on Occupational Health*. Brighton, England. 14-19 September

ΠΕΝΤΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΑΡΣΕΝΙΚΟΥ

CAS No. 1303-28-2

EINECS No. 215-116-9

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το πεντοξειδίο του αρσενικού (ανυδρίτης του αρσενικού οξέως) είναι μιά άμορφη, υγροσκοπική σκόνη που χρησιμοποιείται στην παραγωγή του γυαλιού, σε συντηρητικά ξύλου και ζιζανιοκτόνα καθώς και σαν συστατικό των κολλών των μετάλλων. Κατά την τυχόν απόδοση καρκινογόνων επιδράσεων στο πεντοξειδίο του αρσενικού ή τις αρσενικικές ρίζες που παράγονται από αυτό, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η εύκολη μετατροπή των αρσενικικών σε αρσενικά από τους ζωντανούς οργανισμούς.

Η κατάταξη του πεντοξειδίου του αρσενικού βρίσκεται υπό μελέτη από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων.

Το αρσενικό και οι ενώσεις του αρσενικού εξετάστηκαν από επιτροπές εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1980 [1] και το 1987 [2]. Το συμπέρασμα της ομάδας που συνεδρίασε το 1987 ήταν ότι υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του αρσενικού και των ενώσεων του αρσενικού στον άνθρωπο και περιορισμένη μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης των ουσιών αυτών σε πειραματόζωα. Η Ομάδα Εργασίας δεν είχε στην διάθεσή της επαρκή στοιχεία σχετικά με την ικανότητα καρκινογένεσης των οργανικών ενώσεων του αρσενικού σε πειραματόζωα. Κατά συνέπεια, η συνολική αξιολόγηση ήταν ότι το αρσενικό και οι ενώσεις του αρσενικού είναι καρκινογόνα για τον άνθρωπο (Ομάδα 1). Η αξιολόγηση αυτή ισχύει για την ομάδα σαν σύνολο και όχι απαραίτητα για όλες τις επιμέρους ουσίες που περιλαμβάνονται σ' αυτήν.

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Καμμία πειραματική μελέτη δεν έχει αναφερθεί στην οποία το πεντοξειδίο του αρσενικού χορηγήθηκε με πρωτόκολλο κατάλληλο για τον έλεγχο της ικανότητας καρκινογένεσης.

3. Πληροφορίες για μεταλλαζογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Το πεντοξειδίο του αρσενικού δεν ήταν μεταλλαζογόνο στα συστήματα δοκιμασίας της *Salmonella typhimurium*, τόσο με όσο και χωρίς την προσθήκη του συστήματος μεταβολικής ενεργοποίησης S9 από ήπαρ [3], δεν ήταν μεταλλαζογόνο σε συστήματα δοκιμασίας της *Escherichia coli* P2 [4], αλλά έδωσε έντονα θετική αντίδραση στην δοκιμασία rec στον *Bacillus subtilis* [4].

Σε συστήματα δοκιμασίας που βασίζονται σε κύτταρα δηλαστικών σε καλλιέργεια το πεντοξειδίο του αρσενικού προκάλεσε αύξηση της συχνότητας ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων σε κύτταρα Don από chinese χαμστερ [5] και χρωμοσωμικών ανωμαλιών (κενά και ρήγματα χρωματίδων) σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα σε καλλιέργεια [6].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν απέδωσε κάποια αναφορά σε επιδράσεις στην υγεία σχετιζόμενες ειδικά με έκθεση στο πεντοξειδίο του αρσενικού. Ενδεχόμενη έκθεση περιγράφηκε σε μελέτη ανδρών με λέμφωμα μη-Hodgkin στη Νέα Ζηλανδία [7] που αναφέρεται στον Τόμο II της παρούσας σειράς (τριχλωροφαινόλη) [8].

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με την ικανότητα καρκινογένεσης του πεντοξειδίου του αρσενικού σε πειραματόζωα.

Το πεντοξειδίο του αρσενικού ήταν γονοτοξικό σε βακτήρια και προκάλεσε ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων και χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε κύτταρα δηλαστικών.

Δεν υπάρχουν επαρκή επιδημιολογικά στοιχεία για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης του πεντοξειδίου του αρσενικού στον άνθρωπο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Υπάρχει ανάγκη για περαιτέρω μελέτη του ενδεχομένου η απουσία γονοτοξικότητας του πεντοξειδίου του αρσενικού σε ορισμένα συστήματα δοκιμασίας να σχετίζεται με διαφορές του μεταβολισμού, για παράδειγμα στην αναγωγή του As [V] σε As [III].

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1980) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 23, *Some Metals And Metallic Compounds*, Lyon, pp. 39-141
- [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. 100-106
- [3] Tiedermann, G. and Einbrodt, H.J. (1982) The mutagenicity of inorganic arsenic compounds (Ger). *Wissensch. Umwelt*, **3**, 170-173
- [4] Kanematsu, N., Hara, M. and Kada, T. (1980) Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. *Mutat. Res.*, **77**, 109-116
- [5] Ohno, H., Hanaoka, F. and Yamada, M. (1982) Inducibility of sister-chromatid exchanges by heavy-metal ions. *Mutat. Res.*, **104**, 141-145
- [6] Nakamuro, K. and Sayato, Y. (1981) Comparative studies of chromosomal aberration induced by trivalent and pentavalent arsenic. *Mutat. Res.*, **88**, 73-80
- [7] Pearce, N.E., Smith, A.H., Howard, J.K., Sheppard, R.A., Giles, H.J. and Teague, C.A. (1986) Non-Hodgkin's lymphoma and exposure to phenoxyherbicides, chlorophenols, fencing work, and meat works employment: a case-control study. *Br. J. Ind. Med.*, **43**, 75-83
- [8] Berlin, A., Draper, M., Krug, E., Roi, R. and Van der Venne, M.Th. (1990) *The Toxicology of Chemicals. 1. Carcinogenicity. Vol. 2. Summary Reviews of the Scientific Evidence*, Luxembourg, Commission of the European Communities, pp. 121-125

ΤΡΙΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΑΡΣΕΝΙΚΟΥ

CAS No 1327-53-3

EINECS No 215-481-4

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το τριοξείδιο του αρσενικού (αρσενικόδες οξύ, «λευκό αρσενικό») είναι το κλασσικό «αρσενικό» της κοινής χρήσης, αφού το μεταλλικό αρσενικό αυτό καθεαυτό σχετικά σπάνια χρησιμοποιείται εμπορικά. Η αναφορά στο τριοξείδιο του αρσενικού σαν «αρσενικό» δημιουργεί προβλήματα στην ερμηνεία της παλαιότερης βιβλιογραφίας. Μια άλλη πηγή σύγχυσης στη βιβλιογραφία προέρχεται από την προτίμηση των αναλυτικών χημικών να εκφράζουν τα αποτελέσματα των αναλύσεων αρσενικού σε μονάδες τριοξειδίου του αρσενικού, ανεξάρτητα από τη μορφή στην οποία το αρσενικό βρίσκεται στο υπό ανάλυση υλικό.

Το εμπορικό προϊόν είναι μια λευκή σκόνη, που παράγεται κυρίως σαν υποπροϊόν κατά την εκκαμίνευσή των μη σιδηρούχων και πολυτίμων μετάλλων. Είναι το κύριο προϊόν σε εμπορική χρήση και η βασική πρώτη ύλη για την παραγωγή πολλών ενώσεων του αρσενικού. Το τριοξείδιο του αρσενικού ήταν ένα συχνό συστατικό πολλών ζιζανιοκτόνων που εχρησιμοποιούντο στη γεωργία και την αμπελουργία, αλλά σήμερα η χρήση του αυτή έχει μάλλον ιστορικό ενδιαφέρον. Σήμερα οι κυριώτερες χρήσεις του είναι στη βιομηχανία γυαλιού και στην παρασκευή ενώσεων του αρσενικού. Πρόσθετες πληροφορίες για τις χρήσεις του τριοξειδίου του αρσενικού δίνονται στη γενική εισαγωγή.

Το τριοξείδιο του αρσενικού έχει ταξινομηθεί και χαρακτηριστεί από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων: T + R28-34-45 S45-53 (Παράρτημα 1, Οδηγία του Συμβουλίου 67/548/ΕΟΚ).

Το αρσενικό και οι ενώσεις του αρσενικού εξετάστηκαν από επιτροπές εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1980 [1] και το 1987 [2]. Το συμπέρασμα της ομάδας που συνεδρίασε το 1987 ήταν ότι υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του αρσενικού και των ενώσεων του αρσενικού στον άνθρωπο και περιορισμένη μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης των ουσιών αυτών σε πειραματόζωα. Η Ομάδα

Εργασίας δεν είχε στη διάθεσή της επαρκή στοιχεία σχετικά με την ικανότητα καρκινογένεσης των οργανικών ενώσεων του αρσενικού σε πειραματόζωα. Κατά συνέπεια, η συνολική αξιολόγηση ήταν ότι το αρσενικό και οι ενώσεις του αρσενικού είναι καρκινογόνα για τον άνθρωπο (Ομάδα 1). Η αξιολόγηση αυτή ισχύει για την ομάδα σαν σύνολο και όχι απαραίτητα για όλες τις επιμέρους ουσίες που περιλαμβάνονται σ' αυτήν.

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Σε εξήντα αρσενικούς επίμυες Wistar ελεύθερους ειδικών παθογόνων χορηγήθηκε τριοξείδιο του αρσενικού με εισπνοή για 18 μήνες σε δόσεις 60 mg As/m³ ή 200 mg As/m³ (20 ζώα) και τα ζώα παρατηρήθηκαν για 30 μήνες. Δεν βρέθηκαν πνευμονικοί όγκοι ούτε παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των εκτεθέντων ζώων και των μαρτύρων στη συχνότητα εμφάνισης όγκων σε άλλα όργανα [3].

Έχουν γίνει πολλές μελέτες στις οποίες το τριοξείδιο του αρσενικού χορηγήθηκε σε επίμυες και μύες. Σε μία τέτοια μελέτη, τριοξείδιο του αρσενικού διαλυμένο στο πόσιμο νερό δόθηκε σε 50 επίμυες Bethesda (η απουσία ειδικών παθογόνων δεν διευκρινίζεται) και 50 μύες C57Bl (η απουσία ειδικών παθογόνων δεν διευκρινίζεται). Οι ομάδες αποτελούντο από αρσενικά και θηλυκά ζώα, αλλά δεν αναφέρθηκε ο ακριβής αριθμός των ζώων κάθε φύλου και τα αποτελέσματα δεν παρουσιάστηκαν σε συνάρτηση με το φύλο. Σε ομάδες ζώων από κάθε είδος χορηγήθηκε τριοξείδιο του αρσενικού σε αρχική δόση 4 mg/l η οποία αυξάνετο κατά 2 mg/l/μήνα μέχρι την μέγιστη δόση 34 mg/l μετά από 15 μήνες. Η ουσία χορηγήθηκε σε 12% υδατικό διάλυμα αλκοόλης ή σε καθαρό νερό. Στους μάρτυρες χορηγήθηκε είτε 12% υδατικό διάλυμα αλκοόλης είτε καθαρό νερό. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης όγκων ήταν μεγαλύτερη στους επίμυες στους οποίους είχε χορηγηθεί τριοξείδιο του αρσενικού σε διάλυμα αλκοόλης από ό,τι στους μάρτυρες, αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική [4].

Σε μία άλλη μελέτη, σε επίμυες στους οποίους χορηγήθηκε τριοξείδιο του αρσενικού από το στόμα δεν παρατηρήθηκε καμιά καρκινογόνος επίδραση. Σε 23 επίμυες Wistar (11 αρσενικούς, 12 θηλυκούς, η απουσία ειδικών παθογόνων δεν διευκρινίζεται) δόθηκαν 2 mg/kg βάρους ανά ημέρα με στομαχικό καθετηριασμό και σε 22 επίμυες (11 αρσενικούς, 11 θηλυκούς), χορηγήθηκαν 10 mg/kg βάρους· άλλα 46 ζώα (22 αρσενικά, 24 θηλυκά) χρησιμοποιήθηκαν σαν μάρτυρες. Παρατηρήθηκαν δερματικές βλάβες και

ακάνθωση στην ομάδα της υψηλής δόσης, αλλά δεν ανιχνεύθηκε κανένας όγκος στη διάρκεια των 30 εβδομάδων της παρακολούθησης [5].

Στατιστικά μη-σημαντικές καρκινογόνες επιδράσεις παρατηρήθηκαν μετά από ενδοτραχειακή ενστάλαξη σε επίμυες και χάμστερ [5-10]. Σε μία ομάδα 47 αρσενικών syrian golden χάμστερ (η απουσία ειδικών παθογόνων δεν διευκρινίζεται) χορηγήθηκαν 15 εβδομαδιαίες ενδοτραχειακές ενσταλάξεις μίγματος τριοξειδίου του αρσενικού, άνδρακος (σαν φορέα) και θειϊκού οξέος σε δόσεις 3.40 και 0.4 mg/kg βάρους, αντίστοιχα. Σε 53 ζώα χορηγήθηκαν μόνο άνδρακος και θειϊκό οξύ. Αναφέρθηκαν τρία καρκινώματα του πνεύμονα και 8 καλοήθεις όγκοι του πνεύμονα στα 47 ζώα στα οποία είχε χορηγηθεί τριοξείδιο του αρσενικού έναντι κανενός και 5, αντίστοιχα, στους 53 μάρτυρες [9]. Δεν αναφέρθηκαν πιθανές συνέπειες από τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ του θειϊκού οξέος, του τριοξειδίου του αρσενικού και του άνδρακα.

3. Πληροφορίες για μεταλλαζογones, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Το τριοξείδιο του αρσενικού δεν ήταν μεταλλαζογόνο σε δοκιμασίες με *Salmonella typhimurium*, με ή χωρίς τη προσθήκη ηπατικού εκχυλίσματος μεταβολικής ενεργοποίησης S9 [11]. Ήταν επίσης αρνητικό σε δοκιμασίες με *Escherichia coli* [12]. Εν τούτοις, έδωσε ισχυρά θετική ανταπόκριση στη δοκιμασία *rec* στον *Bacillus subtilis* [12]. Προκάλεσε επίσης μιτωτικό επιχιασμό και γονιδιακή μετατροπή, αλλά καμιά αύξηση στη συχνότητα μεταλλάξεων επαναφοράς στον *Saccharomyces cerevisiae* [13].

Σε συστήματα δοκιμασίας που βασίζονται σε καλλιέργειες κυττάρων θηλαστικών, προκάλεσε στατιστικά σημαντικές αυξήσεις δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα [14].

Σε *in vivo* δοκιμασίες δεν διαπιστώθηκε καμιά αύξηση χρωματιδικών ή χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε κύτταρα μυελού των οστών ή σπερματογόνια μετά από ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση [15].

Σε έγκυους μύες στους οποίους χορηγήθηκε τριοξείδιο του αρσενικού με εισπνοή παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση χρωμοσωμικών ανωμαλιών στα ηπατικά κύτταρα των εμβρύων στη μέγιστη δόση που δοκιμάστηκε (28.5 mg/m³), δόση στην οποία παρατηρήθηκαν εμβρυοτοξικές επιδράσεις [16].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Το μεγαλύτερο μέρος των ενδείξεων που συνδέουν το τριοξειδίο του αρσενικού με την ανθρώπινη καρκινογένεση προέρχεται από επιδημιολογικές μελέτες σε 12 εργοστάσια εκκαμίνευσης και/ή διύλισης χαλκού. Σε μερικά από τα εργοστάσια αυτά, ατμοί τριοξειδίου του αρσενικού επαγιδεύοντο και εσυμπυκνούνται για την μετέπειτα παραγωγή διαφόρων ενώσεων του αρσενικού, περιλαμβανομένου του καθαρού τριοξειδίου του αρσενικού [17]. Οι πρώτες ύλες που χρησιμοποιούνται στις εγκαταστάσεις αυτές ήσαν είτε μεταλλεύματα πλούσια σε χαλκό είτε προϊόντα συμπύκνωσης από εγκαταστάσεις όπου γίνετο απομόνωση άλλων, μη-σιδηρούχων μετάλλων. Τα κυριώτερα μεταλλεύματα χαλκού είναι μικτά θειούχα και, σε μικρότερη έκταση, αρσενικούχα. Μολονότι το κύριο μεταλλικό συστατικό είναι ο χαλκός, σημαντικές ποσότητες άλλων μετάλλων όπως ο μόλυβδος, ο υευδάργυρος, το νικέλιο, το κάδμιο, ο υδράργυρος, ο άργυρος και ο χρυσός μπορεί να είναι παρόντα, ανάλογα με την πρώτη ύλη. Κατά τη διάρκεια της πύρωσης τέτοιων μεταλλευμάτων, ενώσεις του αρσενικού (κατά κύριο λόγο τριοξειδίο του αρσενικού το οποίο εξαχνώνεται εύκολα) και αέριο διοξειδίο του θείου εκλύονται στο περιβάλλον γύρω από τις υψικαμίνους. Πολλές επίσης από τις ενώσεις αυτές αποβάλλονται στο περιβάλλον γύρω από τις εγκαταστάσεις μέσω των καπνοδόχων.

Σε πολλές μελέτες εργαζομένων σε εγκαταστάσεις εκκαμίνευσης και διύλισης χαλκού, αναφέρθηκε αυξημένη θνησιμότητα από καρκίνους του πνεύμονα (ICD 162-163) ή καρκίνους του αναπνευστικού (ICD 160-164), είτε συνολικά είτε σε υπο-ομάδες υψηλής έκθεσης. Έχουν επίσης διατυπωθεί υπομίες συσχέτισης με έκθεση σε τριοξειδίο του αρσενικού καρκίνων άλλων οργάνων, περιλαμβανομένων εκείνων του στομάχου, του εγκεφάλου και του λεμφοποιητικού συστήματος, αλλά μελέτες που ακολούθησαν δεν ενίσχυσαν τα αρχικά ευρήματα. Μερικές από τις παλαιότερες μελέτες συνογίζονται επιγραμματικά παρακάτω. Όπου ήταν δυνατό υπολογίστηκαν τα διαστήματα 95% αξιοπιστίας (confidence intervals, CI).

Διπλάσιος από τον αναμενόμενο κίνδυνος θνησιμότητας από καρκίνο του πνεύμονα μέχρι το 1976 βρέθηκε μεταξύ 2802 ανδρών που απασχολήθηκαν για ένα ή περισσότερα χρόνια στην περίοδο 1940-1964 σε ένα εργοστάσιο στην Tacoma, Washington, ΗΠΑ [προτυπωμένος λόγος θνησιμότητας - standardized mortality ratio (SMR) 195· 95% CI, 159-237· βασισμένο σε 100 περιστατικά]. Αναλύσεις της περιεκτικότητας σε αρσενικό εντοπισμένων δειγμάτων αέρα σε ορισμένα τμήματα στα οποία επιστεύετο ότι υπήρχε

υψηλή έκθεση και κάποιες (συνήδως άσχετες) αναλύσεις αρσενικού στα ούρα χρησιμοποιήθηκαν για να ορίσουν ένα δείκτη έκθεσης [18].

Πενταπλάσιος από τον αναμενόμενο κίνδυνος καρκίνου του αναπνευστικού συστήματος μεταξύ 1938 και 1977 βρέθηκε σε 1508 άνδρες που πρωτοαπασχολήθηκαν πριν το 1925 (SMR 477· 95% CI, 399-567, βασισμένο σε 130 περιστατικά) και οι οποίοι αποτελούν υποκατηγορία σε μία ομάδα 8045 εργαζομένων που απασχολήθηκαν για τουλάχιστον ένα χρόνο πριν το 1957 σε χυτήριο στην Anaconda, Montana, ΗΠΑ. Οι συγκεντρώσεις αρσενικού πριν το 1924, οπότε έγιναν κάποιες αλλαγές στις μεθόδους, ήταν πιθανώς πολύ υψηλότερες από ό,τι τα τελευταία χρόνια. Σ' αυτή την παλιά μελέτη, η έκθεση ταξινομήθηκε σαν υψηλή, μέση ή χαμηλή επί τη βάση μιας αυθαίρετα προσδιορισμένης κλίμακας από 1-10 [19, βλέπε επίσης 20].

Αυξημένος κίνδυνος θνησιμότητας από καρκίνο του πνεύμονα μεταξύ 1949 και 1980 παρατηρήθηκε επίσης μεταξύ 2288 εργαζομένων σε ένα χυτήριο χαλκού στην Utah, ΗΠΑ (SMR 120 σε σχέση με το σύνολο των ΗΠΑ· SMR 211 σε σχέση με την πολιτεία). Δεν αναφέρθηκε αυξημένος κίνδυνος μεταξύ 3790 εργαζομένων σε επτά άλλα διύλιστήρια χαλκού που επεξεργάζοντο μεταλλεύματα με σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις αρσενικού [21].

Τετραπλάσιος από τον αναμενόμενο κίνδυνος καρκίνου του πνεύμονα μέχρι το 1981 βρέθηκε σε μια υπο-ομάδα 1200 περίπου ανδρών που απασχολήθηκαν για πρώτη φορά πριν το 1940 και οι οποίοι επελέγησαν από ομάδα 3916 εργαζομένων που απασχολήθηκαν για τουλάχιστον τρεις μήνες σε ένα διύλιστήριο μη-σιδηρούχων μεταλλευμάτων στο Ronnskats, Σουηδία (SMR, 428· 95% CI, 332-544) [22,23]. Σε δείγματα αέρα και σκόνης που ελήφθησαν στα περισσότερα από τα 90 τμήματα του διύλιστηρίου αυτού αναλύθηκαν το αρσενικό και το διοξείδιο του θείου [19,23].

Ένας ακόμα μεγαλύτερος κίνδυνος καρκίνου του πνεύμονα (ICD 161) βρέθηκε για την περίοδο 1949-71 σε μια υπο-ομάδα 839 εργαζομένων που απασχολήθηκαν για τουλάχιστον ένα χρόνο στο τμήμα εκκαμίνευσης χαλκού ενός διύλιστηρίου στο Ooita, Ιαπωνία (SMR 1189, 95% CI· 796 - 1708, 29 περιστατικά). Δεν αναφέρθηκαν πληροφορίες ποσοτικού χαρακτήρα σχετικά με την έκθεση.

Δύο από τις εγκαταστάσεις που έχουν εξεταστεί υπήρξαν αντικείμενο εκτετα-

μένων μελετών κατά τις τελευταίες δύο δεκαετίες, καθώς αποκτήθηκαν αναλυτικά στοιχεία για τις συγκεντρώσεις αρσενικού στον αέρα διαφόρων τμημάτων. Σε μία τέτοια εγκατάσταση (Tacoma) μετρήθηκαν επίσης οι συγκεντρώσεις αρσενικού στα ούρα. Υπήρχαν επίσης κάποια στοιχεία για τις συγκεντρώσεις του διοξειδίου του θείου, πλην όμως ο μικρός αριθμός των δειγματοληψιών σε σχέση με τις τεράστιες διαστάσεις των κτιρίων όπου στεγάζονται τα διάφορα τμήματα επέβαλε να γίνουν πολλές αμφιλεγόμενες υποθέσεις.

Οι περιγραφές των μετρήσεων «αρσενικού στον αέρα» που έγιναν στην Anaconda διαφέρουν από μία δημοσίευση σε άλλη. Μία σχετικά πρόσφατη δημοσίευση [26] περιγράφει 826 μετρήσεις που έγιναν σε 66 σημεία μεταξύ 1943 και 1965, σε 17 από τα 35 τμήματα που κατονομάζονται στα ιστορικά απασχόλησης των υπό μελέτη ατόμων. Οι τρόποι με τους οποίους οι βασικές μετρήσεις χρησιμοποιήθηκαν για να υπολογιστούν οι συγκεντρώσεις τριοξειδίου του αρσενικού στο εργοστάσιο αυτό επίσης διαφέρουν, δίνοντας μέσες τιμές έκθεσης που κυμαίνονται από 20 έως 65 mg/m³ στις δέσεις εργασίας, με τη μεγαλύτερη έκθεση για το διάστημα 1943-1965 και λιγότερο από 10 mg/m³ σε άλλες δέσεις εργασίας. Δεν μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις σε παλιότερες περιόδους αλλά πιστεύεται ότι ήταν αρκετά υψηλότερες, ειδικά πριν το 1925. Οι μεγαλύτεροι κίνδυνοι καρκίνου του αναπνευστικού για το διάστημα 1938-77 βρέθηκαν μεταξύ 520 ατόμων που πρωτοαπασχολήθηκαν πριν το 1925 και που κάποτε εργάσθηκαν κάτω από συνθήκες «υψηλής» ή «μέσης» έκθεσης σε αρσενικό. Ένας εκ νέου υπολογισμός βασισμένος στα δεδομένα των αρχικών δημοσιεύσεων έδωσε SMR 800 (95% CI, 620-1016) [19,20,25].

Περαιτέρω ανάλυση αυτών των δεδομένων περιέλαβε την εξέταση πέντε μέτρων έκθεσης σε αρσενικό:

- (1) μέγιστη έκθεση η οποία είχε ποτέ συμβεί·
- (2) αθροιστική έκθεση, βασισμένη στον αριθμητικό μέσο όρο των συγκεντρώσεων·
- (3) αθροιστική έκθεση, βασισμένη στον γεωμετρικό μέσο όρο των συγκεντρώσεων·
- (4) μέση, χρονικά σταθμισμένη συγκέντρωση, βασισμένη στον αριθμητικό μέσο όρο των συγκεντρώσεων·
- (5) μέση, χρονικά σταθμισμένη συγκέντρωση, βασισμένη στον γεωμετρικό μέσο όρο των συγκεντρώσεων.

Οι αριθμητικοί και οι γεωμετρικοί μέσοι όροι των τιμών διαφέρουν σημαντι-

κά. Περαιτέρω αναλύσεις της σχέσης έκθεσης - ανταπόκρισης για την ομάδα των 1338 ατόμων που εργάσθηκαν για πρώτη φορά πριν το 1925 δείχνουν θετική συσχέτιση μεταξύ της ύπαρξης καρκίνου του αναπνευστικού στη περίοδο 1938-77 και καθενός από τα πέντε μέτρα έκθεσης. Όμοιες αναλύσεις για την ομάδα των 3236 ατόμων που εργάσθηκαν για πρώτη φορά στο διάστημα 1925-47 δείχνουν στατιστικά σημαντικό συσχετισμό μόνο με δύο από τα μέτρα μέσης έντασης της έκθεσης. Οι σχετικοί κίνδυνοι καρκίνου του αναπνευστικού στην υπο-ομάδα αυτή δεν εσυσχετίζονται με τη διάρκεια της απασχόλησης, και υπήρχε μια στατιστικά σημαντική αρνητική σχέση ($p < 0.05$) μεταξύ του κινδύνου καρκίνου του αναπνευστικού και της ηλικίας κατά την έναρξη της απασχόλησης. Η παρατήρηση αυτή είναι δύσκολο να ερμηνευθεί στο γενικό πλαίσιο των αποτελεσμάτων άλλων μελετών [26]. Ακόμα, μιά παλαιότερη πρόταση ότι υπάρχει ουδός έκθεσης [20] δεν υποστηρίζεται από την πιο πρόσφατη αυτή μελέτη [26].

Στη μελέτη της Tacoma, υπήρχαν μετρήσεις του «αρσενικού στον αέρα» από τμήματα με υψηλή έκθεση, από στιγμιαία και συνεχόμενα δείγματα που ελήφθησαν μεταξύ 1938 και 1971 και από συσκευές ατομικής παρακολούθησης που χρησιμοποιήθηκαν αργότερα. Μετρήσεις αρσενικού στα ούρα έγιναν για μερικούς εργαζομένους από κάθε τμήμα από το 1948. Προσωπίδες προστασίας από τη σκόνη χρησιμοποιήθηκαν από το 1940 και μετέπειτα. Με βάση τα δεδομένα αυτά, υπολογίσθηκαν οι μέσες ετήσιες συγκεντρώσεις «αρσενικού» στον αέρα σε 33 τμήματα από το 1938 έως το 1976, χρησιμοποιώντας παράγοντες μετατροπής και στάθμισης, ενώ έγινε και προέκταση των υπολογισμών όπου αυτό ήταν απαραίτητο. Οι υπολογισθείσες τιμές «αρσενικού στον αέρα» σε σχέση με εκείνες άλλων τμημάτων, και με συνυπολογισμό της χρήσης προσωπίδων σκόνης κατά την περίοδο 1940-1960, ήταν $1-3 \text{ mg/m}^3$ [18,27].

Ο SMR για καρκίνο του αναπνευστικού, βασισμένος σε 104 θανάτους μεταξύ 1941 και 1976, παρουσίασε σημαντική αύξηση με την αδροιστική έκθεση στο «αρσενικό στον αέρα» όπως αυτή υπολογίσθηκε επί τη βάση της σχέσης μεταξύ των συγκεντρώσεων αρσενικού στα ούρα και στον αέρα. Ένας εκ νέου υπολογισμός του πίνακα 2 της δημοσίευσης του 1987 [27] που συνοψίζει τα ευρήματά τους, δίνει SMR για καρκίνους του αναπνευστικού 156 (95% CI, 100-231), 205 (95% CI 127-313) και 287 (95% CI, 162-446) για αδροιστικές εκθέσεις <2 , 4-8 και $>20 \text{ mg/m}^3$ χέτη, αντίστοιχα. Οι πιο πρόσφατες αναλύσεις των ιδίων δεδομένων [27] δείχνουν ο κίνδυνος καρκίνου του πνεύμονα (100 θάνατοι) αυξάνετο με την μέση ένταση και τη διάρκεια της έκθεσης καθώς και την ηλικία κατά την αρχική έκθεση. Δεν φαίνεται,

όμως, ότι οι SMR ελαττώνοντο όσο αυξάνετο το χρονικό διάστημα από το τέλος της έκθεσης, κατ' αναλογία προς το κάπνισμα, όπως είχε προταθεί παλαιότερα [27,28].

Το ενδεχόμενο συγχυτικοί παράγοντες όπως η ταυτόχρονη έκθεση στο διοξείδιο του θείου και το κάπνισμα να επηρεάζουν τη συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης στο αρσενικό και καρκίνου του αναπνευστικού εξετάστηκε σε δύο μελέτες. Στην πρώτη, εξετάστηκε ομάδα 6078 εργαζομένων επιλεγμένων από οκτώ χυτήρια χαλκού που περιλαμβάνουν αυτά που περιγράφονται παραπάνω. Υπολογίστηκαν οι εκθέσεις σε αρσενικό, νικέλιο, κάδμιο, μόλυβδο, διοξείδιο του θείου και σκόνη και ελήφθησαν ιστορικά καπνίσματος. Στο χυτήριο στο οποίο η πρώτη ύλη περιείχε τα μέγιστα επίπεδα αρσενικού υπήρξε σημαντική θνησιμότητα από καρκίνο του πνεύμονα (SMR 120 σε σχέση με το σύνολο των ΗΠΑ· SMR 211, σε σχέση με την πολιτεία). Δεν μπορούσε, ωστόσο, να αποκλειστεί το ενδεχόμενο συνεργικής δράσης του αρσενικού, του διοξειδίου του θείου και του καπνίσματος [21]. Η δεύτερη εργασία αφορούσε μια μελέτη ελεγχόμενων περιστατικών για 228 περιστατικά θανάτου από καρκίνο του πνεύμονα άτομα που ανήκαν σε μία ομάδα που μελετήθηκε στο Ronnskars, Σουηδία (περιγράφηκε παραπάνω). Δεν αποδείχθηκε σημαντική επίδραση του διοξειδίου ή άλλων συστατικών του αέρα, όπως το νικέλιο ή το χρώμιο. Υπήρξε όμως κάποια ένδειξη συνεργικής δράσης μεταξύ της επαγγελματικής έκθεσης σε αρσενικό και του καπνίσματος σε σχέση με τη θνησιμότητα από καρκίνο του πνεύμονα. Οι συγγραφείς επισημαίνουν, όμως, ότι τα αποτελέσματα είναι δύσκολο να ερμηνευτούν εξ αιτίας της πολυπλοκότητας του περιβάλλοντος εργασίας στο χυτήριο [29].

Η αναλογική κατανομή διαφορετικών ιστολογικών τύπων καρκίνου του πνεύμονα σε εργάτες χυτηρίων που εκτέθηκαν σε τριοξείδιο του αρσενικού αποτελεί το αντικείμενο ενός αριθμού μελετών. Σε μία απ' αυτές υπήρχε στατιστικά σημαντική αύξηση της συχνότητας ενός χαμηλής διαφοροποίησης επιδερμοειδούς καρκίνου (μαλπιγιακού) και στατιστικά μη σημαντική αύξηση αδενοκαρκινωμάτων [30]. Σε κάποια άλλη υπήρχε στατιστικά σημαντική αύξηση αδενοκαρκινωμάτων [31]. Μία άλλη ερευνητική ομάδα δεν βρήκε αξιόλογη διαφορά στους ιστολογικούς τύπους καρκίνου του πνεύμονα μεταξύ εργαζομένων σε χυτήρια και μίας ομάδας μαρτύρων από καπνιστές [32], μολονότι οι καρκίνοι μεταξύ των εργαζομένων στα χυτήρια που δεν είχαν καπνίσει ποτέ είχαν όμοια ιστολογική κατανομή με εκείνη των καρκίνων των καπνιστών. Μελέτες εκτεθειμένων κοινοτήτων που βρίσκονται κοντά σε χυτήρια [33] και μεταλλωρύχων που εκτέθηκαν σε τριοξείδιο του αρσενικού [34] μόνο λίγα προσθέτουν στις προαναφερθείσες εργασίες - κλειδιά που αφο-

ρούν εργαζομένους σε χυτήρια χαλκού. Άλλες ομάδες εργαζομένων που εκτέθηκαν σε τριοξειδίο του αρσενικού επίσης εκτέθηκαν και σε άλλες ενώσεις του αρσενικού [βλέπε π.χ. 35] ή άλλες ουσίες όπως το νικέλιο [36], σε τέτοιο βαθμό ώστε δεν κατέστη δυνατόν να διαχωριστεί η επίδραση του τριοξειδίου του αρσενικού (βλέπε κεφάλαια για το αρσενικό ασβέστιο και τον αρσενικό μόλυβδο στον παρόντα τόμο).

Ένας αριθμός από φαρμακευτικά παρασκευάσματα γνωστά σαν «Ασιατικά» ή «μαύρα χάπια» φαίνεται ότι περιείχαν τριοξειδίο του αρσενικού [37,38]. Τουλάχιστον έξι ασθενείς με μαλπιγιακό καρκίνωμα και/ή βασικοκυτταρικό καρκίνωμα του δέρματος που περιγράφηκε σε μία εργασία [37] είχαν ιστορικό κατανάλωσης τέτοιων παρασκευασμάτων (και όχι άλλων ενώσεων του αρσενικού) για έξι μήνες μέχρι εννιά χρόνια, ξεκινώντας 20-33 χρόνια πριν από την εμφάνιση των κλινικών συμπτωμάτων των όγκων του δέρματος.

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Δεν βρέθηκαν κακοήδεις όγκοι σε μύες ή επίμυες μετά από χορήγηση τριοξειδίου του αρσενικού με εισπνοή ή από το στόμα. Σε μελέτες ενδοτραχειακής ενστάλαξης σε επίμυες και χάμστερ έχει παρατηρηθεί κάποια αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης όγκων του αναπνευστικού συστήματος.

Το τριοξειδίο του αρσενικού προκάλεσε βλάβες του DNA σε βακτήρια του ζυμομύκητα αλλά δεν προκάλεσε γονιδιακές μεταλλάξεις σε βακτήρια. Προκάλεσε χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα σε καλλιέργεια. Προκάλεσε χρωμοσωμικές βλάβες σε ηπατικά κύτταρα εμβρύων μετά από έκθεση με εισπνοή εγκύων επίμυων, αλλά δεν προκάλεσε χρωμοσωμικές βλάβες σε μύες *in vivo*.

Από μεγάλης κλίμακας επιδημιολογικές μελέτες σε εργαζόμενους σε χυτήρια μη σιδηρούχων μετάλλων συνάγεται ένας ισχυρός συσχετισμός μεταξύ της έκθεσης με εισπνοή σε τριοξειδίο του αρσενικού και του καρκίνου του πνεύμονα στον άνθρωπο. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η κατάποση τριοξειδίου του αρσενικού προκαλεί καρκίνο του δέρματος.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1980) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*. Vol. 23. *Some Metals And Metallic Compounds*. Lyon, pp. 39-141
- [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. 100-106
- [3] Glaser, U., Hochrainer, D., Oldiges, H. and Takenaka, S. (1986) Long-term inhalation studies with NiO and As₂O₃ aerosols in Wistar rats. In: Stern, R.M., Berlin, A., Fletcher, A.C. and Jarvisalo, J. eds, *Health Hazards and Biological Effects of Welding Fumes and Gases*. Amsterdam, New York and Oxford Excerpta Medica, pp. 325-328
- [4] Hueper, W.C. and Payne, W.W. (1962) Experimental studies in metal carcinogenesis. *Arch. Environ. Health*. **5**, 445-462
- [5] Ishinishi, N., Osato, K., Kodama, Y. and Kunitake, E. (1976) Skin effects and carcinogenicity of arsenic trioxide: a preliminary experimental study in rats. In: Nordberg, G.F. ed., *Effects and Dose-response Relationships of Toxic Metals*. Amsterdam, Oxford, New York, Elsevier, pp. 471-479
- [6] Ishinishi, N., Kodama, Y., Nobutomo, K. and Hisanaga, A. (1977) Preliminary experimental study on carcinogenicity of arsenic trioxide in rat lung. *Environ. Health Perspect.* **19**, 191-196
- [7] Ishinishi, N., Mizunoe, M., Inamasu, T. and Hisanaga, A. (1980) Experimental study of carcinogenicity of beryllium oxide and arsenic trioxide on the lung of rats by an intratracheal instillation. *Fukuoka Acta Med.* **71**, 19-26
- [8] Ishinishi, N., Yamamoto, A., Hisanaga, A. and Inamasu, K. (1983) Tumorigenicity of arsenic trioxide to the lung in Syrian golden hamsters by intermittent instillations. *Cancer Lett.* **21**, 141-147
- [9] Pershagen, G., Nordberg, G. and Bjorklund, N.E. (1984a) Experimental evidence on the pulmonary carcinogenicity of arsenic trioxide. *Arch. Toxicol.*, *Suppl. 7*, 403-404
- [10] Pershagen, G., Nordberg, G. and Bjorklund, N.E. (1984b) Carcinomas of the respiratory tract in hamsters given arsenic trioxide and/or benzo[a]pyrene by the pulmonary route. *Environ. Res.* **34**, 227-241
- [11] Tiedemann, G. and Einbrodt, H.J. (1982) Mutagenicity of inorganic arsenic compounds (Ger). *Wissensch. Umwelt*. **3**, 170-173
- [12] Kanematsu, N., Hara, M. and Kada, T. (1980) *Rec* assay and mutagenicity studies on metal compounds. *Mutat. Res.* **77**, 109-116
- [13] Fukinaga, M., Kurachi, Y. and Mizuguchi, Y. (1982) Action of some metal ions on

yeast chromosomes. *Chem. Pharmacol. Bull.*, **30**, 3017-3019

- [14] Nakamuro, K. and Sayato, Y. (1981) Comparative studies of chromosomal aberration induced by trivalent and pentavalent arsenic. *Mutat. Res.*, **88**, 73-80
- [15] Poma, K., Degraeve, N., Kirsch-Volders, M. and Susanne, C. (1981) Cytogenetic analysis of bone marrow cells and spermatogonia of male mice after *in vivo* treatment with arsenic. *Experientia*, **37**, 129-130
- [16] Nagymajtenyi, L., Selypes, A. and Berencsi, G. (1985) Chromosomal aberrations and fetotoxic effects of atmospheric arsenic exposure in mice. *J. Appl. Toxicol.*, **5**, 61-63
- [17] Holmqvist, I. (1951) Occupational arsenical dermatitis. A study among employees at a copper ore smelting work including investigations of skin reactions to contact with arsenic compounds. *Acta Dermato-venereol.*, **31**, (Suppl. 26), 1-214
- [18] Enterline, P.E. and Marsh, G.M. (1982) Cancer among workers exposed to arsenic and other substances in a copper smelter. *Amer. J. Epidemiol.*, **116**, 859-911
- [19] Lee-Feldstein, A. (1983) Arsenic and respiratory cancer in humans: follow-up of copper smelter employees in Montana. *J. Nat. Cancer Inst.*, **70**, 601-609
- [20] Welch, K., Higgins, I., Oh, M. and Burchfield, C. (1982) Arsenic exposure, smoking, and respiratory cancer in copper smelter workers. *Arch. Environ. Health*, **37**, 325-335
- [21] Enterline, P.E., Marsh, G.M., Esmen, N.A., Henderson, V.L., Callahan, C.M. and Paik, M. (1987) Some effects of cigarette smoking, arsenic, and SO₂ on mortality among US copper smelter workers. *J. Occup. Med.*, **29**, 831-838
- [22] Wall, S. (1980) Survival and mortality pattern among Swedish smelter workers. *Int. J. Epidemiol.*, **9**, 73-87
- [23] Jarup, L., Pershagen, G. and Wall, S. (1989) Cumulative arsenic exposure and lung cancer in smelter workers: a dose-response study. *Am. J. Ind. Med.*, **15**, 31-41
- [24] Tokudome, S. and Kuratsune, M. (1976). A cohort study on mortality from cancer and other causes among workers at a metal refinery. *Int. J. Cancer*, **17**, 310-317
- [25] Higgins, I., Welch, K. and Oh, M. (1985) Measurement of exposure to arsenic in the occupational setting. In: Anon. *Epidemiology and Health Risk Assessment*, Proceedings of a Symposium held May 14-16, 1985, Columbia, Maryland. Puv. Baltimore Maryland, Johns Hopkins University School of Hygiene and Public Health, pp. 129-138
- [26] Lee-Feldstein, A. (1989) A comparison of several measures of exposure to arsenic. Matched case-control study of copper smelter employees. *Am. J. Epidemiol.*, **129**, 112-124
- [27] Enterline, P.E., Henderson, V.L. and Marsh, G.M. (1987) Exposure to arsenic and respiratory cancer. A reanalysis. *Am. J. Epidemiol.*, **125**, 929-938

- [28] Mazumdar, S., Redmond, C.K., Enterline, P.E., Marsh, G.M., Costantino, J.P., Zhou, S.Y.J. and Patwardhan, R.N. (1989) Multistage modeling of lung cancer mortality among arsenic-exposed copper-smelter workers. *Risk Analysis*, **9**, 551-563
- [29] Pershagen, G., Wall, S., Taube, A. and Linnman, L. (1981) On the interaction between occupational arsenic exposure and smoking and its relationship to lung cancer. *Scand. J. Work Environ. Health*, **7**, 302-309
- [30] Newman, J.A., Archer, V.E., Saccomano, G., Kuschner, M., Auerbach, O., Grondahl, R.D. and Wilson, J.C. (1976) Histologic types of bronchogenic carcinoma among members of copper-mining and smelting communities. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **271**, 260-268
- [31] Wicks, M.J., Archer, V.E., Auerbach, O. and Kuschner, M. (1981) Arsenic exposure in a copper smelter as related to histological type of lung cancer. *Am. J. ind. Med.*, **2**, 25-31
- [32] Pershagen, G., Bergman, F., Klominck, J., Damber, L. and Wall, S. (1987) Histological types of lung cancer among smelter workers exposed to arsenic. *Br. J. ind. Med.*, **44**, 454-458
- [33] Blot, W.J. and Fraumeni, J.F. (1975) Arsenical air pollution and lung cancer. *Lancet*, **II**, 142-144
- [34] Osburn, H.S. (1969) Lung cancer in a mining district in Rhodesia. *South Af. med. J.*, **43**, 1307-1312
- [35] Ott, M.G., Holder, B.B. and Gordon, H.L. (1974) Respiratory cancer and occupational exposure to arsenicals. *Arch. Environ. Health*, **29**, 250-255
- [36] Doll, R. (Chairman) (1990) Report of the International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man. *Scand. J. Work Environ. Health*, **16**, 1-82
- [37] Neubauer, O. (1947) Arsenical cancer - a review. *Br. J. Cancer*, **1**, 192-244
- [38] Rosset, M. (1948) Arsenical keratosis associated with carcinomas of the internal organs. *Can. med. Assoc. J.*, **78**, 416-419

ΑΡΣΕΝΙΚΙΚΟ [V] ΑΣΒΕΣΤΙΟ

CAS No 7778-44-1

EINECS No 231-904-5

Εισαγωγικά σχόλια

Το αρσενικικό ασβέστιο (ορθοαρσενικικό ασβέστιο) είναι μια άμορφη, λευκή σκόνη, χαμηλής διαλυτότητας στο νερό (περίπου 130 mg/l). Στο παρελθόν χρησιμοποιήθηκε σαν εντομοκτόνο σε φυτείες βάμβακος ενώ σήμερα χρησιμοποιείται για την καταπολέμηση ζιζανίων και εντόμων του χώματος και σαν εντομοκτόνο σε καλλιέργειες φρούτων και λαχανικών. Η κύρια χρήση του είναι στην αμπελουργία, σαν πρόσδετο στο μίγμα Bordeaux (βλέπε Γενική Εισαγωγή).

Η κατάταξη του αρσενικικού ασβεστίου βρίσκεται υπό μελέτη από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων.

Το αρσενικό και οι ενώσεις του αρσενικού εξετάστηκαν από επιτροπές εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1980[1] και το 1987[2]. Το συμπέρασμα της ομάδας που συνεδρίασε το 1987 ήταν ότι υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του αρσενικού και των ενώσεων του αρσενικού στον άνθρωπο και περιορισμένη μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης των ουσιών αυτών σε πειραματόζωα. Η ομάδα εργασίας δεν είχε στη διάθεσή της επαρκή στοιχεία σχετικά με την ικανότητα καρκινογένεσης των οργανικών ενώσεων του αρσενικού σε πειραματόζωα. Κατά συνέπεια, η συνολική αξιολόγηση ήταν ότι το αρσενικό και οι ενώσεις του αρσενικού είναι καρκινογόνα για τον άνθρωπο (Ομάδα 1). Η αξιολόγηση αυτή ισχύει για την ομάδα σαν σύνολο και όχι απαραίτητα για όλες τις επιμέρους ουσίες που περιλαμβάνονται σ' αυτήν.

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Δεν έχει αναφερθεί πειραματική μελέτη στην οποία το αρσενικικό ασβέστιο χορηγήθηκε με εισπνοή με πρωτόκολλο κατάλληλο για τον έλεγχο της ικανότητας καρκινογένεσης.

Σε μία παλιά μελέτη, σε ομάδα 99 λευκών επιμύων (δεν αναφέρεται το στέλεχος) που αποτελείτο από ίσους περίπου αριθμούς αρσενικών και θηλυκών ζώων, χορηγήθηκε τροφή που περιείχε αρσενικό ασβέστιο ισοδύναμο προς 10 mg αρσενικού καθημερινά για μέχρι δύο χρόνια. Περίπου το 50% των ζώων επέζησε για περισσότερο από 12 μήνες. Δεν παρατηρήθηκε καρκίνος ούτε στα εκτεθέντα ζώα ούτε σε μια ομάδα μαρτύρων από 24 ζώα [3].

Σε τριάντα αρσενικά syrian golden χάμστερ (στέλεχος Kyndo, η απουσία ειδικών παθογόνων δεν διευκρινίζεται) χορηγήθηκαν 15 εβδομαδιαίες ενδοτραχειακές ενσταλάξεις αρσενικού ασβεστίου (0.25 mg αρσενικό/χορήγηση) και τα ζώα παρακολουθήθηκαν για όλη την υπόλοιπη ζωή τους. Αναπτύχθηκαν όγκοι του πνεύμονα σε 7/25 επιβιώσαντα ζώα (έξη καρκινώματα) και σε 1/21 μάρτυρες [4].

Σε μία ομάδα 47 αρσενικών syrian golden χάμστερ (το στέλεχος και η απουσία παθογόνων δεν διευκρινίζονται) χορηγήθηκαν 15 εβδομαδιαίες ενδοτραχειακές ενσταλάξεις αρσενικού ασβεστίου που περιείχαν περίπου 3 mg/kg βάρους αρσενικό και τα ζώα παρακολουθήθηκαν για όλη την υπόλοιπη ζωή τους. Αναπτύχθηκαν όγκοι του πνεύμονα σε 4/35 επιβιώσαντα ζώα και σε 0/26 μάρτυρες ($p < 0.05$) [5].

Σε 25 αρσενικούς επίμυες BDIX (η απουσία ειδικών παθογόνων δεν διευκρινίζεται) έγινε μία μοναδική ενδοτραχειακή ενστάλαξη φρέσκου μίγματος Bordeaux (βλέπε Γενική Εισαγωγή). Δέκα από τα 25 ζώα πέθαναν μία εβδομάδα μετά τη χορήγηση, 9/25 επιβιώσαντα ζώα ανέπτυξαν καρκινώματα του πνεύμονα ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στους μάρτυρες ήταν 0/25 [6]. Με δεδομένο ότι το μίγμα παρασκευάστηκε με ανάμιξη θειϊκού χαλκού και υδροξειδίου του ασβεστίου για να δημιουργηθεί ένα κολλοειδές εναιώρημα, ο ρόλος του αρσενικού ασβεστίου στην παρατηρηθείσα καρκινογένεση είναι αβέβαιος.

3. Πληροφορίες για μεταλλαζογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες.

Καμμία πληροφορία για τις μεταλλαζογόνες ή γονοτοξικές επιδράσεις του αρσενικού ασβεστίου δεν βρέθηκε στη βιβλιογραφία.

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο.

Εχουν μελετηθεί δύο τύποι επαγγελματικής απασχόλησης στις οποίες υπάρχει υψηλή έκθεση σε ενώσεις του αρσενικού, περιλαμβανομένου και του αρσενικού ασβεστίου: η παραγωγή εντομοκτόνων και η χρήση εντομοκτόνων στην αμπελουργία. Οι εργαζόμενοι στην παραγωγή εντομοκτόνων είχαν εκτεθεί ποικιλοτρόπως σε τριοξείδιο του αρσενικού, αρσενικό οξύ, αρσενικό ασβέστιο, αρσενικό μόλυβδο καθώς και άλλες ενώσεις αρσενικού-χρυσού και μη [7-9]. Οι εργάτες αμπελώνων είχαν εκτεθεί εποχιακά σε αρσενικό ασβέστιο και/ή μόλυβδο ή άλλες ενώσεις του αρσενικού όπως ο οξικο-αρσενικός χαλκός [10-12]. Τα συμπεράσματα των μελετών και από τις δύο ομάδες εργαζομένων συνομίζονται στο κεφάλαιο για τον αρσενικό μόλυβδο στον παρόντα τόμο (σελ. 39).

Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν έδωσε αναφορές σε περιστατικά ή επιδημιολογικές μελέτες καρκίνου σε ανθρώπους οι οποίοι είχαν εκτεθεί ειδικά σε αρσενικό ασβέστιο χωρίς ταυτόχρονη έκθεση σε άλλες ενώσεις του αρσενικού.

5. Επιστημονικά συμπεράσματα.

Δεν παρατηρήθηκε επαγωγή κακοήθων όγκων σε ένα πείραμα στο οποίο το αρσενικό ασβέστιο χορηγήθηκε από το στόμα σε επίμυες. Η ενδοτραχειακή ενστάλαξη αρσενικού ασβεστίου σε πειραματόζωα προκάλεσε όγκους του πνεύμονα.

Δεν υπάρχουν στοιχεία για τις μεταλλαξογόνες ή γονοτοξικές ιδιότητες του αρσενικού ασβεστίου.

Δεν υπάρχουν επαρκή επιδημιολογικά στοιχεία για καρκίνο σε ανθρώπους οι οποίοι με βεβαιότητα εκτέθηκαν σε αρσενικό ασβέστιο χωρίς ταυτόχρονη έκθεση και σε άλλες ενώσεις του αρσενικού. Υπάρχουν σημαντικά επιδημιολογικά στοιχεία που δείχνουν αυξημένη επίπτωση καρκίνου του δέρματος, του πνεύμονα και του ήπατος, ειδικά αιμαγγειοσαρκωμάτων, μετά από έκθεση σε αρσενικό ασβέστιο παρουσία άλλων ενώσεων του αρσενικού, π.χ. αρσενικών και αρσενικού μολύβδου, με κατάποση και/ή εισπνοή (βλέπε το κεφάλαιο για τον αρσενικό μόλυβδο στον παρόντα τόμο, σελ. 39).

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη.

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1980) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 23, *Some Metals And Metallic Compounds*, Lyon, pp. 39-101
- [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. 100-106
- [3] Fairhall, L.T. and Miller, J.W. (1941) A study of the relative toxicity of the molecular components of lead arsenate. *Public Health Rep. USA*, **56**, 1610-1625
- [4] Yamamoto, A., Hisanaga, A. and Ishinishi, N. (1987) Tumorigenicity of inorganic arsenic compounds following intratracheal instillations to the lungs of hamsters. *Int. J. Cancer*, **40**, 220-223
- [5] Pershagen, G. and Bjorklund, N.E. (1985) On the pulmonary tumorigenicity of arsenic trisulphide and calcium arsenate in hamsters. *Cancer Lett.*, **27**, 99-104
- [6] Ivankovic, S., Eisenbrand, G. and Preussmann, R. (1979) Lung carcinoma induction in BD rats after a single intratracheal instillation of an arsenic-containing pesticide mixture formerly used in vineyards. *Int. J. Cancer*, **24**, 786-788
- [7] Ott, M.G., Holder, B.B. and Gordon, H.L. (1974) Respiratory cancer and occupational exposure to arsenicals. *Arch. Environ. Health*, **29**, 250-255
- [8] Sobel, W., Bond, G.G., Baldwin, C.L. and Ducommun, D.J. (1988) An update of respiratory cancer and occupational exposure to arsenicals. *Am. J. Ind. Med.*, **13**, 263-270
- [9] Mabuchi, K., Lilienfeld, A.M. and Snell, L.M. (1980) Cancer and occupational exposure to arsenic: A study of pesticide workers. *Prev. Med.*, **9**, 51-77
- [10] Roth, F. (1957) The sequelae of chronic arsenic poisoning in Mosel vintners. *Ger. Med. Mon.*, **2**, 172-175
- [11] Koelsch, F. (1958) Die beruflichen Arsenschaden im Weinbau und in den gewerblichen Betrieben. *Arch. Gewerbepathol. Gewerbehyg.*, **16**, 405-438
- [12] Thiers, H., Colomb, D., Moulin, G. and Colin, L. (1967) Arsenical skin cancer in Beaujolais wine growers. *Ann. Dermatol. Syphiligr.*, **94**, 133-158. (EPA translation TR-79-0451)

ΑΡΣΕΝΙΚΙΚΟΣ (V) ΜΟΛΥΒΔΟΣ

CAS No 7784-40-9

EINECS No 232-064-2

1. Εισαγωγικά σχόλια

Ο αρσενικικός μόλυβδος (αρσενικικός δισθενής μόλυβδος, μονόξινος αρσενικικός μόλυβδος) είναι μιά λευκή, βαρειά, αδιάλυτη σκόνη. Ο εμπορικός αρσενικικός μόλυβδος συνήθως περιέχει περίπου 33% πεντοξείδιο του αρσενικού. Ο αρσενικικός μόλυβδος χρησιμοποιείται εκτεταμένα από τις αρχές του αιώνα σαν εντομοκτόνο, ιδιαίτερα για τις κάμπιες, τις σιταρόγειρες και τα φυλλομασπητικά έντομα της μηλιάς, του καπνού και του βαμβακιού καθώς και σε αμπελώνες. Έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σαν εντομοκτόνο σε καλλιέργειες καφέ, κακάο, καουτσούκ και γκρέππ - φρουτ. Στην αμπελοργία, συχνά επροστίθεται στο μίγμα Bordeaux (βλέπε Γενική Εισαγωγή). Έχει αντικατασταθεί κατά το πλείστον από τα οργανικά εντομοκτόνα που έκαναν την εμφάνισή τους περί τα τέλη της δεκαετίας του 1940.

Η κατάταξη του αρσενικικού μολύβδου βρίσκεται υπό μελέτη από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων.

Το αρσενικό και οι ενώσεις του αρσενικού εξετάστηκαν από επιτροπές εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC), το 1980 [1] και το 1987 [2]. Το συμπέρασμα της ομάδας που συνεδρίασε το 1987 ήταν ότι υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του αρσενικού και των ενώσεων του αρσενικού στον άνθρωπο, και περιορισμένη μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης των ουσιών αυτών σε πειραματόζωα. Η Ομάδα Εργασίας δεν είχε στη διάθεσή της επαρκή στοιχεία σχετικά με την ικανότητα καρκινογένεσης των οργανικών ενώσεων του αρσενικού σε πειραματόζωα. Κατά συνέπεια, η συνολική αξιολόγηση ήταν ότι το αρσενικό και οι ενώσεις του αρσενικού είναι καρκινογόνα για τον άνθρωπο (Ομάδα 1). Η αξιολόγηση αυτή ισχύει για την ομάδα σε σύνολο και όχι απαραίτητα για όλες τις επιμέρους ουσίες που περιλαμβάνονται σ' αυτήν.

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Δεν υπάρχουν πειραματικές μελέτες στις οποίες ο αρσενικός μόλυβδος χορηγήθηκε με εισπνοή με πρωτόκολλο κατάλληλο για τον έλεγχο της ικανότητας καρκινογένεσης.

Σε μία παλιά μελέτη, σε ομάδα 49 λευκών αρσενικών επίμυων (το στέλεχος και η απουσία ειδικών παθογόνων δεν διευκρινίζονται) χορηγήθηκε καθημερινά επί δύο χρόνια τροφή που περιείχε αρσενικό μόλυβδο ισοδύναμο προς 10 mg αρσενικού. Περίπου το 50% των ζώων επιβίωσε για περισσότερο από 12 μήνες. Κανένας όγκος δεν βρέθηκε στα εκτεθέντα ζώα ή σε 24 μάρτυρες [3].

Σε ογδόντα επίμυες Wistar ελεύθερους ειδικών παθογόνων (40 αρσενικούς, 40 θηλυκούς) χορηγήθηκε για 29 μήνες τροφή που περιείχε 463 ppm αρσενικό μόλυβδο. Σε μία άλλη ομάδα 48 ζώων (29 αρσενικών, 19 θηλυκών) χορηγήθηκε τροφή που περιείχε 1850 ppm της ουσίας. Σε μία τρίτη ομάδα 80 ζώων (40 αρσενικών, 40 θηλυκών) χορηγήθηκε αρσενικός μόλυβδος σε συγκέντρωση 463 ppm στην τροφή ενώ συγχρόνως χορηγήθηκε και Ν-νιτρωδοδιαιδυλαμίνη με στομαχικό καθετηριασμό σε δόση 5 μg ανά ζώο ανά ημέρα. Οι μητέρες των υπό δοκιμασία ζώων είχαν υποβληθεί στο ίδιο διαιτολόγιο κατά τη διάρκεια της γαλακτοφορίας. Η ομάδα των μαρτύρων αποτελείτο από 110 επίμυες (50 αρσενικούς και 60 θηλυκούς). Δεν παρατηρήθηκε αύξηση στη συνολική συχνότητα εμφάνισης όγκων σε καμμία ομάδα [4].

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Δεν υπάρχουν στοιχεία για τις μεταλλαξογόνες και γονοτοξικές ιδιότητες του αρσενικού μόλυβδου.

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Ο υεκασμός με αρσενικό μόλυβδο χρησιμοποιήθηκε εκτεταμένα στις Ηνωμένες Πολιτείες, σε περιβόλια με μηλιές και αχλαδιές κατά το πρώτο ήμισυ του αιώνα μας. Έχουν αναφερθεί δύο μελέτες εργατών σε περιβόλια οι οποίοι πιστεύεται ότι δεν είχαν εκτεθεί επαγγελματικά σε άλλες ενώσεις

του αρσενικού. Σε μία μελέτη που έγινε στο διάστημα 1938-39 στην Washington σε δείγμα 1231 κατοίκων μίας μη βιομηχανικής περιοχής με περιβόλια, δεν αναφέρθηκε καμμία τοξική επίδραση ή αρσενικισμός. Προσδιορίσθηκαν 3 ομάδες έκθεσης: οι εργάτες περιβολιών που παρασκεύαζαν τα διαλύματα, εκτέλεσαν τους γερασμούς με αρσενικό μόλυβδο το 1938 και εκτέθηκαν εποχιακά σε τυπικές συγκεντρώσεις στον αέρα 0.1-1.0 mg/m³ «αρσενικού» με σποραδικές μέγιστες συγκεντρώσεις έκθεσης μέχρι 10-25 mg/m³. Άλλα άτομα που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη είτε δεν είχαν εκτεθεί επαγγελματικά είτε αποτέλεσαν ομάδα ενδιάμεσης έκθεσης. Η παρακολούθηση από το 1939 μέχρι το 1969 1201 ατόμων έδειξε χαμηλή συνολική θνησιμότητα από καρκίνο (προτυπωμένος λόγος θνησιμότητας - standardized mortality ratio - SMR), 73, διάστημα 95% αξιοπιστίας - 95% confidence interval (CI), 56-92). Δεν παρατηρήθηκε αύξηση στους εργάτες περιβολιών (SMR 66, 95% CI, 45-92) ούτε και κανένας συσχετισμός με τη διάρκεια της έκθεσης. Ο καρκίνος του πνεύμονα δεν ήταν σημαντικά αυξημένος (δεν δόθηκαν συγκεκριμένα στοιχεία). Δεν παρουσιάσθηκαν στοιχεία για τις συνήθειες καπνίσματος και είναι ενδεχόμενο κάποια άτομα να έχουν ταξινομηθεί σε λάθος κατηγορία έκθεσης [5]. Οι χαμηλοί SMR για καρκίνο στη παραπάνω μελέτη φάνηκε πως δεν συμβαδίζουν με την κατά 30% αύξηση των θανάτων από καρκίνο του αναπνευστικού στο διάστημα 1950-79 που παρατηρήθηκε μεταξύ των εργατών περιβολιών γενικά στην πολιτεία της Washington. Σε μία πρόσφατη προσπάθεια να διευκρινισθεί το σημείο αυτό, οι εργάτες περιβολιών που πέθαναν στην Washington κατά το διάστημα 1968-1980 εντοπίσθηκαν από τα πιστοποιητικά θανάτου και μέσω συνεντεύξεων με συγγενείς και άλλους. Οι συνεντεύξεις εξασφάλισαν επίσης πληροφορίες για την έκθεση των ατόμων αυτών σε αρσενικό μόλυβδο (διάστημα της έκθεσης, μέγεθος των περιβολιών), για την έκθεσή τους (μετά το 1945) σε μη αρσενικούχα εντομοκτόνα και συνόμισαν τα ιστορικά καπνίσματος. Οι 155 εργάτες περιβολιών που πέθαναν από καρκίνο του αναπνευστικού, από τους οποίους το 97% ήσαν καπνιστές, είχαν υποστεί την ίδια έκθεση σε αρσενικό μόλυβδο με μία ομάδα 155 ταιριασμένων κατά ζεύγη εργατών περιβολιών που πέθαναν από άλλες αιτίες [6]. Το ενδεχόμενο υπερβολικής εξομοίωσης (overmatching) στη μελέτη αυτή δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

Άλλες επιδημιολογικές μελέτες εστιάσθηκαν σε εργάτες που είχαν απασχοληθεί στην παραγωγή και χρήση αρσενικούχων εντομοκτόνων, περιλαμβανομένου και του αρσενικού μολύβδου. Η παραγωγή ενός εργοστασίου εντομοκτόνων στις Ηνωμένες Πολιτείες κατά την περίοδο 1919-56 αποτελείτο κατά 59% από αρσενικό μόλυβδο, κατά 34% από αρσενικό ασβέστιο,

κατά 5% από οξικο-αρσενικικό χαλκό και κατά 2% από αρσενικικό μαγνήσιο. Η πρώτη ύλη ήταν το αρσενικικό οξύ που παρήγετο επί τόπου υπό μορφή λάσπης από τριοξείδιο του αρσενικού και νιτρικό οξύ σε ξεχωριστό κτίριο. Άλλα σημαντικά προϊόντα ήταν το κονιοποιημένο δείο και ο «ξηρός ασβέστης δείου» (dry lime sulphur). Υπολογίζεται ότι οι συγκεντρώσεις «αρσενικού» δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης. Περιορισμένες μετρήσεις στη ζώνη αναπνοής έδειξαν συγκεντρώσεις 0.18-19.0 mg/m³ «αρσενικού» στη διάρκεια της συσκευασίας το 1943 και 1.7-40.8 mg/m³ κοντά σε στεγνωτές κάδων το 1952 πριν από την απόσυρση του αρσενικικού μολύβδου. Σύμφωνα με τα περιορισμένα στοιχεία (1968-72), δεν υπήρχε μεγάλος αριθμός καπνιστών μεταξύ των εργαζομένων [7,8].

Στην ενημέρωση αυτών των μελετών που έγινε το 1988 εξετάστηκαν οι 611 εργαζόμενοι οι οποίοι απασχολήθηκαν για περισσότερο από ένα χρόνο μέχρι το 1940. Χωρίστηκαν σε τέσσερις κατηγορίες από την άπουη της έκθεσης: υψηλή, μέση, χαμηλή και μηδενική. Περισσότερο από το 80% των εργαζομένων κατατάχθηκε στην ομάδα 2 με βάση τη μέγιστη έκθεση (μέση σταθμισμένη έκθεση οκταώρου 3 mg/m³ «αρσενικό»). Παρατηρήθηκε αύξηση των καρκίνων του αναπνευστικού για το διάστημα 1940-1982 (SMR 225, 95% CI 156-312). Η έκθεση 37 ατόμων σε αμίαντο, οργανικές χρωστικές και βινυλοχλωρίδιο δεν συνεισέφερε στην αύξηση αυτή. Η αύξηση των καρκίνων του αναπνευστικού ήταν μεγαλύτερη κατά τα πρώτα 25 χρόνια από την παύση της έκθεσης (επαναυπολογισμένοι SMR 375· 95% CI, 194-655) από ό,τι μεταγενέστερα (επαναυπολογισμένοι SMR 187· 95% CI, 119-281). Δεν παρατηρήθηκε κανένας συσχετισμός με τη διάρκεια της έκθεσης: 21 από τα 35 περιστατικά θανάτου από καρκίνο του αναπνευστικού αφορούσαν άνδρες που είχαν εκτεθεί για λιγότερο από ένα χρόνο. Τα στοιχεία θεωρήθηκαν υπερβολικά ομοιογενή για να επιτρέψουν συσχετισμούς με τη συσσωρευτική ή την μέγιστη έκθεση. Οι SMR για καρκίνο του αναπνευστικού μειώθηκαν με την περίοδο που διέλευσε από την έκθεση από 358 (95% CI, 215-559) για άνδρες που πρωτοεκτέθηκαν πριν το 1930 σε 114 (95% CI, 49-225, επαναυπολογισμένα στοιχεία) για εκείνους που εκτέθηκαν από το 1940 και έπειτα. Η μείωση αυτή δεν μπορεί να εξηγηθεί με βάση την έκθεση σε «αρσενικό» [9].

Μιά μελέτη σε ένα δεύτερο εργοστάσιο παραγωγής εντομοκτόνων στην Baltimore, Maryland, ΗΠΑ αναφέρεται στη θνησιμότητα σε μία ομάδα 1050 ανδρών και 353 γυναικών που απασχολήθηκαν για τουλάχιστον ένα χρόνο κατά τη περίοδο 1946-1974. Κατά την περίοδο αυτή παρήγετο αρσενι-

κικό οξύ σε υγρή μορφή από τριοξείδιο του αρσενικού και νιτρικό οξύ και κατόπιν εχρησιμοποιείτο σαν πρώτη ύλη για την παραγωγή εντομοκτόνων σε ξεχωριστό κτίριο. Η μέγιστη ολική ετήσια παραγωγή υπερέβαινε τους 10000 τόννους το 1950 και παρέμεινε στους 3000 περίπου τόννους από τότε και έπειτα. Οι κύριες ενώσεις που παρήγοντο ήταν ο αρσενικικός μόλυβδος, το αρσενικό ασβέστιο, το τριοξείδιο του αρσενικού, το αρσενικόδες νάτριο (μετά το 1952) και μικρότερες ποσότητες αρσενικόδους γευδαργύρου και μαγνησίου και οξικοαρσενικού χαλκού. Πριν το 1946, παρήγοντο σε σημαντικές ποσότητες αρσενικούχες και άλλες ανόργανες ενώσεις, περιλαμβανομένου και του θειικού χαλκού. Μετά το 1956, στην παραγωγή κυριάρχησαν τα μη-αρσενικούχα οργανικά εντομοκτόνα. Πριν το 1952, «οι συνθήκες υγιεινής στις μονάδες αρσενικού ήταν κακές» και οι εργαζόμενοι «συχνά ανέπτυσαν κερατώσεις και άλλες τοξικές επιδράσεις του αρσενικού». Μετά το 1952, οι συνθήκες στις μονάδες αρσενικού καθώς και στις εγκαταστάσεις παραγωγής εντομοκτόνων βελτιώθηκαν σημαντικά. Δείγματα αέρα αναλύθηκαν μόνο μία φορά, το 1972, και η μέση χρονικά σταδμισμένη συγκέντρωση αρσενικού μολύβδου βρέθηκε 0.5 mg/m^3 «αρσενικό». Υπάρχουν υπόνοιες ότι κατά τη δεκαετία του 1950 η αντίστοιχη τιμή ήταν «τουλάχιστον διπλάσια». Πιστεύεται ότι πριν το 1952 η συγκέντρωση στο κτίριο παραγωγής αρσενικού ήταν τουλάχιστον 5 mg/m^3 . Για το διάστημα 1946-1977 διευκρινίσθηκε η κατάσταση της υγείας μόνο του 87% των 1050 ανδρών αλλά του 99.3% αυτών που είχαν εργασθεί για πέντε ή περισσότερα χρόνια. Η προσμέτρηση σαν «ζωντανών» των μη εντοπισθέντων ατόμων ελαττώνει τεχνητά τις τιμές των SMR. Ωστόσο ο SMR για καρκίνο του πνεύμονα σε άνδρες ήταν 168 (95% CI, 106-252) σε σύγκριση με τη θνησιμότητα στην πόλη της Baltimore και 265 (95% CI, 168-398) σε σύγκριση με τη θνησιμότητα σε εθνικό επίπεδο στις ΗΠΑ.

Υλικά γερασμού που περιείχαν 4.3-56% ενώσεις του αρσενικού σαν ισοδύναμα τριοξειδίου του αρσενικού χρησιμοποιήθηκαν σε αμπελώνες στη Γερμανία και την Αυστρία από το 1920 μέχρι την απαγόρευση της χρήσης τους με νόμο στη Γερμανία το 1942. Η χρήση τέτοιων υλικών ήταν πολύ διαδεδομένη, και υπάρχουν αναφορές δηλητηριάσεων από αρσενικό σε αρκετές οινοποιητικές περιοχές της Γερμανίας, της Αυστρίας και του Λουξεμβούργου (π.χ. στις περιοχές Mosel, Breisgan, Δούναβη, Aschau και Rhine Palatine) [11,12]. Τα περισσότερα δεδομένα υπάρχουν για την περιοχή του Mosel, μολονότι συχνά δεν υπάρχουν στοιχεία για τα είδη των χημικών ενώσεων που εχρησιμοποιούντο. Φαίνεται ότι παρασκευάσματα οξικοαρσενικού χαλκού (πράσινο της Silesia και πράσινο της Urania) και αρσενικού ασβεστίου εχρησιμοποιούντο συχνότερα, αν και υπήρχε επίσης χρήση

και άλλων ενώσεων του αρσενικού όπως ο αρσενικός μόλυβδος. Η έκθεση ήταν εποχιακή, για περίπου 30 ημέρες το χρόνο. Η καθημερινή έκθεση μέσω εισπνοής ήταν 3-30 mg ισοδυνάμων τριοξειδίου του αρσενικού. Οι εργαζόμενοι επίσης έπιναν μεγάλες ποσότητες ενός χαμηλού αλκοολικού βαθμού (3-4%) ποτού με ονομασία «haustrunk» που επαρασκευάζετο με ζύμωση των στεμφύλων μετά από προσθήκη νερού και ζάχαρης. Τα στέμφυλα παρέμεναν στο υγρό για μεγάλο χρονικό διάστημα, προσδίνοντας έτσι μια περιεκτικότητα 2-8.9 mg/l ισοδυνάμων τριοξειδίου του αρσενικού. Το είδος των ενώσεων του αρσενικού που υπήρχε μετά τη ζύμωση δεν διευκρινήθηκε, αλλά είναι πολύ πιθανό πως το μεγαλύτερο μέρος των αρσενικών θα είχε μετατραπεί σε αρσενικό. Υποθέτοντας ημερήσια κατανάλωση 2 l haustrunk για όλη τη διάρκεια του χρόνου, μπορεί να υπολογισθεί μία τυπική έκθεση σε 54 g ισοδυνάμων τριοξειδίου του αρσενικού σε χρονικό διάστημα 12 ετών, δηλαδή έξη γραμμάρια μέσω εισπνοής και 48 g από το haustrunk, μολονότι η κατανάλωση του κρασιού αυτού μπορεί να ήταν εποχιακή [13-15].

Η δηλητηρίαση από αρσενικό αμπελοκαλλιεργητών στην περιοχή του Mosel και του άνω Ρήνου είχε τεκμηριωθεί εκτεταμένα μέχρι τη δεκαετία του 1950. Τα συμπτώματα τοξίνωσης ήταν όμοια με τις τοξικές εκδηλώσεις που παρατηρούνται μετά από παρατεταμένη θεραπευτική χρήση του διαλύματος Fowler (αρσενικόδες κάλιο, βλέπε σελ. 57). Μέχρι τα τέλη της δεκαετίας του 1950, νεκρογίες που έγιναν σε 47 οινοποιούς (44 από την περιοχή του Mosel, 2 από τον Μέσο Ρήνο και 1 από τον Άνω Ρήνο) με χρόνια δηλητηρίαση από αρσενικό, έδειξαν 16 περιστατικά καρκίνου του πνεύμονα, 13 καρκίνου του δέρματος και έξη αιμαγγειοενδοθηλώματα (τα ιστοπαθολογικά ευρήματα ήταν συμβατά με ηπατικά αγγειοσάρκωμα σε υπόβαθρο κίρρωσης οφειλομένης σε αρσενικό). Συχνά παρατηρήθηκαν πολλαπλοί καρκίνοι [15].

Μία μεταγενέστερη σειρά νεκρογίων αφορούσε 163 οινοποιούς από την περιοχή του Mosel με χρόνια δηλητηρίαση από αρσενικό, που είχαν πεθάνει μεταξύ 1960 και 1977 σε μέση ηλικία 61 ετών. Μερικοί απ' αυτούς είχαν εργασθεί σαν αμπελοκαλλιεργητές για μόνο ένα ή δύο χρόνια πριν το 1943, μολονότι η μέση διάρκεια απασχόλησης ήταν 16 χρόνια. Η καθημερινή κατανάλωση haustrunk ήταν 0.7-3.0 l. Δερματικές ανωμαλίες που μπορούν να αποδοθούν σε δηλητηρίαση από αρσενικό ήσαν ακόμα εμφανείς, παρά το γεγονός ότι η έκθεση είχε σταματήσει στις αρχές της δεκαετίας του 1940. Υπήρχαν 74 περιστατικά (44%) μελάγχωσης, 155 περιστατικά (95%) διάχυτης υπερκεράτωσης και 125 περιστατικά (77%) κοκκώδους υπερκεράτωσης («ελληνές αρσενικού») ενώ 84 (52%) είχαν καρκίνους του δέρματος, ιδιαίτερα

στο κορμό και στα άκρα (20 μαλπιγιακούς, 10 βασικοκυτταρικούς) και 54 περιστατικά της νόσου του Bowen. Κακοήδεις όγκοι των εσωτερικών οργάνων αναφέρθηκαν σε 130 (80%) από τα 163 άτομα, περιλαμβανομένων 108 καρκίνων του πνεύμονα και δύο καρκίνων του στομάχου. Πέντε περιστατικά καρκίνου του ήπατος, δύο από τα οποία θεωρήθηκαν ότι είχαν προέλθει από προηγούμενη κίρρωση, ήταν διαφορετικά από τα αιμαγγειοενδοθηλιώματα που αναφέρθηκαν προηγουμένως [15]. Σε 35 (21%) περιπτώσεις, βρέθηκαν δύο ή περισσότερα άσχετα μεταξύ τους πρωτογενή καρκινώματα. Κακοήδεις όγκοι βρέθηκαν μετά από ανάλογη νεκροψία σε 23 (14%) από 163 εξοιμοιωμένους ως προς την ηλικία και το φύλο μάρτυρες. Αυτοί περιελάμβαναν 14 περιστατικά καρκίνου του πνεύμονα και καθόλου κακοήδεις όγκους του δέρματος ή του ήπατος [16].

Κάποια χρήση του αρσενικικού ασβεστίου και μολύβδου στην αμπελουργία υπήρξε στη Γαλλία μετά το 1930, με έξαρση για μία μικρή περίοδο μεταξύ 1939 και 1944. Μολονότι η έκθεση ήταν κατά κύριο λόγο με εισπνοή κατά την προετοιμασία και εκτέλεση των γεκασμών, η κατανάλωση ενός «δεύτερου κρασιού» ανάλογου με το Γερμανικό «*haustrunk*» αποτελούσε πρόσθετη πηγή έκθεσης [17,18]. Έχει αναφερθεί ότι εργαζόμενοι σε άλλες οινοποιητικές περιοχές της Γαλλίας (Languedoc, Touraine, Champagne, Bordelais) εκτέθηκαν κατά όμοιο τρόπο [19]. Μία μοναδική αναφορά από την Αλγερία μαρτυρεί για τη χρήση εκεί αρσενικικού μολύβδου και αρσενικικού ασβεστίου κατά τη διάρκεια μίας παρόμοιας περιόδου (1942-43) [20].

Επτά αμπελοκαλλιεργητές στις περιοχές Beaujolais και Bas-Maconnais παρουσίασαν πολλαπλούς καρκίνους του δέρματος διαφόρων τύπων μεταξύ 1958 και 1963 οι οποίοι περιγράφηκαν σε μία λεπτομερή κλινικοπαθολογική μελέτη. Οι καλλιεργητές αυτοί κατά τη περίοδο 1939-1943 είχαν παρασκευάσει και χρησιμοποιήσει διαλύματα εντομοκτόνων που περιείχαν αρσενικό μόλυβδο ή αρσενικό ασβέστιο και άλλες ουσίες, κυρίως θειϊκό χαλκό. Επιπλέον ένας είχε κάνει χρήση διαλύματος Fowler. Στα χρόνια που ακολούθησαν την έκθεση σε αρσενικούχα εντομοκτόνα εμφάνισαν συμπτώματα αρσενικισμού, κυρίως κερατοδερμία, αλλά επίσης και εκδηλώσεις όπως η μελάγχρωση και η περιφερική πολυνευρίτις [21].

Τόσο οι Γαλλικές όσο και οι Γερμανικές μελέτες έδειξαν ότι κλινικά συμπτώματα οξείας δηλητηρίασεως από αρσενικό εμφανίσθηκαν αμέσως μετά τα από την αρχική έκθεση ενώ καρκίνοι εμφανίσθηκαν 20 περίπου χρόνια αργότερα. Είναι ενδεχόμενο ότι η δραστική τοξική ουσία στο μολυσμένο με αρσενικό κρασί είναι τα αρσενικόδη, αφού οι αναγωγικές συνθήκες

που επικρατούν κατά τη ζύμωση μπορούν να μετατρέγουν τα αρσενικά σε αρσενικόδη. Επίσης, μολονότι τα αρσενικά είναι το εισπνεόμενο είδος κατά τους γερασμούς, ανάγονται στον οργανισμό σε αρσενικόδη.

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Δεν έχει αναφερθεί εμφάνιση κακοήθων όγκων σε μελέτες στις οποίες ο αρσενικός μόλυβδος χορηγήθηκε από το στόμα σε επίμυες.

Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη μεταλλαζογόνο ή γονοτοξική ικανότητα της ουσίας αυτής.

Δεν υπάρχουν επαρκή επιδημιολογικά στοιχεία για καρκινογένεση σε ανθρώπους που αδιαμφισβήτητα εκτέθηκαν σε αρσενικό μόλυβδο χωρίς ταυτόχρονη έκθεση σε άλλες ενώσεις του αρσενικού. Υπάρχουν ισχυρές επιδημιολογικές ενδείξεις αυξημένης συχνότητας καρκίνου του δέρματος, του πνεύμονα και του ήπατος (ειδικά για το τελευταίο, αιμαγγειοσαρκώματος) μετά από έκθεση μέσω κατάποσης και/ή εισπνοής σε αρσενικό μόλυβδο παρουσία άλλων ενώσεων του αρσενικού, π.χ. αρσενικών και αρσενικού ασβεστίου.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1980) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*. Vol. 23, *Some Metals And Metallic Compounds*, Lyon, pp. 39-141
- [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. 100-106
- [3] Fairhall, L.T. and Miller, J.W. (1941) A study of the relative toxicity of the molecular components of lead arsenate. *Public Health Rep., USA*, **56**, 1610-1625
- [4] Kroes, R., van Logten, M.J., Berkvens, J.M., de Vries, T. and van Esch, G.J. (1974) Study on the carcinogenicity of lead arsenate and sodium arsenate and on the possible synergistic effects of diethylnitrosamine. *Food Cosmet. Toxicol.*, **12**, 671-679
- [5] Nelson, W.C., Lykins, M.H., Mackey, J., Newill, V.A., Finklea, J.F. and Hammer,

- D.I. (1973) Mortality among orchard workers exposed to lead arsenate spray: A cohort study. *J. Chron. Dis.*, **26**, 105-118
- [6] Wicklund, K.G., Daling, J.R., Allard, J. and Weiss, N.S. (1988) Respiratory cancer among orchardists in Washington State, 1968 to 1980. *J. Occup. Med.*, **30**, 561-564
- [7] Ott, M.G., Holder, B.B. and Gordon, H.L. (1974) Respiratory cancer and occupational exposure to arsenicals. *Arch. Environ. Health*, **29**, 250-255
- [8] Ott, M.G. (1976) Discussion on epidemiology of arsenic. In: Carnow, B.W., ed., *Health Effects of Occupational Lead And Arsenic Exposure*, Washington DC. US Govt. Printing Office, pp. 313-343
- [9] Sobel, W., Bond, G.G., Baldwin, C.L. and Ducommun, D.J. (1988) An update of respiratory cancer and occupational exposure to arsenicals. *Am. J. Ind. Med.*, **13**, 263-270
- [10] Mabuchi, K., Lilienfeld, A.M. and Snell, L.M. (1980) Cancer and occupational exposure to arsenic: a study of pesticide workers. *Prev. Med.*, **9**, 51-77
- [11] Liebegott, G. (1952) Über die Beziehungen zwischen chronischer Arsenvergiftung und malignen Neubildungen. *Zentralbl. Arbeitsmed. Arbeitsschutz*, **2**, 15-16
- [12] Roth, F. (1957) The sequelae of chronic arsenic poisoning in Mosel vintners. *Ger. Med. Mon.*, **2**, 172-175
- [13] Roth, F. (1956) Über die chronische Arsenvergiftung der Moselwinzer unter besonderer Berücksichtigung des Arsenkrebses. *Z. Krebsforsch.*, **60**, 287-289
- [14] Koelsch, F. (1958) Die beruflichen Arsenschäden im Weinbau und in den gewerblichen Betrieben. *Arch. Gewerbepathol. Gewerbehyg.*, **16**, 405-438
- [15] Roth, F. (1958) Über den Bronchialkrebs arsengeschädigter Winzer. *Virchows Arch.*, **331**, 119-137
- [16] Luchtrath, H. (1983) The consequences of chronic arsenic poisoning among Mosel wine growers. Pathoanatomical investigations of post-mortem examinations performed between 1960 and 1977. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **105**, 173-182
- [17] Galy, P., Touraine, R., Brune, J., Roudier, P. and Gallois, P. (1963a) Le cancer pulmonaire d'origine arsenicale des vigneron du Beaujolais. *J. Fr. Med. Chir. Thorac.*, **17**, 303-311
- [18] Galy, P., Touraine, R., Brune, J., Gallois, P., Roudier, P., Loire, R., l'Heureux, P. and Wiesendanger, T. (1963b) Les cancers broncho-pulmonaires de l'intoxication arsenicale chronique chez les viticulteurs du Beaujolais. *Lyon Med.*, **210**, 735-744
- [19] Letarjet, M., Galy, P., Maret, A. and Gallois, P. (1964) Cancers bronchopulmonaires et intoxication arsenicale chez des vigneron du Beaujolais. *Mem. Acad. Chir.*, **90**, 384-390

- [20] Poirier, R., Favre, R., Kleisbauer, J.P., Ingenito, G., Paoli, J., Laval, P. and Serafino, X. (1973) Primary bronchial cancer in a vintner. Role of arsenates. *Nouv. Presse med.*, **2**, 91-92
- [21] Thiers, H., Colomb, D., Moulin, G. and Colin, L. (1967) Arsenical skin cancer in Beaujolais wine growers. *Ann. Dermatol. Syphiligr.*, **94**, 133-158 (EPA translation TR-79-0451)

ΑΡΣΕΝΙΚΙΚΟ [V] ΚΑΛΙΟ

CAS No 7784-41-0

EINECS No 232-065-8

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το αρσενικό κάλιο (δισόξινο αρσενικό κάλιο, άλας του Marquer) είναι μια άχρωμη, κρυσταλλική ένωση, διαλυτή στο νερό. Δεν έχει πλέον εμπορική σημασία, παρά μόνον εργαστηριακή χρήση, αλλά στο παρελθόν χρησιμοποιήθηκε σε χάρτινες ταινίες-μυγοπαγίδες και σε άλλα παρασκευάσματα εντομοκτόνων, για τη βαφή υφασμάτων και για τη συντήρηση δερμάτων.

Η κατάταξη του αρσενικού καλίου βρίσκεται υπό μελέτη από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων.

Το αρσενικό και οι ενώσεις του αρσενικού εξετάστηκαν από επιτροπές εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (international Agency for Research on Cancer - IARC) το 1980 [1] και το 1987 [2]. Το συμπέρασμα της ομάδας που συνεδρίασε το 1987 ήταν ότι υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του αρσενικού και των ενώσεων του αρσενικού στον άνθρωπο, και περιορισμένη μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης των ουσιών αυτών σε πειραματόζωα. Η Ομάδα Εργασίας δεν είχε στη διάθεσή της επαρκή στοιχεία σχετικά με την ικανότητα καρκινογένεσης των οργανικών ενώσεων του αρσενικού σε πειραματόζωα. Κατά συνέπεια, η συνολική αξιολόγηση ήταν ότι το αρσενικό και οι ενώσεις του αρσενικού είναι καρκινογόνα για τον άνθρωπο (Ομάδα 1). Η αξιολόγηση αυτή ισχύει για την ομάδα σαν σύνολο και όχι απαραίτητα για όλες τις επιμέρους ουσίες που περιλαμβάνονται σ' αυτήν.

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Δεν έχουν αναφερθεί πειραματικές μελέτες στις οποίες το αρσενικό κάλιο χορηγήθηκε με πρωτόκολλο κατάλληλο για τον έλεγχο της ικανότητας καρκινογένεσης.

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Δεν βρέθηκαν στη βιβλιογραφία στοιχεία για τις μεταλλαξογόνες ή γονοτοξικές επιδράσεις του αρσενικικού καλίου.

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Δεν βρέθηκαν αναφορές σχετικές με καρκινογένεση κατά την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας της ανθρωπίνης έκθεσης σε αρσενικό κάλιο.

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Δεν υπάρχουν στοιχεία για την ικανότητα πρόκλησης καρκίνου σε πειραματόζωα από το αρσενικό κάλιο.

Δεν υπάρχουν στοιχεία για την μεταλλαξογόνο ή τις γονοτοξικές ικανότητες του αρσενικικού καλίου.

Δεν υπάρχουν στοιχεία για να αξιολογηθεί η ικανότητα πρόκλησης καρκίνου στον άνθρωπο από το αρσενικό κάλιο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1980) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 23, *Some Metals And Metallic Compounds*, Lyon, pp. 39-141
- [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. 100-106

ΑΡΣΕΝΙΚΙΚΟ [V] ΝΑΤΡΙΟ

CAS No 7631-89-2

EINECS No 231-547-5

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το αρσενικό νάτριο είναι επίσης γνωστό σαν μετά νατρίου άλας του αρσενικού οξέος και ορθοαρσενικό νάτριο. Τόσο το βασικό όσο και το διβασικό μετά νατρίου άλας αναφέρονται συχνά σαν αρσενικό νάτριο. Εν τούτοις η εμπορικά διαθέσιμη μορφή είναι συνήθως το τριβασικό άλας. Για να αποφευχθεί σύγχυση ως προς το ποιά ένωση αναφέρεται σε κάθε περίπτωση, μερικοί συγγραφείς προτιμούν τον γενικό τύπο $H_3AsO_4 \cdot xNa$. Το αρσενικό νάτριο είναι ένα άχρωμο, κρυσταλλικό άλας, εύκολα διαλυτό στο νερό. Η κύρια χρήση του είναι στη παραγωγή συντηρητικών ζύλου. Έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σαν εντομοκτόνο κατά των μυρμηγκιών και σε λουτρά προβάτων, σαν πρόστυμμα σε εκτυπωτικές μελάνες, κυρίως για υφάσματα, σε μερικές μεθόδους βαφής, και για την παραγωγή άλλων αρσενικών ενώσεων.

Η κατάταξη του αρσενικού νατρίου βρίσκεται υπό μελέτη από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων.

Το αρσενικό και οι ενώσεις του αρσενικού εξετάστηκαν από επιτροπές εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research in Cancer - IARC) το 1980 [1] και το 1987 [2]. Το συμπέρασμα της ομάδας που συνεδρίασε το 1987 ήταν ότι υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του αρσενικού και των ενώσεων του αρσενικού στον άνθρωπο και περιορισμένη μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης των ουσιών αυτών σε πειραματόζωα. Η Ομάδα Εργασίας δεν είχε στη διάθεση της επαρκή στοιχεία σχετικά με την ικανότητα καρκινογένεσης των οργανικών ενώσεων του αρσενικού σε πειραματόζωα. Κατά συνέπεια, η συνολική αξιολόγηση ήταν ότι το αρσενικό και οι ενώσεις του αρσενικού είναι καρκινογόνα για τον άνθρωπο (Ομάδα 1). Η αξιολόγηση αυτή ισχύει για την ομάδα σαν σύνολο και όχι απαραίτητα για όλες τις επιμέρους ουσίες που περιλαμβάνονται σ' αυτήν.

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Δεν υπάρχουν μελέτες χορήγησης του αρσενικικού νατρίου με εισπνοή με πρωτόκολλο κατάλληλο για τον έλεγχο της ικανότητας καρκινογένεσης.

Σε ομάδες αποτελούμενες από 50 επίμυες Osborne - Mendel (25 αρσενικούς, 25 θηλυκούς· η απουσία ειδικών παθογόνων δεν διευκρινίζεται) χορηγήθηκε τροφή που περιείχε 31, 62, 125, 250 ή 400 ppm αρσενικό νάτριο για δύο χρόνια. Άλλα 50 ζώα διατηρήθηκαν σαν μάρτυρες με την ίδια τροφή χωρίς όμως αρσενικό νάτριο. Η εμφάνιση κακοήθων όγκων διαφόρων εντοπίσεων δεν ήταν διαφορετική στα εκτεθειμένα πειραματόζωα και τους μάρτυρες [3].

Σε 80 επίμυες Wistar ελεύθερους ειδικών παθογόνων (40 αρσενικούς, 40 θηλυκούς) χορηγήθηκε τροφή που περιείχε 416 ppm αρσενικό νάτριο επί 29 μήνες, ενώ σε μία άλλη ομάδα 80 επίμυων επίσης χορηγήθηκε με όμοιο τρόπο αρσενικό νάτριο (416 ppm) μαζί με N-νιτρωδοδιαιδυλαμίνη που χορηγήθηκε με στομαχικό καθετηριασμό σε δόση 5 μg ανά ζώο ανά ημέρα. Στις μύτερες όλων αυτών των ζώων είχε χορηγηθεί όμοια διατροφή κατά τη διάρκεια της γαλακτοφορίας. Μία ομάδα μαρτύρων αποτελείτο από 110 ζώα (50 αρσενικά, 60 θηλυκά). Καμμία αύξηση στη συνολική συχνότητα εμφάνισης κακοήθων όγκων δεν παρατηρήθηκε στα εκτεθέντα ζώα σε σύγκριση με τους μάρτυρες [4].

Ομάδες μυών swiss (η απουσία ειδικών παθογόνων δεν διευκρινίζεται) χρησιμοποιήθηκαν για να εξεταστεί η ικανότητα συνολικής πρόκλησης καρκίνου καθώς και η ικανότητα πρόκλησης έναρξης και προαγωγής της καρκινογένεσης από το αρσενικό νάτριο. Ο αριθμός ζώων σε κάθε ομάδα εκυμαίνεται από 50 έως 82, με άνισο αριθμό αρσενικών και θηλυκών ζώων σε μερικές περιπτώσεις. Το αρσενικό νάτριο χορηγήθηκε με επάλειψη στο δέρμα σαν διάλυμα 1.58% σε νερό που περιείχε 2.5% Tween 60, δύο φορές την εβδομάδα για χρονικό διάστημα μέχρι 60 εβδομάδων. Άλλες ομάδες έλαβαν αρσενικό νάτριο και είτε ταυτόχρονη επάλειψη στο δέρμα κροτονελαίου (προαγωγέα), είτε μία μοναδική εναπόθεση 7,12-διμεθυλο-βενζο[α]ανθρακενίου είτε δύο από το στόμα χορηγήσεις ουρεδάνης (παραγόντων έναρξης). Πολύ λίγοι κακοήθεις όγκοι του δέρματος ανιχνεύθηκαν στις διάφορες ομάδες και οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι όλες οι δοκιμασίες «απέτυχαν να αποδείξουν ικανότητα του αρσενικικού νατρίου για έναρξη ή προαγωγή της καρκινογένεσης» [5].

Σε 24 θηλυκούς μύες swiss ελεύθερους ειδικών παθογόνων χορηγήθηκαν 20 καθημερινές υποδόριες ενέσεις αρσενικού νατρίου σε δόση 0.5 mg/kg βάρους στη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Σε 41 αρσενικά και 56 θηλυκά ζώα από τους απογόνους χορηγήθηκαν 20 υποδόριες ενέσεις στην ίδια δόση αρσενικού νατρίου, ενώ σε 34 αρσενικά και 37 θηλυκά ζώα δεν έγινε καμιά επιπλέον χορήγηση. Μία ομάδα αρνητικών μαρτύρων αποτελείτο από 35 αρσενικά και 20 θηλυκά ζώα. Οι συχνότητες εμφάνισης λευχαιμίας ήταν 11/24 στα προγονικά ζώα και 7/34, 6/37, 17/41 και 24/56 στις ομάδες των απογόνων στις οποίες δεν έγινε (αρσενικά, θηλυκά) ή έγινε (αρσενικά, θηλυκά) χορήγηση, αντίστοιχα, ενώ ήταν 3/35 και 0/20 στους αρνητικούς μάρτυρες. Σε μία ομάδα 20 θηλυκών μυών χορηγήθηκαν 20 εβδομαδιαίες δόσεις 0.5 mg/kg αρσενικού νατρίου. Ένδεκα ζώα ανέπτυξαν λευχαιμία [6].

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες, τονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Το αρσενικό νάτριο δεν επηρέασε σημαντικά την ακρίβεια της σύνθεσης DNA *in vitro* [7]. Δεν ήταν μεταλλαξογόνο στη *Salmonella typhimurium* [8,9], ήταν αρνητικό στο SOS chromotest στην *Escherichia coli* [10] αλλά θετικό στη δοκιμασία *rec.* στον *Bacillus subtilis* [11,12]. Προκάλεσε αύξηση στη συχνότητα επιχιασμού στην *Drosophila melanogaster* [13,14].

Σε συστήματα δοκιμασίας βασισμένα σε καλλιέργειες κυττάρων θηλαστικών, το αρσενικό νάτριο προκάλεσε σύνδεση του DNA με πρωτεΐνες σε καρκινικά κύτταρα ασκίτη Ehrlich [15]. Δεν προκάλεσε μεταλλάξεις TFT σε κύτταρα λεμφώματος μυών [16,17] απουσία συστήματος μεταβολικής ενεργοποίησης S9. Όμως αναφέρθηκε ελαφρά θετική δράση μετά από μεταβολική ενεργοποίηση [17]. Ήταν επίσης ισχυρός επαγωγέας πολλαπλασιασμού του γονιδίου της αναγωγάσης του διϋδροφολικού σε κύτταρα μυός 3T6 [18]. Προκάλεσε αύξηση της συχνότητας ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων σε κύτταρα εμβρύου syrian χάμστερ [19], κύτταρα Don από chinese χάμστερ [20] και ανδρώπινα λεμφοκύτταρα [19] αλλά όχι σε μακροφάγα κύτταρα μυός [21]. Αναφέρθηκε ότι λεμφοκύτταρα από διαφορετικά άτομα παρουσίασαν μεγάλες διαφορές στη συχνότητα ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων μετά από *in vitro* επίδραση αρσενικού νατρίου [22]. Το αρσενικό νάτριο προκάλεσε χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε κύτταρα εμβρύου syrian χάμστερ [19], κύτταρα ωοθήκης από chinese χάμστερ [23], ανδρώπινα λεμφοκύτταρα και ινοβλάστες [19,24]. Δύο μελέτες σε ανδρώπινα λεμφοκύτταρα ήταν

αρνητικές [25,26]. Το αρσενικό νάτριο προκάλεσε μορφολογική εξαλλαγή κυττάρων εμβρύου *syrian* χάμστερ [27,28].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Δεν βρέθηκαν αναφορές σχετικές με καρκινογένεση κατά την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας της ανθρώπινης έκθεσης σε αρσενικό νάτριο.

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Δεν αναφέρθηκε δημιουργία κακοήθων όγκων σε επίμυες μετά από χορήγηση αρσενικού νατρίου από το στόμα ή με επάλειψη στο δέρμα. Αναφέρθηκαν λευχαιμίες μετά από υποδόρια χορήγηση αρσενικού νατρίου σε μύες.

Το αρσενικό νάτριο προκάλεσε βλάβες στο DNA, αλλά όχι μεταλλάξεις σε βακτήρια. Προκάλεσε αυξημένη συχνότητα επιχιασμού στην *Drosophila melanogaster*. Το αρσενικό νάτριο προκάλεσε ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων, χρωμοσωμικές ανωμαλίες, εξάλυψη και πολλαπλασιασμό γονιδίου σε κύτταρα δηλαστικών.

Δεν υπάρχουν επιδημιολογικά στοιχεία επαρκή για να αξιολογηθεί η ικανότητα καρκινογένεσης του αρσενικού νατρίου στον άνθρωπο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1980) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 23, *Some Metals And Metallic Compounds*, Lyon, pp. 39-141
- [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. 100-106
- [3] Byron, W.R., Bierbower, G.W., Brouwer, J.B. and Hansen, W.H. (1967) Pathologic changes in rats and dogs from two-year feeding of sodium arsenite or sodium arsenate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **10**, 132-147

- [4] Kroes, R., van Logten, M.J., Berkvens, J.M., de Vries, T. and van Esch, G.J. (1974) Study on the carcinogenicity of lead arsenate and sodium arsenate and on the possible synergistic effect of diethylnitrosamine. *Food Cosmet. Toxicol.*, **12**, 671-679
- [5] Baroni, C., van Esch, G.J. and Saffiotti, U. (1963) Carcinogenesis tests of two inorganic arsenicals. *Arch. Environ. Health*, **7**, 668-674
- [6] Osswald, H. and Goertler, K. (1971) Arsenic-induced leucoses in mice after diaplacental and postnatal application. *Verh. Dtsch Gesel. Pathol.*, **55**, 289-293
- [7] Tkeshelashvili, L.K., Shearman, C.W., Zakour, R.A., Koplitz, R.M. and Loeb, L.A. (1980) Effects of arsenic, selenium, and chromium on the fidelity of DNA synthesis. *Cancer Res.*, **40**, 2455-2460
- [8] Lofroth, G. and Ames, B.N. (1978) Mutagenicity of inorganic compounds in *Salmonella typhimurium*: arsenic, chromium and selenium. *Mutat. Res.*, **53**, 65-66
- [9] Marzin, D.R. and Phi, H.V. (1985) Study of the mutagenicity of metal derivatives with *Salmonella typhimurium* TA102. *Mutat. Res.*, **155**, 49-51
- [10] Olivier, Ph. and Marzin, D. (1987) Study of the genotoxic potential of 48 inorganic derivatives with the SOS chromotest. *Mutat. Res.*, **189**, 263-269
- [11] Nishioka, H. (1975) Mutagenic activities of metal compounds in bacteria. *Mutat. Res.*, **31**, 185-189
- [12] Kanematsu, N., Hara, M. and Kada, T. (1980) *Rec* assay and mutagenicity studies on metal compounds. *Mutat. Res.*, **77**, 109-116
- [13] Walker, G.W.R. and Bradley, A.M. (1969) Interacting effects of sodium monohydrogen arsenate and selenocystine on crossing over in *Drosophila melanogaster*. *Can. J. Genet. Cytol.*, **11**, 677-688
- [14] Ahmed, Z.U. and Walker, G.W.R. (1972) Studies on the effect of urethane, selenocystine and sodium monohydroge narsenate on crossing over in the X-chromosome of *Drosophila melanogaster*. *Can. J. Genet. Cytol.*, **14**, 719
- [15] Grunicke, H., Bock, K.W., Becher, H., Gang, V., Schnierda, J. and Puschendorf, B. (1973) Effect of alkylating antitumor agents on the binding of DNA to protein. *Cancer Res.*, **33**, 1084-1053
- [16] Amacher, D.E. and Paillet, S.C. (1980) Induction of trifluorothymidine-resistant mutants by metal ions in L5178Y/TK^{+/+} cells. *Mutat. Res.*, **78**, 279-288
- [17] Oberly, T.J., Piper, C.E. and McDonald, D.S. (1982) Mutagenicity of metal salts in the L5178Y mouse lymphoma assay. *J. Toxicol. Environ. Health*, **9**, 367-376
- [18] Lee, T.-C., Tanaka, N., Lamb, P.W., Gilmer, T.M. and Barrett, J.C. (1988) Induction of gene amplification by arsenic. *Science*, **241**, 79-81

- [19] 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
- [20] Ohno, H., Hanalka, F. and Yamada, M. (1982) Inducibility of sister-chromatid exchanges by heavy-metal ions. *Mutat. Res.*, 6104, 141-145
- [21] Andersen, O. (1983) Effects of coal combustion products and metal compounds on sister chromatid exchange (SCE) in a macrophagelike cell line. *Environ. Health Perspect.*, **47**, 239-253
- [22] Crossen, P.E. (1983) Arsenic and SCE in human lymphocytes. *Mutat. Res.*, **119**, 415-419
- [23] Wan, B., Christian, R.T. and Soukup, S.W. (1982) Studies of cytogenetic effects of sodium arsenicals on mammalian cells in vitro. *Environ. Mutagenesis*, **4**, 493-498
- [24] Nakamuro, K. and Sayato, Y. (1981) Comparative studies of chromosomal aberration induced by trivalent and pentavalent arsenic. *Mutat. Res.*, **88**, 73-80
- [25] Paton, G.R. and Allison, A.C. (1972) Chromosome damage in human cell cultures induced by metal salts. *Mutat. Res.*, **16**, 332-336
- [26] Nordenson, I., Sweins, A. and Beckman, L. (1981) Chromosome aberrations in cultured human lymphocytes exposed to trivalent and pentavalent arsenic. *Scand. J. Work Environ. Health*, **7**, 277-281
- [27] 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
- [28] Heck, J.D. and Costa, M. (1982) *In vitro* assessment of the toxicity of metal compounds. I. Mammalian cell transformation. *Biol. Trace Elem. Res.*, **4**, 71-82

ΑΡΣΕΝΙΚΩΔΕΣ [III] ΚΑΛΙΟ

CAS No 13464-35-2

EINECS No 236-680-2

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το αρσενικό κάλιο είχε κάποτε ευρεία εφαρμογή σαν θεραπευτικό μέσο σε ένα παρασκεύασμα γνωστό σαν διάλυμα Fowler. Το τελευταίο αναφερόταν στους φαρμακευτικούς κώδικες διαφόρων Ευρωπαϊκών χωρών και των ΗΠΑ σαν *liquor arsenicalis*, *liquor potassae arsenitis* και *liquore Kalii arsenicosi*. Τα παρασκευάσματα αυτά αποτελούντο από τριοξείδιο του αρσενικού διαλυμένο σε υδατικό διάλυμα υδροξειδίου του καλίου ή ανθρακικού ή διπτανθρακικού καλίου. Σε μερικές συνταγές γίνετο κατόπιν εξουδετέρωση με υδροχλωρικό οξύ. Μεταξύ άλλων συστατικών μπορεί να επεριλαμβάνοντο η αιθυλική αλκοόλη, το άρωμα λεβάντας και το χλωροφόρμιο. Η τελική συγκέντρωση εκφρασμένη σαν περιεκτικότητα σε τριοξείδιο του αρσενικού ήταν συνήθως 1% w/v και η δόση ήταν 0.12-0.5 ml. Το διάλυμα Fowler δεν έχει πλέον καμιά εμπορική σημασία αλλά οι τεκμηριωμένες τοξικολογικές συνέπειες της χρήσης του αποτελούν χρήσιμα στοιχεία σε σχέση με τις σημερινές ανησυχίες για την ικανότητα πρόκλησης καρκίνου από ενώσεις του αρσενικού.

Η κατάταξη του αρσενικού καλίου βρίσκεται υπό μελέτη από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων.

Το αρσενικό και οι ενώσεις του αρσενικού εξετάστηκαν από επιτροπές εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1980 [1] και το 1987 [2]. Το συμπέρασμα της ομάδας που συνεδρίασε το 1987 ήταν ότι υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του αρσενικού και των ενώσεων του αρσενικού στον άνθρωπο και περιορισμένη μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης των ουσιών αυτών σε πειραματόζωα. Η ομάδα εργασίας δεν είχε στη διάθεσή της επαρκή στοιχεία σχετικά με την ικανότητα καρκινογένεσης των οργανικών ενώσεων του αρσενικού σε πειραματόζωα. Κατά συνέπεια, η συνολική αξιολόγηση ήταν ότι το αρσενικό και οι ενώσεις του αρσενικού είναι καρκινογόνα για τον άνθρωπο (Ομάδα 1). Η αξιολόγηση αυτή ισχύει για την ομάδα σαν σύνολο και όχι απαραίτητα για όλες τις επιμέρους ουσίες που περιλαμβάνονται σ' αυτήν.

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Δεν υπάρχουν μελέτες στις οποίες το αρσενικόδες κάλιο χορηγήθηκε με εισπνοή με πρωτόκολλο κατάλληλο για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης.

Σε μία ομάδα 100 μυών (δεν αναφέρονται το φύλο και το στέλεχος) έγινε επάλειψη στη ραχιαία επιδερμίδα αλκοολικού διαλύματος αρσενικόδους καλίου δύο φορές την εβδομάδα επί 140 ημέρες. Η αρχική συγκέντρωση η οποία χρησιμοποιήθηκε ήταν 1.8% «οξειδίου του αρσενικού», αλλά επειδή αυτή προκάλεσε υψηλή θνησιμότητα ελαττώθηκε σε 0.12%. Βρέθηκε ένα μαλπιγιακό καρκίνωμα στο σημείο επάλειψης. Δεν χρησιμοποιήθηκε ομάδα μαρτύρων [3].

Αρνητικά αποτελέσματα αναφέρθηκαν σε μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν ομάδες 14 και 20 μυών με σκοπό να αξιολογηθεί η ικανότητα του αρσενικόδους καλίου να δρα σαν παράγων έναρξης ή προαγωγής καρκίνου του δέρματος σε συνδυασμό με κροτονέλαιο και 7,12-διμεθυλοβενζ[α]-ανδρακένιο [4,5].

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Σε καλλιέργειες ανθρώπινων λεμφοκυττάρων στις οποίες προστέθηκε αρσενικόδες κάλιο παρατηρήθηκαν χρωμοσωμικές ανακατατάξεις και ρήγματα [6].

Σε καλλιέργειες λεμφοκυττάρων από ασθενείς στους οποίους είχαν χορηγηθεί ενώσεις αρσενικού, πιθανώς διάλυμα Fowler, παρατηρήθηκαν αυξημένες συχνότητες χρωμοσωμικών ανωμαλιών και ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων [7,8].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Το διάλυμα Fowler χρησιμοποιήθηκε πολύ εκτεταμένα στο παρελθόν σαν από του στόματος φάρμακο για τη θεραπεία διαφόρων δερματικών διαταραχών, αλλεργιών, αιματολογικών διαταραχών και άλλων καταστάσεων. Υπάρχει μεγάλος αριθμός αναφορών σε μεμονωμένα περιστατικά καρκίνων του

δέρματος, ειδικότερα βασικοκυτταρικού καρκινώματος, ενδοεπιδερμικού καρκινώματος *in situ* (ασθένεια του Bowen) και μαλπιγιακού καρκινώματος (επιδερμοειδούς). Μιά ανασκόπηση του 1947 [9] ανέφερε 143 δημοσιευμένα περιστατικά ιατρογενούς καρκίνου από ενώσεις του αρσενικού, περιλαμβανομένων 56 στις οποίες η θεραπεία περιελάμβανε αποκλειστικά διάλυμα Fowler. Η διάρκεια της θεραπείας εκυμαίνετο μεταξύ έξη εβδομάδων και 36 χρόνων. Θεραπεία για λιγότερο από ένα χρόνο ήταν σπάνια. Η συνολική δόση που χορηγήθηκε πριν από την κλινική εκδήλωση καρκίνου του δέρματος υπολογίσθηκε μόνο για 15 περιστατικά και εκυμαίνετο μεταξύ 0.19 g και 121 g ισοδυνάμων τριοξειδίου του αρσενικού (κατά μέσον όρο περίπου 30 g). Η περίοδος μεταξύ της πρώτης θεραπευτικής χορήγησης του διαλύματος Fowler και της εμφάνισης του καρκίνου ήταν άγνωστη για περίπου τα μισά από τα 56 περιστατικά και εκυμαίνετο από 10 έως 60 χρόνια (κατά μέσον όρο περίπου 30 χρόνια) για τα υπόλοιπα. Σε μία μεταγενέστερη ανασκόπηση (1977), 16 επιπλέον περιστατικά καρκίνου του δέρματος που αποδίδονται στο αρσενικό ανακαλύφθηκαν στην πριν το 1940 βιβλιογραφία και για τα οποία το διάλυμα Fowler ήταν η μοναδική πηγή αρσενικού. Εικοσιτρία επιπλέον περιστατικά μετά το 1947 αποδόθηκαν επίσης σε θεραπεία με διάλυμα Fowler [10].

Δύο επιδημιολογικές μελέτες στηρίζουν την άποψη ότι υπάρχει σχέση μεταξύ της κατάποσης του διαλύματος Fowler και της μετέπειτα εμφάνισης καρκίνου του δέρματος. Στην πρώτη, εντοπίσθηκαν 262 ασθενείς μιάς δερματολογικής κλινικής στους οποίους είχε γίνει θεραπεία με διάλυμα Fowler σε αραιώση 1:1 με νερό (δηλαδή 0.5% w/v ισοδυνάμων τριοξειδίου του αρσενικού) 6-26 χρόνια πριν. Εικοσιένα από τα 262 περιστατικά είχαν καρκίνους του δέρματος, συνήθως μονήρη ή πολλαπλά βασικοκυτταρικά καρκινώματα. Βρέθηκε ένας ισχυρά θετικός συσχετισμός μεταξύ της παρουσίας καρκίνου του δέρματος και της συσσωρευτικής δόσης του διαλύματος Fowler που είχε χορηγηθεί στους 262 ασθενείς. Μεταγενέστερη ανάλυση των ιδίων δεδομένων έδειξε ότι ο συσχετισμός ήταν στατιστικά πολύ σημαντικός ($p < 0.01$) [11].

Η δεύτερη εργασία αφορά μία μελέτη ελεγχόμενων περιστατικών στην οποία εντοπίσθηκαν 419 ασθενείς με διάφορους τύπους καρκίνου του δέρματος και συγκρίθηκαν ως προς την προηγηθείσα έκθεσή τους σε αρσενικό με 200 περισσότερο ή λιγότερο εξομοιωμένους μάρτυρες χωρίς καρκίνο του δέρματος. Δεκαοκτώ (35%) από τους 52 ασθενείς με ασθένεια του Bowen είχαν θετικό ιστορικό έκθεσης σε «αρσενικό», κατά μέσον όρο 40-50 χρόνια πριν, σε σύγκριση με 64 (17%) ασθενείς με άλλους τύπους καρκίνου του

δέρματος και 28 (14%) μάρτυρες. Επιπρόσθετα, 31 (7.4%) ασθενείς και μόνο τρεις (1.5%) μάρτυρες είχαν ιστορικό «υψηλής» έκθεσης σε αρσενικό. Περαιτέρω ενδείξεις αυξημένου σχετικού κινδύνου καρκίνου που συνδέεται με την κατάποση αρσενικών καλίου μπορούν να βρεθούν αν η ανάλυση περιοριστεί στα βασικοκυτταρικά καρκινώματα του κορμού. Αυτή η μορφή κακοήθων όγκων παρατηρείται συχνά στις εκτεθειμένες περιοχές του δέρματος όπως το πρόσωπο. Κατά συνέπεια, η επιδημιολογία των κακοήθων όγκων του (μη εκτεθειμένου) κορμού επηρεάζεται λιγότερο από συγγενικούς παράγοντες όπως η ηλιακή και άλλες ακτινοβολίες. Έτσι λοιπόν, 25 (37%) από τους 67 ασθενείς με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα του κορμού είχαν θετικό ιστορικό έκθεσης σε «αρσενικό» (σε σύγκριση με μόνο 14% των μαρτύρων). Ενενηνταοκτώ (89%) από τα 110 άτομα με θετικό ιστορικό έκθεσης σε αρσενικό ανέφεραν ότι είχαν πάρει φάρμακα που περιείχαν αρσενικό, συνήθως με τη μορφή διαλύματος Fowler και, σπάνια, με τη μορφή χαπιών και ενέσεων, αλλά δεν είχαν εκτεθεί εξωγενώς σε ενώσεις του αρσενικού. Οι περισσότεροι από τους υπόλοιπους 12 που είχαν εκτεθεί ήταν οινοποιοί [12].

Αναφορές μεμονωμένων περιστατικών καρκίνων άλλων εντοπίσεων μετά από κατάποση διαλύματος Fowler περιλαμβάνουν σπάνιους τύπους καρκίνου όπως επτά περιστατικά ηπατικού αγγειοσαρκώματος στα οποία το διάλυμα Fowler ήταν το μοναδικό αρσενικό φάρμακο που είχε χορηγηθεί (μολονότι σε μία τουλάχιστον από τις περιπτώσεις αυτές μπορεί να είχε υπάρξει επαγγελματική έκθεση σε ενώσεις του αρσενικού [13]). Ένα περιστατικό καρκινώματος του ρινοφάρυγγα περιγράφηκε σε ασθενή στον οποίον είχε χορηγηθεί διάλυμα Fowler σε δόση ικανή να προκαλέσει τυπική κεράτωση αρσενικού [14]. Τέσσερις από έξη ασθενείς με αλλοιώσεις του δέρματος οφειλόμενες στο αρσενικό, οι οποίοι επίσης εμφάνισαν καρκίνο του πνεύμονα, είχαν ιστορικό προηγούμενης θεραπείας με διάλυμα Fowler και καμιάς άλλης γνωστής έκθεσης σε αρσενικό. Μόνον ένας από τους τέσσερις ήταν μη καπνιστής για ολόκληρη τη ζωή του [15]. Άλλες αναφορές σε καρκίνο του πνεύμονα γενικά δεν περιλαμβάνουν πληροφορίες για τις συνήθειες καπνίσματος και άλλους σχετικούς παράγοντες.

Σε δύο επιδημιολογικές μελέτες, μελετήθηκαν οι καρκίνοι των εσωτερικών οργάνων που εμφανίσθηκαν μετά από χορήγηση διαλύματος Fowler. Σε μία μελέτη, εξετάσθηκε η θνησιμότητα μέχρι και το 1979 σε 478 ασθενείς στους οποίους είχε γίνει θεραπεία (κυρίως για δερματικές ανωμαλίες) με διάλυμα Fowler για περιόδους μέχρι 12 χρόνια (μέσος όρος εννιά μήνες) κατά το διάστημα 1945-69. Η διάμεση δόση που χορηγήθηκε ισοδυναμούσε

με 448 mg αρσενικού. Η παρουσία δερματικών αλλοιώσεων οφειλομένων σε αρσενικό δεν αποτέλεσε κριτήριο για την επιλογή των ατόμων για την μελέτη. Δεν βρέθηκε ένδειξη αύξησης των καρκίνων γενικά ή των καρκίνων του αναπνευστικού ειδικότερα [προτυπωμένος λόγος θνησιμότητας - standardized mortality ratio (SMR) - 110· το διάστημα 95% αξιοπιστίας - 95% confidence interval (CI) - υπολογίζεται σε 95-197]. Μιά τάση αύξησης του SMR για καρκίνους του αναπνευστικού με αυξανόμενη δόση που παρατηρήθηκε εβασίζετο μόνο σε 11 θανάτους και θα μπορούσε να είναι τυχαία. Γενικά, η συχνότητα των καρκίνων δεν παρουσίασε συσχέτισμό με τη δόση ή τη διάρκεια της θεραπείας, με εξαίρεση το γεγονός ότι 282 ασθενείς που είχαν πάρει δόσεις μικρότερες από 500 mg εμφάνισαν σημαντικά λιγώτερους θανάτους από καρκίνο (SMR, 55· το 95% CI υπολογίζεται σε 26-101) από 236 ασθενείς που είχαν πάρει μεγαλύτερες δόσεις (ο SMR υπολογίζεται σε 137· 95% CI, 88-204). Βρέθηκαν δερματικές ενδείξεις αρσενικισμού σε 69 (49%) από 142 ασθενείς που εξετάσθηκαν στο διάστημα 1969-70· το 11% είχε καρκίνο του δέρματος. Οι ασθενείς με ενδείξεις αρσενικισμού είχαν πάρει υψηλότερες διάρκειες δόσεις (672 mg) από εκείνους χωρίς τέτοιες ενδείξεις (448 mg) ($p = 0.001$) και ήσαν κατά μέσον όρο επτά χρόνια μεγαλύτεροι. Και οι επτά θάνατοι από καρκίνο των εσωτερικών οργάνων που ακολούθησαν μεταξύ 142 περιστατικών συνέβησαν μεταξύ των 69 ατόμων με δερματικές ενδείξεις αρσενικισμού στη περίοδο 1969-70 [16].

Μιά προγενέστερη μελέτη περιελάμβανε 389 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία σε μία δερματολογική κλινική με διάφορα φάρμακα που περιείχαν αρσενικό, περιλαμβανομένων του διαλύματος Fowler και του αλλυλαρσονικού οξέος. Παρατηρήθηκαν δεκαέξι θάνατοι από καρκίνους των εσωτερικών οργάνων μετά από θεραπεία με διάλυμα Fowler, ενώ ανεμούντο 13,6, δίνοντας έτσι SMR 118 (95% CI, 67-191). Η θνησιμότητα από καρκίνους των εσωτερικών οργάνων σαν σύνολο (41 θάνατοι) δεν ευσχετίζεται με την υπολογισθείσα δόση «αρσενικού». Δεν αναφέρθηκαν αντίστοιχα στοιχεία για άτομα που πήραν μόνο διάλυμα Fowler [17].

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την αξιολόγηση της ικανότητας πρόκλησης καρκίνου σε πειραματόζωα από το αρσενικόδες κάλιο.

Το αρσενικόδες κάλιο προκάλεσε χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα σε καλλιέργεια. Σε ασθενείς στους οποίους είχε χορηγηθεί

διάλυμα Fowler παρατηρήθηκαν αυξημένες συχνότητες χρωμοσωμικών ρηγάτων και ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων.

Υπάρχει στενός συσχετισμός μεταξύ της από το στόμα κατανάλωσης αρσενικών κώδους καλίου και της μετέπειτα εμφάνισης καρκίνων του δέρματος διαφόρων ιστολογικών τύπων, κατά κύριο λόγο ενδο-επιδερμικών, βασικοκυτταρικών και μαλπιγιακών καρκινωμάτων. Μετά από χορήγηση αρσενικού κώδους καλίου έχει αναφερθεί εμφάνιση σπάνιου τύπου καρκίνων, ιδίως του ηπατικού αγγειοσαρκώματος, αλλά ο συσχετισμός αυτός δεν μπορεί να αξιολογηθεί. Δεν έχει αποδειχθεί ότι οι καρκίνοι των εσωτερικών οργάνων είναι πιο συχνό στην υπο-ομάδα των ασθενών με δερματικές ανωμαλίες οφειλόμενες στο αρσενικό.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1980) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 23, *Some Metals And Metallic Compounds*, Lyon, pp. 39-141
- [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. 100-106
- [3] Leitch, A. and Kennaway, E.L. (1922) Experimental production of cancer by arsenic. *Br. Med. J.*, **II**, 1107-1108
- [4] Salaman, M.H. and Roe, F.J.C. (1956) Further tests for tumour-initiating activity. N,N-Di-(2-chloroethyl)-p-aminophenylbutyric acid (CB1348) as an initiator of skin tumour formation in the mouse. *Br. J. Cancer*, **10**, 363-378
- [5] Boutwell, R.K. (1963) A carcinogenicity evaluation of potassium arsenite and arsanilic acid. *Agric. Food Chem.*, **11**, 381-385
- [6] Oppenheim, J.J. and Fishbein, W.N. (1965) Induction of chromosome breaks in cultured normal human leukocytes by potassium arsenite, hydroxyurea and related compounds. *Cancer Res.*, **25**, 980-985
- [7] Nordenson, I., Salmonsson, S., Brun, E. and Beckman, G. (1979) Chromosome aberrations in psoriatic patients treated with arsenic. *Hum. Genet.*, **48**, 1-6
- [8] Burgdorf, W., Kurvink, K. and Cervenka, J. (1977) Elevated sister chromatid exchange

- rate in lymphocytes of subjects treated with arsenic. *Hum. Genet.*, **36**, 69-72
- [9] Neubauer, O. (1974) Arsenical cancer: a review. *Br. J. Cancer*, **1**, 192-251
- [10] Schmahl, D., Thomas, C. and Auer, R. (1977) Examples of iatrogenic carcinogenesis in the field of internal medicine and its marginal area: arsenic. In: Schmahl, D., Thomas, C. and Auer, R. *Iatrogenic Carcinogenesis*. Berlin, Springer, pp. 4-23
- [11] Fierz, U. (1965) Catamnestic study of the secondary effects of therapy with inorganic arsenic for skin diseases. (German with English abstract). *Dermatologica*, **131**, 41-58
- [12] Fritsch, P., Schellander, F. and Konrad, K. (1971) Arsen und Epitheliome der Haut. *Wien. klin. Wochenschr.*, **83**, 7-11
- [13] Falk, H., Caldwell, G.G., Ishak, K.G., Thomas, L.B. and Popper, H. (1981) Arsenic-related hepatic angiosarcoma. *Am. J. Ind. Med.*, **2**, 43-50
- [14] Prystowsky, S.D., Effenbein, G.J. and Lamberg, S.I. (1978) Nasopharyngeal carcinoma associated with long-term arsenic ingestion. *Arch. Dermatol.*, **114**, 602-603
- [15] Robson, A.O. and Jelliffe, A.M. (1963) Medicinal arsenic poisoning and lung cancer. *Br. Med. J.*, **II**, 207-209
- [16] Cuzick, J., Evans, S., Gilman, M. and Price Evans, D.A. (1982) Medicinal arsenic and internal malignancies. *Br. J. Cancer*, **45**, 904-911
- [17] Reymann, F., Moller, R. and Nielsen, A. (1978) Relationship between arsenic intake and internal malignant neoplasms. *Arch. Dermatol.*, **114**, 378-381

ΑΡΣΕΝΙΚΩΔΕΣ [III] ΝΑΤΡΙΟ

CAS No 7784-46-5

EINECS No 232-070-5

1. Εισαγωγικά Σχόλια

Το αρσενικό νάτριο (μετα-αρσενικό νάτριο) είναι μια λευκή, υγροσκοπική σκόνη, πολύ διαλυτή στο νερό. Χρησιμοποιήθηκε παλαιότερα σαν ζιζανιοκτόνο καθώς και σαν εντομοκτόνο σε λουτρά απολύμανσης προβάτων. Η σημερινή κύρια χρήση του είναι στην καταπολέμηση ασθενειών στην αμπελουργία. Η βιοχημεία των αρσενικών περιγράφεται στην Γενική Εισαγωγή.

Η κατάταξη του αρσενικού νατρίου βρίσκεται υπό μελέτη από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων.

Το αρσενικό και οι ενώσεις του αρσενικού εξετάστηκαν από επιτροπές εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1980 [1] και το 1987 [2]. Το συμπέρασμα της ομάδας που συνεδρίασε το 1987 ήταν ότι υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του αρσενικού και των ενώσεων του αρσενικού στον άνθρωπο και περιορισμένη μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης των ουσιών αυτών σε πειραματόζωα. Η ομάδα εργασίας δεν είχε στη διάθεσή της επαρκή στοιχεία σχετικά με την ικανότητα καρκινογένεσης των οργανικών ενώσεων του αρσενικού σε πειραματόζωα. Κατά συνέπεια, η συνολική αξιολόγηση ήταν ότι το αρσενικό και οι ενώσεις του αρσενικού είναι καρκινογόνα για τον άνθρωπο (Ομάδα 1). Η αξιολόγηση αυτή ισχύει για την ομάδα σαν σύνολο και όχι απαραίτητα για όλες τις επιμέρους ουσίες που περιλαμβάνονται σ' αυτήν.

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Εξήντα δηλυκοί μύες (δεν διευκρινίζονται το φύλο ή η απουσία ειδικών παθογόνων) εκτέθηκαν σε aerosol που περιείχε 1% υδατικό διάλυμα αρσενικού νατρίου για 20-40 λεπτά την ημέρα, πέντε ημέρες την εβδομάδα, για 55 εβδομάδες. Η δόση αυτή αντιστοιχεί σε περίπου 1.5% της γνωστής

LD50 για το εισπνεόμενο αρσενικό σε μύες. Εξήντα μύες χρησιμοποιήθηκαν σαν μάρτυρες. Δεν βρέθηκε καμιά ένδειξη πνευμονικών νεοπλασμάτων, αλλά τα στοιχεία που υπάρχουν είναι πολύ περιορισμένα και δεν επιτρέπουν την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων [3].

Σε ομάδες 50 επίμυων Osborne-Mendel (25 αρσενικών, 25 θηλυκών) χορηγήθηκε τροφή που περιείχε αρσενικό σε επίπεδα 16, 31, 62, 125 ή 250 ppm για 2 χρόνια. Ο αριθμός των κακοήθως όγκων σε όλες τις ομάδες ήταν όμοιος με εκείνο των 50 μαρτύρων [4].

Διάφορες μελέτες στις οποίες αρσενικό χορηγήθηκε από το στόμα σε επίμυες και μύες σε πολύ χαμηλές δόσεις (5 ppm) για όλη τους τη ζωή έδωσε αρνητικά αποτελέσματα [5-7].

Σε μία μελέτη, όπου χρησιμοποιήθηκε η Ν-νιτρωδοδιαιδυλαμίνη σαν παράγων έναρξης, το αρσενικό είχε επίδραση προαγωγέα κακοήθων όγκων του νεφρού [8].

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Το αρσενικό προκάλεσε την έκφραση των πρωτεϊνών stress (τόσο των πρωτεϊνών του δερμικού σοκ όσο και εκείνων που επάγονται από τη παρουσία βαρέων μετάλλων) και ανέστειλε τη πρωτεολυτική πορεία που εξαρτάται από την *ubiquitin* [9-12]. Δεν αποδείχθηκε μεταλλαξογόνο σε δοκιμασίες σε *Salmonella typhimurium* [13,14], *Escherichia coli P2* [15], ήταν αρνητικό στο SOS chromotest σε *Escherichia coli* [16] αλλά έδωσε θετική απόκριση στη δοκιμασία *rec* στον *Bacillus subtilis* [17]. Προκάλεσε γονιδιακές μεταλλάξεις στη θέση *ilv* στον *Saccharomyces cerevisiae* αλλά ήταν σχεδόν αδρανές ως προς την επαγωγή γονιδιακών μετατροπών στη θέση *trp* [18, 19]. Ήταν αρνητικό σε σύστημα δοκιμασίας μεταλλαξογένεσης του χρώματος ματιών σε σωματικά κύτταρα της *Drosophila melanogaster* [20].

Σε συστήματα δοκιμασίας βασισμένα σε καλλιέργειες κυττάρων θηλαστικών, το αρσενικό δεν προκάλεσε σχηματισμό σταυροδεσμών στο DNA αλλά προκάλεσε οριακή επαγωγή μονόκλωνων ρηγμάτων στο DNA κυττάρων 10T1/2 μυός [21]. Προκάλεσε ακόμα ομοιοπολική σύνδεση DNA και πρωτεϊνών σε κύτταρα ασκίτη Ehrlich [22]. Το αρσενικό προ-

κάλεσε ισχυρή επαγωγή πολλαπλασιασμού του γονιδίου της αναγωγής του διϋδροφολικού σε κύτταρα μυός 3T6 [23]. Δεν προκάλεσε μεταλλάξεις στα γονίδια HGPRT και ATPase κυττάρων V79 από chinese χάμστερ [15], αλλά είχε ελαφρά μεταλλαξογόνο επίδραση στο γονίδιο tk των κυττάρων μυός L5179Y [24], αύξησε τη συχνότητα ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων σε έναν αριθμό κυτταρικών σειρών [25-27] και σε καλλιέργειες ανθρώπινων λεμφοκυττάρων [25, 28, 29] και προκάλεσε μικρή αύξηση του αριθμού ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων σε μακροφάγα κύτταρα μυός P388D1 [28]. Προκάλεσε χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε εμβρυικά κύτταρα από syrian χάμστερ [25], κύτταρα ωοθήκης από chinese χάμστερ [30], ανθρώπινα λεμφοκύτταρα [25, 29, 30] και ινοβλάστες από ανθρώπινο δέρμα [31]. Το αρσενικό νάτριο αύξησε τη συχνότητα μετασχηματισμού από *simian virus SA7* εμβρυικών κυττάρων syrian χάμστερ [32].

Σε *in vivo* δοκιμασίες στις οποίες το αρσενικό νάτριο χορηγήθηκε ενδοπεριτοναϊκά σε μύες προκλήθηκε γραμμικά δοσοεξαρτώμενη αύξηση της συχνότητας μικροπυρήνων σε κύτταρα μυελού των οστών, χωρίς όμως αύξηση των συχνοτήτων των επικρατών θνησιγόνων μεταλλάξεων ή των ανωμαλιών του σπέρματος [33].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1940 και παλαιότερα, το αρσενικό νάτριο χρησιμοποιείτο σαν ενδιάμεσο στην παραγωγή λουτρών απολύμανσης προβάτων στο Ηνωμένο Βασίλειο. Ανθρακικό νάτριο και αρσενικό οξύ επροσπίθεντο σε νερό και εθερμαίνοντο, ή τριοξείδιο του αρσενικού και καυστική σόδα αλέθοντο μαζί, για να σχηματίσουν αρσενικό νάτριο. Αυτό με τη σειρά του αναμειγνύετο με άλλα συστατικά και όλα μαζί εθερμαίνοντο μέχρι το σχηματισμό μιας σκληρής πάστας. Ακολουθούσε σύνθλιψη, ξήρανση και σχηματισμός λεπτής σκόνης, κοσκίνισμα, ανάμιξη με άλλα συστατικά και συσκευασία. Στα στοιχεία από μία μελέτη εργαζομένων σε εργοστάσιο παραγωγής υλικών για λουτρά απολύμανσης προβάτων στην Αγγλία δεν περιλαμβάνονται λεπτομέρειες για τα «άλλα συστατικά», αλλά πιστεύεται ότι αυτά περιελάμβαναν δείο και κρεσυλικό οξύ (*cresylic acid*) ή σαπούνη. Στην περίοδο 1945-46 πραγματοποιήθηκε δειγματοληψία για να βρεθεί η ολική περιεκτικότητα σε αρσενικό (δεν κατονομάζονται συγκεκριμένες ενώσεις) των αιωρούμενων σωματιδίων στην ατμόσφαιρα διαφόρων τμημάτων του εργοστασίου. Τα αποτελέσματα από 30 δείγματα, κυρίως αντιστοιχούντα στο ύψος του στόματος, έδειξαν διάμεσες συγκεντρώσεις

«αρσενικού» 0.25, 0.70, 0.37 και 0.07 mg/m³ για τους εργαζόμενους στο στεγνωτήριο, τον μύλο, τα κόσκινα και την συσκευασία, αντίστοιχα. Κλινικές παρατηρήσεις το 1946 έδειξαν εκτεταμένη μελάγχρωση και άλλες δερματικές αλλοιώσεις σε εργάτες του εργοστασίου που είχαν εκτεθεί σε αρσενικό [34, 35]. Οι αιτίες θανάτου στη περίοδο 1910-43 σε 75 πρώην εργαζόμενους συγκρίθηκαν με εκείνες 1216 άλλων χειρωνακτικών εργατών από την ίδια περιοχή. Ο καρκίνος ήταν η αιτία για μεγαλύτερο ποσοστό (22 θάνατοι, 29.3%) των 75 θανάτων μεταξύ των πρώην εργαζομένων από ότι μεταξύ των 1216 μαρτύρων (175 θάνατοι, ποσοστό 12,9%). Αυτή η διαφορά στην αναλογισμένη θνησιμότητα ήταν σχετικά σταθερή, ανεξάρτητα από την ηλικία και τις χρονικές περιόδους έκθεσης. Η αυξημένη συχνότητα καρκίνου εντοπίσθηκε μεταξύ των εργαζομένων που είχαν εκτεθεί σε σκόνη (εργαζομένους με χημικά, μηχανικούς και συσκευαστές) και όχι των εργαζομένων σε άλλες ασχολίες. Η κατά ιστού ανάλυση έδειξε αύξηση στην αναλογία των καρκίνων του πνεύμονα (ένας καρκίνος των βρόγχων, τρεις άλλου τύπου καρκίνοι του πνεύμονα) και καρκίνων του δέρματος (τρεις θάνατοι) μεταξύ 41 εργαζομένων με χημικά [36].

Από ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν βρέθηκαν μελέτες καρκινογένεσης στις οποίες υπήρξε ανθρωπίνη έκθεση σε αρσενικόδες νάτριο απουσία ταυτόχρονης έκθεσης σε άλλες, ταυτοποιήσιμες ενώσεις του αρσενικού. Το αρσενικόδες νάτριο ήταν μία από διάφορες ενώσεις του αρσενικού που παρήχθησαν σε εργοστάσιο παραγωγής αρσενικούχων εντομοκτόνων [37] στο οποίο γίνεται αναφορά στο κεφάλαιο για τον αρσενικό μόλυβδο στο παρόντα τόμο (σελ. 39).

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Δεν παρατηρήθηκε πρόκληση κακοήθων όγκων μετά από χορήγηση αρσενικόδους νατρίου με εισπνοή ή από το στόμα στον περιορισμένο αριθμό μελετών με πειραματόζωα που έχει αναφερθεί. Σε μία μελέτη αναφέρεται η ικανότητα του αρσενικόδους νατρίου να δρα σαν παράγων προαγωγής όγκων του νεφρού μετά από χορήγηση από το στόμα σε επίμυες στους οποίους είχε χορηγηθεί δισουλφονιτροδοαμίνη σαν παράγων έναρξης.

Το αρσενικόδες νάτριο δεν ήταν μεταλλαξογόνο σε βακτήρια, αλλά προκάλεσε μεταλλάξεις σε ζύμη καθώς και ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων, χρωμοσωμικές ανωμαλίες, μετασχηματισμό και πολλαπλασιασμό γονιδίου σε κύτταρα θηλαστικών. *In vivo* προκάλεσε χρωμοσωμικές βλάβες σε μύες.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η έκθεση σε αρσενικάδες νάτριο συνδέεται με την επαγωγή καρκίνου του πνεύμονα και του δέρματος στον άνθρωπο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Βιβλιογραφία

- [1] IARC (1980) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 23, *Some Metals And Metallic Compounds*, Lyon, pp. 39-41
- [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. 100-106
- [3] Berteau, P.E., Flom, J.O., Dimmick, R.L. and Boyd, A.R. (1978) Long-term study of potential carcinogenicity of inorganic arsenic aerosols to mice (Abstract). *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **45**, 323
- [4] Byron, W.R., Bierbower, G.W., Brouwer, J.B. and Hansen, W.H. (1967) Pathologic changes in rats and dogs from two-year feeding of sodium arsenite or sodium arsenate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **10**, 132-147
- [5] Kanisawa, M. and Schroeder, H.A. (1969) Long-term studies on the effect of trace elements on spontaneous tumors in mice and rats. *Cancer Res.*, **29**, 892-895
- [6] Shirachi, D.Y., Johansen, M.G., McGowan, J.P. and Tu, S.H. (1983) Tumorigenic effect of sodium arsenite in rat kidney. *Proc. West. Pharmacol. Soc.*, **26**, 413-415
- [7] Schrauzer, G.N. and Ishmael, D. (1974) Effects of selenium and of arsenic to the genesis of spontaneous mammary tumors in inbred C3H mice. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, **4**, 441-447
- [8] Schrauzer, G.N., White, D.A. and Schneider, C.J. (1976) Inhibition of the genesis of spontaneous mammary tumors in C3H mice: Effects of selenium and selenium-antagonistic elements and their possible role in human breast cancer. *Bioinorg. Chem.*, **6**, 265-270
- [9] Lee, T., Ko, J. and Jan, K.Y. (1989) Differential cytotoxicity of sodium arsenite in human fibroblasts and Chinese hamster ovary cells. *Toxicology*, **56**, 289-299
- [10] Taketani, S., Kohno, H., Yoshinaga, T. and Tokunaga, R. (1989) The human 32-kDa stress protein induced by exposure to arsenite and cadmium ions in heme oxygenase. *FEBS Lett.*, **245**, 173-176

- [11] Klemperer, N.S. and Pickart, C.M. (1989) Arsenite inhibits two steps in the ubiquitin-dependent proteolytic pathway. *J. Biol. Chem.*, **264**, 19245-19252
- [12] Chin, K., Tanaka, S., Darlington, G., Pastan, I. and Gottesman, M.M. (1990) Heat shock and arsenite increase expression of the multidrug resistance (MDR1) gene in human renal carcinoma cells. *J. Biol. Chem.*, **265**, 221-226
- [13] Lofroth, G. and Ames, B.N. (1978) Mutagenicity of inorganic compounds in *Salmonella typhimurium*: arsenic, chromium and selenium. *Mutat. Res.*, **53**, 65-66
- [14] Marzin, D.R. and Phi, H.V. (1985) Study of the mutagenicity of metal derivatives with *Salmonella typhimurium* TA102. *Mutat. Res.*, **155**, 49-51
- [15] Rossman, T.G., Stone, D., Molina, M. and Troll, W. (1980) Absence of arsenite mutagenicity in *E. coli* and Chinese hamster cells. *Environ. Mutagenesis*, **2**, 371-379
- [16] Olivier, P. and Marzin, D. (1987) Study of the genotoxic potential of 48 inorganic derivatives with the SOS chromotest. *Mutat. Res.*, **189**, 263-269
- [17] Nishioka, H. (1975) Mutagenic activities of metal compounds in bacteria. *Mutat. Res.*, **31**, 185-189
- [18] Singh, I. (1983) Induction of reverse mutation and mitotic gene conversion by some metal compounds in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat. Res.*, **117**, 149-152
- [19] Kharab, P. and Singh, I. (1985) Genotoxic effects of potassium dichromate, sodium arsenite, cobalt chloride and lead nitrate in diploid yeast. *Mutat. Res.*, **155**, 117-120
- [20] Rasmuson, A. (1985) Mutagenic effects of some water-soluble metal compounds in a somatic eye-color test system in *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.*, **157**, 157-162
- [21] Fornace, A.J. and Little, J.B. (1979) DNA-protein cross-linking by chemical carcinogens in mammalian cells. *Cancer Res.*, **39**, 704-710
- [22] Grunicke, H., Bock, K.W., Becher, H., Gang, V., Shnierda, J. and Puschendorf, B. (1973) Effect of alkylating antitumor agents on the binding of DNA to protein. *Cancer Res.*, **33**, 1048-1053
- [23] Lee, T.-C., Tanaka, N., Lamb, P.W., Gilmer, T.M. and Barrett, J.C. (1988) Induction of gene amplification by arsenic. *Science*, **241**, 79-81
- [24] Oberly, T.J., Piper, C.E. and McDonald, D.S. (1982) Mutagenicity of metal salts in the L5178Y mouse lymphoma assay. *J. Toxicol. Environ. Health*, **9**, 367-376
- [25] 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

- [26] Lee, T.-C., Huang, R.Y. and Jan, K.Y. (1985) Sodium arsenite enhances the cytotoxicity, clastogenicity, and 6-thioguanine mutagenicity of ultraviolet light in Chinese hamster ovary cells. *Mutat. Res.*, **148**, 83-89
- [27] Ohno, H., Hanaoka, F. and Yamada, M. (1982) Inducibility of sister-chromatid exchanges by heavy-metal ions. *Mutat. Res.*, **104**, 141-145
- [28] Andersen, O. (1983) Effects of coal combustion products and metal compounds on sister chromatid exchange (SCE) in a macrophage-like cell line. *Environ. Health Perspect.*, **47**, 239-253
- [29] Nordenson, I., Sweins, A. and Beckman, L. (1981) Chromosome aberrations in cultured human lymphocytes exposed to trivalent and pentavalent arsenic. *Scand. J. Work Environ. Health*, **7**, 277-281
- [30] Wan, B., Christian, R.T. and Soukup, H.F. (1982) Studies of cytogenetic effects of sodium arsenicals on mammalian cells *in vitro*. *Environ. Mutagenesis*, **4**, 493-498
- [31] Nakamuro, K. and Sayato, Y. (1981) Comparative studies of chromosomal aberration induced by trivalent and pentavalent arsenic. *Mutat. Res.*, **88**, 73-80
- [32] 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
- [33] Deknudt, Gh., Léonard, A., Arany, J., Jenar-Du Buisson, G. and Delavignette, E. (1986) *In vivo* studies in male mice on the mutagenic effects of inorganic arsenic. *Mutagenesis*, **1**, 33-34
- [34] Perry, K., Bowler, R.G., Buckell, H.M., Druett, H.A. and Schiling, R.S.F. (1947) Studies in the incidence of cancer in a factory handling inorganic compounds of arsenic. II. Clinical and environmental investigations. *Br. J. Ind. Med.*, **5**, 6-15
- [35] Buchanan, W.D. (1962) *Toxicity of arsenic compounds*, London, Elsevier
- [36] Hill, A.B. and Fanning, E.L. (1947) Studies in the incidence of cancer in a factory handling inorganic compounds of arsenic. I. Mortality experience in the factory. *Br. J. Ind. Med.*, **5**, 2-6
- [37] Mabuchi, K., Lilienfield, A.M. and Snell, L.M. (1980) Cancer and occupational exposure to arsenic: a study of pesticide workers. *Prev. Med.*, **9**, 51-77

ΘΕΙΤΚΟ ΚΑΔΜΙΟ
CAS No 10124-36-4
EINECS No 233-331-6

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το θειϊκό κάδμιο απαντάται σαν υδρίτης και είναι εύκολα διαλυτό στο νερό. Χρησιμοποιείται στην ηλεκτροεναπόθεση του καδμίου, του χαλκού και του νικελίου και στην παραγωγή υλικών χημιφωταύγειας. Έχει χρησιμοποιηθεί σαν νηματοειδοκτόνο. Μολονότι το κάδμιο είναι σχετικά σπάνιο στοιχείο, αποτελεί συχνό παράγοντα μόλυνσης εξαιτίας της εκτεταμένης χρήσης του σε βιομηχανικές διεργασίες.

Το κάδμιο, με ατομικό αριθμό 48 (2-8-18-18-2) βρίσκεται μεταξύ του γευδαργύρου και του υδραργύρου στην ομάδα 12 του περιοδικού πίνακα κατά IUPAC, απαντάται δε σε μία μόνο κατάσταση οξειδωσης, II. Η χημεία του έχει σημαντικές ομοιότητες με εκείνη του γευδαργύρου. Σχηματίζει εύκολα σύμπλοκα, αντιδρά με το θείο και άλλα αμέταλλα, όπως ο φωσφόρος και το σελήνιο και συνδέεται με πολλές βιολογικά σημαντικές ενώσεις, όπως τα φωσφορικά, η κυστεΐνη, η ιστιδίνη, οι πουρίνες, οι πτερδίνες και οι πορφυρίνες. Έτσι το κάδμιο μπορεί να προκαλέσει αναστολή πολλών ενζύμων που διαθέτουν σουλφυδρυλικές ομάδες, να προσδεθεί στα νουκλεϊνικά οξέα και να απορρυθμίσει τις πορείες οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Αντίθετα, το κάδμιο μπορεί να υποκαταστήσει τα ιόντα γευδαργύρου στο ενεργό κέντρο ορισμένων ενζύμων, καθιστώντας τα δραστικά μεν, αλλά με πιθανά αλλοιωμένα εξειδίκευση υποστρώματος [1].

Σύντομα μετά τη χορήγησή τους, τα ιόντα καδμίου προσδένονται σε μία ομάδα πρωτεϊνών χαμηλού μοριακού βάρους που συντίθενται στους περισσότερους ιστούς (π.χ. ήπαρ, νεφρό, όρχεις, έντερο και πνεύμονα) και είναι γνωστές σαν μεταλλοθειονίνες. Οι πρωτεΐνες αυτές είναι πλούσιες σε θείο, συνδέονται με ένα μεγάλο αριθμό βαρέων μετάλλων (για παράδειγμα με χαλκό και γευδάργυρο), η δε βιοσύνθεσή τους στα θηλαστικά μπορεί να επαχθεί από ιόντα διαφόρων βαρέων μετάλλων, τα πλέον δραστικά των οποίων είναι το κάδμιο, ο γευδάργυρος και ο χαλκός [2]. Συνέπεια αυτής της σύνδεσης είναι ότι η αποβολή του καδμίου από τον οργανισμό είναι αργή, και ο βιολογικός χρόνος ημιζωής του στο σώμα τείνει να είναι μακρύς. Η πρωτεΐνη διασπάται σχετικά γρήγορα με πιθανή τοπική απελευθέρωση

ιόντων καδμίου [3]. Η χρόνια έκθεση ανθρώπου και πειραματοζώων σε κάδμιο έχει σαν αποτέλεσμα τη συσσώρευση της ουσίας αυτής, κυρίως στο νεφρό, πράγμα που οδηγεί σε βλάβες των ουροφόρων σωληναρίων, όπως αποδεικνύεται από την παρουσία στα ούρα χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεϊνών του ορού, όπως η β-2-μακροσφαιρίνη και η πρωτεΐνη δέσμευσης της ρετινόλης [4]. Μακροπρόθεσμα, αυτή η νεφρική βλάβη καθίσταται μη αντιστρεπτή.

Η κατάταξη του θειικού καδμίου είναι επί του παρόντος υπό μελέτη από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων.

Το κάδμιο και οι ενώσεις του καδμίου εξετάστηκαν από επιτροπές εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1976 [5] και το 1987 [6]. Το συμπέρασμα της ομάδας που συνεδρίασε το 1987 ήταν ότι υπάρχει περιορισμένη μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του καδμίου και των ενώσεών του καδμίου στον άνθρωπο και επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του καδμίου και των ενώσεών του σε πειραματόζωα. Κατά συνέπεια, η συνολική αξιολόγηση ήταν ότι το κάδμιο και οι ενώσεις του είναι πιθανά καρκινογόνα για τον άνθρωπο (Ομάδα 24).

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Σαράντα επίμυες ελεύθεροι ειδικών παθογόνων (20 αρσενικοί, 20 θηλυκοί) εκτέθηκαν σε aerosol που περιείχε θειικό κάδμιο σε συγκέντρωση 90 mg/m³ σαν κάδμιο για 22 ώρες την ημέρα, επτά ημέρες την εβδομάδα. Τα θηλυκά εκτέθηκαν για 18 μήνες, αλλά η έκθεση της ομάδας των αρσενικών διακόπηκε μετά από 14 μήνες όταν είχε πεθάνει το 25% των ζώων. Όγκοι του πνεύμονα (κυρίως κακοήδεις, αν και αναφέρθηκαν επίσης αδενώματα, αδenoκαρκινώματα, μαλπιγιακά καρκινώματα και μικρά μαλπιγιακά αδenoκαρκινώματα) εμφανίσθηκαν σε 11/20 αρσενικούς και 18/20 θηλυκούς επίμυες και σε κανένα από τους 20 αρσενικούς και 20 θηλυκούς μάρτυρες [7, 8].

Ομάδες 48 syrian golden χάμστερ (ελεύθερων ειδικών παθογόνων: 24 αρσενικών, 24 θηλυκών) εκτέθηκαν με εισπνοή σε θειικό κάδμιο σε δόσεις 30 και 90 mg/m³ σαν κάδμιο για 19 ώρες την ημέρα και για χρονικό διάστημα 18 και 14 μήνες αντίστοιχα. Η έκθεση της δεύτερης ομάδας διακόπηκε πριν τους 18 μήνες εξαιτίας της υψηλής θνησιμότητας. Ομάδες

48 θηλυκών μυών NMRI (δεν διευκρινίζεται η απουσία ειδικών παθογόνων) εκτέθηκαν με όμοιο τρόπο. Ο αριθμός των μαρτύρων που χρησιμοποιήθηκαν στις δύο αυτές περιπτώσεις δεν αναφέρεται. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι η έκθεση δεν είχε καμιά αξιόλογη επίδραση στην συχνότητα κακοήθων όγκων του πνεύμονα στις δύο περιπτώσεις, αλλά συγκεκριμένες τιμές αναφέρθηκαν για μόνον μια ομάδα μυών μετά από έκθεση σε 90 mg/m³ δειϊκό κάδμιο. Όγκοι του πνεύμονα βρέθηκαν σε 13% των μυών που δοκιμάσθηκαν, σε σύγκριση με 29% των μαρτύρων [9, 10].

Σε τρεις ομάδες 30 αρσενικών επίμυων CB hooded (ελεύθερων ειδικών παθογόνων) δόθηκε δειϊκό κάδμιο με στομαχικό καθετηριασμό σε ποσοτήτες 0.2, 0.4 ή 0.8 mg/kg βάρους εβδομαδιαία για δύο χρόνια. Δεν βρέθηκαν παθολογικές αλλοιώσεις σε οποιοδήποτε όργανο ή ιστό που να μπορούν να αποδοθούν στη χορήγηση της ουσίας αυτής [11].

Σε μία παρόμοια μελέτη, σε ομάδες 50 μυών swiss (ελεύθερων ειδικών παθογόνων, δεν αναφέρεται το φύλο) χορηγήθηκε δειϊκό κάδμιο σε συγκέντρωση 1.2 ή 4 mg/kg βάρους εβδομαδιαία με στομαχικό καθετηριασμό για 18 μήνες. Σε μια ομάδα 150 μαρτύρων χορηγήθηκε απιονισμένο νερό κατά τον ίδιο τρόπο και για το ίδιο διάστημα. Δεν παρατηρήθηκε καρκινογένεση οφειλόμενη στην έκθεση [12].

Η υποδόρια χορήγηση δειϊκού καδμίου είχε σαν αποτέλεσμα την παραγωγή σαρκωμάτων σε επίμυες αλλά όχι σε μύες [13,14] (βλέπε χλωριούχο κάδμιο, Τόμος Ι της παρούσας σειράς, σελ. 45).

3. Πληροφορίες για μεταλλαζογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Το δειϊκό κάδμιο δεν ήταν μεταλλαζογόνο στη *Salmonella typhimurium* TA102 [15] και δεν προκάλεσε επαγωγή των λειτουργιών SOS στην *Escherichia coli* με βάση το SOS chromotest [16]. Το δειϊκό κάδμιο αποδείχθηκε θετικό στη δοκιμασία *rec* στον *Bacillus Subtilis* [17]. Δεν προκάλεσε γονιδιακή μετατροπή στη θέση *trp5* ή μεταλλάξεις επαναφοράς στη θέση *ilv1* στον *Saccharomyces cerevisiae* [18].

Σε συστήματα δοκιμασίας βασισμένα σε καλλιέργειες κυττάρων θηλαστικών, το δειϊκό κάδμιο προκάλεσε γονιδιακές μεταλλάξεις στη θέση *tk* σε κύτταρα λεμφώματος μυός [19] και χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε κύτταρα από chinese χάμστερ [20].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Έχουν αναφερθεί δύο μεγάλες μελέτες - μιά σε ένα χυτήριο καδμίου στις ΗΠΑ και μιά άλλη που περιλαμβάνει 17 εργοστάσια στο Ηνωμένο Βασίλειο, όπου οι εργαζόμενοι ενδέχεται να εκτέθηκαν σε θειϊκό κάδμιο. Πρέπει όμως να σημειωθούν δύο περιπλοκές: Πρώτον, η προσεκτική εξέταση των δύο μελετών αποκαλύπτει την παρουσία σημαντικών ποσοτήτων αρσενικού. Δεύτερον, ενώ δόθηκε σημασία κύρια στην παρουσία εργαζομένων σε χώρους που αποκλήθηκαν «πλούσιοι σε κάδμιο», μόνο λίγη προσοχή δόθηκε στα χημικά είδη ή τη φύση της έκθεσης (π.χ. ατμοί, σκόνη, μέγεθος κόκκων) στα διάφορα τμήματα των εργοστασίων. Η κύρια έκθεση σε κάδμιο στις μελέτες αυτές φαίνεται ότι αφορούσε το οξειδίο του καδμίου.

Το αμερικανικό χυτήριο που επιλέχθηκε για τη μελέτη άρχισε τη λειτουργία του σαν χυτήριο μολύβδου το 1886 και κατόπιν λειτούργησε κυρίως σαν εργοστάσιο εκκαμίνευσης αρσενικού, παράγοντας τριοξειδίο του αρσενικού, από το 1920 έως το 1926. Το 1926, το εργοστάσιο έστρεψε την παραγωγή του σχεδόν αποκλειστικά στο μεταλλικό κάδμιο, το οξειδίο του καδμίου και - περιοδικά - στο θειούχο κάδμιο. Η πρώτη ύλη του εργοστασίου ήταν μιά πλούσια σε οξειδίο του καδμίου σκόνη, παραπροϊόν άλλων χυτηρίων. Η διαδικασία παραγωγής περιελάμβανε πύρωση, ζέπλυμα με οξύ και ηλεκτρολυτική επεξεργασία για την απομόνωση καθαρού καδμίου, καθώς και εξαχνωση για την παραγωγή οξειδίου του καδμίου. Πρέπει όμως ν' αναφερθεί ότι εγίνετο επίσης περιοδική παρασκευή θειϊκού καδμίου σαν πρόδρομης ένωσης του θειούχου καδμίου. Το θειούχο κάδμιο επεξεργαζόταν στα τελικά στάδια της διαδικασίας, με την διάλυση των υπολειμμάτων καδμίου σε θειϊκό οξύ, τον διαχωρισμό του διαλύματος θειϊκού καδμίου με διήθηση και το πέρασμα αερίου υδροθείου από το διάλυμα για το σχηματισμό ιζήματος θειούχου καδμίου το οποίο εδιηθείτο και εξηραίνεται. Κάθε φάση της παραγωγής εκτελείτο σε διαφορετικό κτίριο, σε ένα σύμπλεγμα από 10 συνολικά κτίρια. Δείγματα στατικού αέρα εσυλλέχθηκαν από τη ζώνη της εισπνοής σε περιοχές 11 διαφορετικών διεργασιών, γύρω στα 1946. Στο τμήμα διάλυσης (όπου επεξεργαζόταν το θειϊκό κάδμιο) βρέθηκε συγκέντρωση 1.44 mg/m^3 της ουσίας αυτής. Οι συγκεντρώσεις της ουσίας σε άλλα τμήματα του εργοστασίου αναφέρονται στο κεφάλαιο για το θειούχο κάδμιο (σελ. 45). Επί τη βάση τακτικών δειγματοληγιών αέρα μετά το 1955 και ατομικών δειγμάτων στο διάστημα 1973-1976, η έκθεση των εργαζομένων στο τμήμα διάλυσης υπολογίσθηκε σε 3 mg/m^3 πριν το 1955, 1.5 mg/m^3 στο διάστημα 1955-64 και 0.15 mg/m^3 μεταγενέστερα. Προστατευτικές μάσκες κατά της σκόνης χρησιμοποιήθηκαν μόνο περι-

στασιακά στα παλαιότερα χρόνια, αλλά η υποχρεωτική χρησιμοποίησή τους επιβλήθηκε αργότερα. Ο παράγων προστασίας υπολογίσθηκε σε 3.9 [21,22].

· Στις πλέον πρόσφατες αναλύσεις θνησιμότητας, μελετήθηκε μία ομάδα 602 λευκών ανδρών που είχαν εργασθεί για τουλάχιστον έξι μήνες σε τμήματα παραγωγής καδμίου κατά το χρονικό διάστημα 1940-69. Η αυξημένη θνησιμότητα από καρκίνο του πνεύμονα που παρατηρήθηκε για το διάστημα 1940-78 σε εργαζομένους οι οποίοι πρωτοαπασχολήθηκαν πριν το 1926 - και ως εκ τούτου μετά τη διακοπή της παραγωγής αρσενικού - μπορεί να οφείλετο σε παλαιότερη έκθεση σε αρσενικό [προτυπωμένος λόγος θνησιμότητας - standardized mortality ratio, (SMR), 714· διάστημα 95% αξιοπιστίας - 95% confidence interval (CI), 195-1824]. Αυξημένη συχνότητα καρκίνου του πνεύμονα μεταξύ των ανδρών που πρωτοαπασχολήθηκαν μετά το 1926 παρατηρήθηκε κυρίως μεταξύ εκείνων που είχαν εργασθεί για περισσότερο από δύο χρόνια (SMR, 229· 95% CI, 131-371). Ο κίνδυνος καρκίνου του πνεύμονα αυξανόταν κατ' αναλογία προς την υπολογισθείσα συσσωρευτική έκθεση σε σκόνη και αναθυμιάσεις «καδμίου». Στη μελέτη αυτή δεν έγινε καμιά διαφοροποίηση της έκθεσης ανάλογα με το είδος της ένωσης του καδμίου, ούτε ταξινομήθηκε η θνησιμότητα ανάλογα με το τμήμα απασχόλησης (π.χ. τμήμα χρωμάτων). Ως εκ τούτου δεν υπήρχε καμιά πληροφορία για την πιθανή σχέση του καρκίνου του πνεύμονα με την έκθεση ειδικά σε δειούχο κάδμιο. Περιορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι οι συνήθειες καπνίσματος των εργαζομένων στο εργοστάσιο δεν διέφεραν σημαντικά από εκείνες του γενικού πληθυσμού. Περαιτέρω έρευνες έδειξαν ότι, μολονότι η παραγωγή αρσενικού σταμάτησε το 1926, «αρσενικό» εξακολούθησε να υπάρχει στη πρώτη ύλη σε επίπεδα για τα οποία οι εκτιμήσεις κυμαίνονται από 5% έως 2-3% στο διάστημα 1926-39 και περίπου 1% από εκεί και έπειτα. Περαιτέρω υποδιαίρεση της ομάδας με βάση το χρόνο της πρώτης απασχόλησης έδειξε ότι υπήρχε αυξημένη συχνότητα καρκίνου του πνεύμονα στους άνδρες που πρωτοαπασχολήθηκαν στο διάστημα 1926-39 (SMR, 283· 95% CI, 104-616) αλλά δεν υπήρχε στους άνδρες που πρωτοαπασχολήθηκαν μετά το 1940 (SMR, 110· 95% CI, 53-103). Αυτή η επανεκτίμηση των δεδομένων εξασθενίζει σημαντικά τα επιχειρήματα για πιθανό ρόλο της έκθεσης σε ενώσεις καδμίου σαν κύριας αιτίας για την αυξημένη συχνότητα καρκίνου του πνεύμονα στους εργαζομένους αυτούς [23,26].

Η μελέτη των εργοστασίων εκκαμίνευσης και επεξεργασίας καδμίου στο Ηνωμένο Βασίλειο περιέλαβε 6995 (αργότερα προσδιορίσθηκαν σε 6958) άνδρες που είχαν εργασθεί για τουλάχιστον ένα χρόνο κατά το διάστημα

1942-70 σε κάποιο από 17 εργοστάσια σε πέντε είδη βιομηχανιών. Στον υπό μελέτη πληθυσμό κυριαρχούσε μία υπο-ομάδα εργαζομένων σε ένα εργοστάσιο πρωτογενούς παραγωγής (χυτήριο υευδαργύρου, μολύβδου και καδμίου), η οποία περιελάμβανε το 64% των υπό μελέτη ατόμων. Μερικοί από τους εργαζομένους μπορεί να είχαν εκτεθεί σε θειϊκό κάδμιο κατά τη διάρκεια της ανάκτησης (σε ξεχωριστό κτίριο) του μεταλλικού καδμίου με καταβύθιση από ατμούς που παρήγοντο στο κυρίως χυτήριο. Μπορεί να συμπεράνει κανείς ότι κάποιοι εργαζόμενοι στα τμήματα «χρωμάτων και οξειδίου» και «σταθεροποιητών», το 8% και το 6% της συνολικής ομάδας, αντίστοιχα, πιθανώς είχαν εκτεθεί και σε θειϊκό κάδμιο. Όμως το οξείδιο του καδμίου είναι η ουσία στην οποία είχαν κατά κύριο λόγο εκτεθεί οι εργαζόμενοι που μελετήθηκαν [27,28]. Ο SMR για καρκίνο του πνεύμονα στη περίοδο 1943-84 για ολόκληρη την ομάδα ήταν 115 (95% CI, 101-129). Τα αποτελέσματα δεν παρουσιάσθηκαν κατά τρόπο που θα επέτρεπε την αξιολόγηση του ρόλου ειδικά του θειϊκού καδμίου. Η υπο-ομάδα 4393 εργαζομένων στο χυτήριο υευδαργύρου - χαλκού - καδμίου είχε SMR για καρκίνο του πνεύμονα 124 (95% CI, 107-144). Υπήρχε στατιστικά σημαντική θετική σχέση των SMR με τη διάρκεια της απασχόλησης. Εν τούτοις, όταν ληφθούν υπόψη οι συγχυτικοί παράγοντες που σχετίζονται με την έκθεση σε χαλκό, αρσενικό, διοξείδιο του θείου και άλλες σκόνες, τότε συμπεραίνεται ότι η αύξηση του καρκίνου του πνεύμονα δεν μπορεί να αποδοθεί στην έκθεση σε κάδμιο και ότι η πιο πιθανή αιτία σχετίζεται με μικτή έκθεση [28,29].

Παλαιότερες υπόνοιες ότι η έκθεση σε ενώσεις του καδμίου (κατά κύριο λόγο οξείδιο του καδμίου) μπορεί να αποτελεί παράγοντα πρόκλησης καρκίνου του προστάτη, άλλων καρκίνων του ουρογεννητικού συστήματος και καρκίνου του στομάχου δεν τεκμηριώθηκαν με την παρακολούθηση των παραπάνω καθώς και άλλων ομάδων.

Συμπεραίνεται λοιπόν ότι δεν υπάρχουν δεδομένα θνησιμότητας σχετικά με την έκθεση ειδικά σε θειϊκό κάδμιο. Η κύρια έκθεση σε κάδμιο στις μελέτες αυτές φαίνεται ότι αφορούσε το οξείδιο του καδμίου.

5. Επιστημονικά δεδομένα

Το θειϊκό κάδμιο προκάλεσε κακοήθεις όγκους του πνεύμονα σε επίμυες αλλά όχι σε μύες ή χάμστερ μετά από έκθεση με εισπνοή.

Το δειϊκό κάδμιο προκάλεσε μεταλλάξεις και χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε κύτταρα δηλαστικών.

Δεν υπάρχουν επιδημιολογικά στοιχεία επαρκή για να εκτιμηθεί η ικανότητα καρκινογένεσης του δειϊκού καδμίου στον άνθρωπο. Οι μελέτες που υπάρχουν σε ανθρώπους αναφέρονται κυρίως σε έκθεση στο οξείδιο του καδμίου, και τα αποτελέσματα όσον αφορά την πιθανή σύνδεση της ουσίας αυτής με τον καρκίνο του πνεύμονα είναι αβέβαια.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Βιβλιογραφία

- [1] Vallee, B.L. and Ulmer, D.D. (1972) Biochemical effects of mercury, cadmium, and lead. *Ann. Rev. Biochem.*, **41**, 91-128
- [2] Hamer, D.H. (1986) Metallothionein. *Ann. Rev. Biochem.*, **55**, 913-951
- [3] Suzuki, K.T. and Yamamura, M. (1980) Changes of metal contents and isometallothionein levels in rat tissues after cadmium loading. *Biochem. Pharmacol.*, **29**, 2407-2412
- [4] Friberg, L. and Elinder, C.-G. (1988) Cadmium toxicity in humans. In: Prasad, A.S., ed., *Essential and Toxic Trace Elements in Human Health and Disease*, New York, Alan R. Liss, pp. 559-587
- [5] 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. 39-74
- [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 to 42*, Lyon, pp. 139-142
- [7] Oldiges, H., Hochrainer, D. and Glaser, U. (1989) Long-term inhalation study with Wistar rats and four cadmium compounds. *Toxicol. Environ. Chem.*, **19**, 217-222
- [8] Glaser, U., Hochrainer, D., Otto, F.J. and Oldiges, H. (1990) Carcinogenicity and toxicity of four cadmium compounds inhaled by rats. *Toxicol. Environ. Chem.*, **27**, 153-162
- [9] Heinrich, U., Pott, F., Dasenbrock, C., Konig, H., Peters, L. and Takenaka, S. (1986) Carcinogenicity studies in rats, hamsters and mice using various cadmium compounds. In: *Aerosols, Formation and Reactivity*. 2nd International Aerosol Conference, Berlin, Oxford, Published by Pergamon GB, pp. 290-294

- [10] Heinrich, U., Peters, L., Rittinghausen, S., Ernst, H., Dasenbrock, C. and Mohr, U. (1988) Long-term inhalation exposure of Syrian golden hamsters and NMRI mice to various cadmium compounds. In: *Abstracts of 4th IUPAC Cadmium Workshop, Schmalleberg-Grafschaft, Germany*. p. 70
- [11] Levy, L.S. and Clack, J. (1975) Further studies on the effect of cadmium on the prostatic gland - I. Absence of prostatic changes in rats given oral cadmium sulphate for two years. *Ann. Occup. Hyg.*, **17**, 205-211
- [12] Levy, L.S., Clack, J. and Roe, F.J.C. (1975) Further studies on the effect of cadmium on the prostate gland - II. Absence of prostatic changes in mice given oral cadmium sulphate for eighteen months. *Ann. Occup. Hyg.*, **17**, 213-220
- [13] Haddow, A., Roe, F.J.C., Dukes, G.E. and Mitchley, B.C.V. (1964) Cadmium neoplasia: sarcomata at the site of injection of cadmium sulphate in rats and mice. *Br. J. Cancer*, **18**, 667-673
- [14] Levy, L.S., Roe, F.J.C., Malcolm, D., Kazantzis, G., Clack, J. and Platt, H.S. (1973) Absence of prostatic changes in rats exposed to cadmium. *Ann. Occup. Hyg.*, **16**, 111-118
- [15] Marzin, D.R. and Phi, H.V. (1985) Study of the mutagenicity of metal derivatives with *Salmonella typhimurium* TA102. *Mutat. Res.*, **155**, 49-51
- [16] Olivier, P. and Marzin, D. (1987) Study of the genotoxic potential of 48 inorganic derivatives with the SOS chromotest. *Mutat. Res.*, **189**, 263-269
- [17] Kanematsu, N., Hara, M. and Kada, T. (1980) *Rec* assay and mutagenicity studies on metal compounds. *Mutat. Res.*, **77**, 109-116
- [18] Singh, I. (1983) Induction of reverse mutation and mitotic gene conversion by some metal compounds in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat. Res.*, **117**, 149-152
- [19] Oberly, T.J., Piper, C.E. and McDonald, D.S. (1982) Mutagenicity of metal salts in the L5178Y mouse lymphoma assay. *J. Toxicol. Environ. Health*, **9**, 367-376
- [20] Bauchinger, M. and Rohr, G. (1976) Chromosome analyses in cell cultures of Chinese hamster after application of CdSO₄. *Mutat. Res.*, **38**, 102-103
- [21] Princi, F. (1947) A study of industrial exposures to cadmium. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, **29**, 315-320
- [22] Smith, T.J., Anderson, R.J. and Reading, J.C. (1980) Chronic cadmium exposures associated with kidney function effects. *Am. J. ind. Med.*, **1**, 319-337
- [23] Lemen, R.A., Lee, J.S., Wagoner, J.K. and Biejer, H.P. (1976) Cancer mortality among cadmium production workers. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **271**, 273-279
- [24] Thun, M.J., Schnorr, T.M., Smith, A.B., Halperin, W.E. and Lemen, R.A. (1985)

Mortality among a cohort of US cadmium production workers - an update. *J. Natl. Cancer Inst.*, **74**, 325-333

- [25] Thun, M.J., Schnorr, T.M. and Halperin, W.E. (1986) Retrospective mortality study of cadmium workers — an update. In: Wilson, D. and Volpe, R.A., eds, *Cadmium 86. Edited proceedings of the Fifth International Cadmium Conference, San Francisco, 4-6 February 1986*, London, Cadmium Association, pp. 115-119
- [26] Lamm, S. (1986) Analysis of mortality studies of Globe, Colorado, cadmium workers. In: Wilson, D. and Volpe, R.A., eds, *Cadmium 86. Edited proceedings of the Fifth International Cadmium Conference, San Francisco, 4-6 February 1986*, London, Cadmium Association, pp. 120-126
- [27] Armstrong, B.G. and Kazantzis, G. (1983) The mortality of cadmium workers. *Lancet*, **i**, 1425-1427
- [28] Ades, A.E. and Kazantzis, G. (1988) Lung cancer in a non-ferrous smelter: the role of cadmium. *Br. J. Ind. Med.*, **45**, 435-442
- [29] Kazantzis, G., Lam, T. and Sullivan, K.R. (1988) Mortality of cadmium-exposed workers. A five-year update. *Scand. J. Work. Environ. Health*, **14**, 220-223

ΘΕΙΟΥΧΟ ΚΑΔΜΙΟ

CAS No 1306-23-6
EINECS No 215-147-8

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το θειούχο κάδμιο ανευρίσκεται στη φύση σαν το κίτρινο ορυκτό γρηνοκίτης. Είναι ελάχιστα διαλυτό στο νερό αλλά διάλυεται σε ανόργανα οξέα με ταυτόχρονη έκκλυση υδροθείου. Χρησιμοποιείται σαν χρωστική στην παραγωγή σαπουνιών, γυαλιού, υφασμάτων, χαρτιού και συνθετικού καουτσούκ, σε εκτυπωτικές μελάνες και σε κεραμικά στιλβώματα, από τα οποία με την επίδραση του φωτός μπορεί να υπάρξει μετακίνηση του καδμίου προς υδατικά διαλύματα με τη μορφή θειϊκού καδμίου. Χρησιμοποιείται ακόμα στη παραγωγή υλικών χημιφωταύγειας και στη βιομηχανία ηλεκτρονικών ειδών. Σε υδατικό διάλυμα, το θειούχο κάδμιο μπορεί να οξειδωθεί προς θειϊκό κάδμιο. Μολονότι το κάδμιο είναι ένα σχετικά σπάνιο στοιχείο, εν τούτοις αποτελεί συχνό παράγοντα ρύπανσης εξ αιτίας της διαδεδομένης χρήσης του σε βιομηχανικές διεργασίες.

Το κάδμιο, με ατομικό αριθμό 48 (2-8-18-18-2), βρίσκεται μεταξύ του γευδαργύρου και του υδραργύρου στην Ομάδα 12 του περιοδικού πίνακα κατά IUPAC, απαντάται δε σε μια μόνο κατάσταση οξείδωσης, II. Η χημεία του είναι πολύ όμοια με αυτή του γευδαργύρου. Σχηματίζει εύκολα σύμπλοκα, αντιδρά με το θείο και άλλα αμέταλλα, όπως ο φωσφόρος και το σελήνιο και συνδέεται με πολλές βιολογικά σημαντικές ενώσεις, όπως τα φωσφορικά, η κυστεΐνη, η ιστιδίνη, οι πουρίνες, οι πτεριδίνες και οι πορφυρίνες. Έτσι, το κάδμιο μπορεί να αναστείλει πολλά ένζυμα που διαδέτουν θειολικές ομάδες, συνδέεται στα νουκλεϊνικά οξέα και απορυθμίζει τις πορείες οξειδωτικής αποφωσφορυλίωσης. Αντίστροφα, το κάδμιο μπορεί να υποκαταστήσει τα ιόντα γευδαργύρου στο ενεργό κέντρο ορισμένων ενζύμων, καθιστώντας τα δραστικά μεν, αλλά με πιθανά αλλοιωμένη εξειδίκευση υποστρώματος [1].

Σύντομα μετά τη χορήγησή τους, τα ιόντα καδμίου δεσμεύονται από μία ομάδα πρωτεϊνών χαμηλού μοριακού βάρους που συντίθενται στους περισσότερους ιστούς (π.χ. ήπαρ, νεφρό, όρχεις, έντερο και πνεύμονα) και είναι γνωστές σαν μεταλλοθειονίνες. Οι πρωτεΐνες αυτές είναι πλούσιες σε θείο και δεσμεύουν ένα αριθμό βαρέων μετάλλων (για παράδειγμα τον χαλκό και τον γευδάργυρο) και η βιοσύνδεση τους στα δηλαστικά μπορεί να

επαχθεί από ιόντα διαφόρων βαρέων μετάλλων, τα πλέον δραστικά από τα οποία είναι το κάδμιο, ο μιντάργυρος και ο χαλκός [2]. Συνέπεια αυτής της σύνδεσης είναι ότι η αποβολή του καδμίου από τον οργανισμό είναι αργή και ο βιολογικός χρόνος ημιζωής του στο σώμα τείνει να είναι μεγάλος. Η πρωτεΐνη διασπάται αρκετά γρήγορα, με πιθανή τοπική απελευθέρωση των ιόντων καδμίου [3]. Η χρόνια έκθεση του ανθρώπου και των πειραματόζων σε κάδμιο έχει σαν αποτέλεσμα τη συσσώρευση της ουσίας αυτής, κυρίως στο νεφρό, πράγμα που οδηγεί σε βλάβες των ουροφόρων σωληναρίων, όπως αποδεικνύεται από τη παρουσία στα ούρα χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεϊνών του ορού, όπως η β-2-μακροσφαιρίνη και η πρωτεΐνη δέσμησης της ρετινόλης [4]. Μακροπρόθεσμα, αυτή η νεφρική βλάβη καθίσταται μη αντιστρεπτή.

Η κατάταξη του δειούχου καδμίου βρίσκεται υπό μελέτη στην Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων.

Το κάδμιο και οι ενώσεις του καδμίου εξετάστηκαν από επιτροπές εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου το 1976 [5] και το 1987 [6]. Το συμπέρασμα της ομάδας που συνεδρίασε το 1987 ήταν ότι υπάρχει περιορισμένη μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του καδμίου και των ενώσεών του στον άνθρωπο και επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του καδμίου και των ενώσεών του σε πειραματόζωα. Κατά συνέπεια, η συνολική αξιολόγηση ήταν ότι το κάδμιο και οι ενώσεις του είναι πιθανά καρκινογόνα για τον άνθρωπο (Ομάδα 2Α).

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Οκτώ ομάδες από 20 επίμυες Wistar ελεύθερους ειδικών παθογόνων (τέσσερις ομάδες από κάθε φύλο) εκτέθηκαν σε aerosol που περιείχε δειούχο κάδμιο σε συγκεντρώσεις 90, 270, 810 ή 2430 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (σαν κάδμιο) για 22 ώρες την ημέρα, επτά ημέρες την εβδομάδα. Η έκθεση συνεχίστηκε μέχρι τους 18 μήνες αλλά διακόπηκε όταν η θνησιμότητα των ζώων έφθασε το 25%, πράγμα που παρατηρήθηκε στις τρεις μεγαλύτερες δόσεις. Δύο ακόμα ομάδες 20 αρσενικών και 20 θηλυκών επίμυων εκτέθηκαν σε aerosol που περιείχε δειούχο κάδμιο σε συγκέντρωση 270 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (σαν κάδμιο) αλλά για μόνον επί 40 ώρες κάθε εβδομάδα για έξη μήνες. Όγκοι του πνεύμονα (κυρίως κακοήθεις, αν και παρατηρήθηκαν επίσης αδενώματα, αδενοκαρκινώματα και μικτά αδενομαλπιγιακά καρκινώματα) εμφανίσθηκαν σε 105 από τα 193 ζώα στα οποία έγινε νεκροψία. Η μεγαλύτερη

συχνότητα όγκων βρέθηκε στη μικρότερη δόση, στην οποία 32/40 ζώα ανέπτυξαν όγκους. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι το αποτέλεσμα αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι μόνο τα ζώα αυτής της ομάδας εκτέθηκαν για το συνολικό διάστημα των 18 μηνών. Δεν βρέθηκαν όγκοι του πνεύμονα σε ομάδες 20 αρσενικών και 20 θηλυκών μαρτύρων [7,8].

Ομάδες από 48 syrian golden χάμστερ (24 αρσενικά, 24 θηλυκά) και 48 θηλυκούς μύες NMRI (δεν διευκρινίζεται η απουσία ειδικών παθογόνων) εκτέθηκαν με εισπνοή σε θειούχο κάδμιο σε συγκεντρώσεις 90, 270 ή 1000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ σαν κάδμιο, 19 ώρες κάθε μέρα για 18, 14 και 10 μήνες αντίστοιχα. Η έκθεση διακόπηκε πριν τους 18 μήνες εξ αιτίας της υψηλής θνησιμότητας. Δεν αναφέρεται ο αριθμός των μαρτύρων που χρησιμοποιήθηκαν. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι η έκθεση σε θειούχο κάδμιο δεν είχε καμιά σημαντική επίδραση στη συχνότητα όγκων του πνεύμονα σε κανένα από τα δύο είδη αλλά συγκεκριμένα στοιχεία δόθηκαν μόνο για μία ομάδα μυών: Μετά από έκθεση σε 270 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ θειούχου καδμίου και συνολική παρακολούθηση για 92 εβδομάδες, το 22% των εκτεθέντων ζώων είχαν όγκους του πνεύμονα, πράγμα το οποίο παρατηρήθηκε επίσης στο 29% των μαρτύρων [9,10].

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

Σε τρεις ομάδες 40 θηλυκών επίμυων Wistar (δεν διευκρινίζεται η απουσία ειδικών παθογόνων) δόθηκαν 10 εβδομαδιαίες ενδοτραχειακές ενσταλάξεις 63, 250 ή 1000 μg θειούχου καδμίου. Οι συχνότητες των όγκων του πνεύμονα ήταν 5.1, 22.2 και 19.4% αντίστοιχα. Οι περισσότεροι από τους όγκους ήταν αδενοκαρκινώματα, αλλά αναφέρθηκαν επίσης αδενώματα και μαλπιγιακά καρκινώματα. Δεν βρέθηκαν όγκοι του πνεύμονα σε 40 μάρτυρες [11].

Το θειούχο κάδμιο προκάλεσε τοπικά σαρκώματα σε επίμυες μετά από υποδόρια, ενδομυϊκή ή ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση[11-14].

3. Πληροφορίες για μεταλλαζογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες.

Δεν βρέθηκαν στοιχεία στη βιβλιογραφία για τις μεταλλαζογόνες και γονοτοξικές επιδράσεις του θειούχου καδμίου.

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Έχουν γίνει δύο μεγάλες μελέτες θνησιμότητας στις οποίες οι εργαζόμενοι είχαν εκτεθεί σε δειούχο κάδμιο - μιά σε ένα χυτήριο καδμίου στις Ηνωμένες Πολιτείες και μιά που αφορούσε 17 εργοστάσια στο Ηνωμένο Βασίλειο. Επιβάλλεται να αναφερθούν δύο περιπλοκές: Πρώτο, προσεκτική μελέτη των εκθέσεων στις δύο μελέτες αποκάλυψε τη παρουσία σημαντικών ποσοτήτων αρσενικού· δεύτερο, η προσοχή επικεντρώθηκε κυρίως στην έκθεση των εργαζομένων σε περιβάλλοντα «πλούσια σε κάδμιο» ενώ πολύ λίγη προσοχή δόθηκε στο χημικό είδος ή τη φύση της έκθεσης (π.χ. ατμοί, σκόνη, μέγεθος κόκκων) στα διάφορα τμήματα των εργοστασίων. Η κύρια έκθεση σε κάδμιο στις μελέτες αυτές φαίνεται ότι αφορούσε οξειδίο του καδμίου.

Το αμερικανικό χυτήριο που επιλέχθηκε για τη μελέτη άρχισε την λειτουργία του σαν χυτήριο χαλκού το 1886 και κατόπιν λειτούργησε κυρίως σαν χυτήριο αρσενικού, παράγοντας τριοξειδίο του αρσενικού από το 1920 έως το 1926. Το 1926 το εργοστάσιο άλλαξε την παραγωγή του σχεδόν αποκλειστικά σε μεταλλικό κάδμιο, οξειδίο του καδμίου και - περιοδικά - δειούχο κάδμιο. Η πρώτη ύλη για το εργοστάσιο ήταν μιά σημαντικά εμπλουτισμένη σκόνη μεταλλικών οξειδίων, παραπροϊόν άλλων χυτηρίων. Η γραμμή παραγωγής περιελάμβανε πύρωση, πλύσιμο με οξέα, διήθηση και ηλεκτρολυτική επεξεργασία για τη παρασκευή οξειδίου του καδμίου. Τελικά, όταν ήταν απαραίτητο, τα κατάλοιπα καδμίου εδιαιλύοντο σε δεϊϊκό οξύ και το διήθημα υποβάλλετο σε επεξεργασία με υδροθείο για τον σχηματισμό δειούχου καδμίου σαν ιζήματος το οποίο εδιηθείτο, αποξηραίνετο και εσυσκευάζετο. Κάθε φάση της παραγωγής ήταν απομονωμένη από τις υπόλοιπες, σε ένα σύμπλεγμα 10 κτιρίων. Περί το 1946 συνελέγησαν στατικά δείγματα αέρα στο ύψος της αναπνοής από 11 διαφορετικά σημεία. Αναφέρθηκαν μέσες συγκεντρώσεις «καδμίου» 18.9 και 31.3 mg/m³ για τα τμήματα άλεσης του δειούχου καδμίου και για το χώρο της συσκευασίας, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκε κατάποση σκόνης που είχε επικαθήσει στα χέρια των εργαζομένων. Επί τη βάση μετρήσεων ρουτίνας σε δείγματα αέρα μετά το 1955 και σε ατομικά δείγματα κατά το διάστημα 1973-76, η ατομική έκθεση (χωρίς διόρθωση για τη χρήση μάσκας προστασίας) των εργαζομένων στο χώρο των χρωμάτων (δειούχο κάδμιο) υπολογίσθηκε ότι ήταν περίπου 0.8 mg/m³ πριν το 1955 και λιγότερο από 0.2 mg/m³ στο διάστημα 1955-76. Μάσκες προστασίας από τη σκόνη είχαν χρησιμοποιηθεί μόνο περιστασιακά κατά τα προηγούμενα χρόνια, αλλά αργότερα επιβλήθηκε η υποχρεωτική τους χρησιμοποίηση. Ο δείκτης προστασίας που προσέφεραν υπολογίσθηκε σε 3.9 [15,16].

Στις πιο πρόσφατες αναλύσεις θνησιμότητας, μελετήθηκε μιά ομάδα 602 λευκών ανδρών που είχαν απασχοληθεί για τουλάχιστον έξη μήνες σε τμήματα παραγωγής καδμίου κατά το διάστημα 1940-69. Η αυξημένη θνησιμότητα από καρκίνο του πνεύμονα που παρατηρήθηκε για το διάστημα 1940-78 σε εργαζομένους που απασχολήθηκαν για πρώτη φορά πριν το 1926 - άρα μετά τη διακοπή της παραγωγής αρσενικού - μπορεί να οφείλεται σε παλαιότερη έκθεση σε αρσενικό (προτυπωμένος λόγος θνησιμότητας - standardized mortality ratio, SMR 714, διάστημα 95% αξιοπιστίας - 95% confidence interval, CI 195-1829). Η αύξηση του καρκίνου του πνεύμονα μεταξύ των ανδρών που άρχισαν να εργάζονται μετά το 1926 ήταν ιδιαίτερα σημαντική μεταξύ εκείνων που είχαν απασχοληθεί για περισσότερο από δύο χρόνια (SMR 229· 95% CI 131-371). Ο κίνδυνος καρκίνου του πνεύμονα σ' αυτή την υπο-ομάδα δεν ευσχετιζέτο κατά τα άλλα με τη διάρκεια της απασχόλησης αλλά αυξάνετο ανάλογα με την υπολογισθείσα συσσωρευτική έκθεση σε σκόνη και ατμούς καδμίου. Στη μελέτη αυτή δεν έγινε διαφοροποίηση της έκθεσης ως προς το είδος της ένωσης του καδμίου, ούτε και αναφέρθηκε η θνησιμότητα κατά τμήμα απασχόλησης (π.χ. τμήμα χρωμάτων). Ως εκ τούτου, δεν υπάρχουν πληροφορίες για την πιθανή σύνδεση του καρκίνου του πνεύμονα με την έκθεση ειδικά σε δειούχο κάδμιο. Περιορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι οι συνήθειες καπνίσματος των εργαζομένων στο εργοστάσιο δεν διέφεραν ουσιαστικά από εκείνες του γενικού πληθυσμού. Περαιτέρω έρευνα έδειξε ότι μολονότι η παραγωγή αρσενικού σταμάτησε το 1926, «αρσενικό» εξακολούθησε να υπάρχει στη πρώτη ύλη σε επίπεδα που εκυμαίνοντο, κατά διάφορους υπολογισμούς, από 5% έως 2-3% κατά το διάστημα 1926-39 και περίπου στο 1% από εκεί και έπειτα. Περαιτέρω υποδιαίρεση της ομάδας με βάση τον χρόνο πρώτης απασχόλησης έδειξε ότι υπήρχε αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του πνεύμονα σε άνδρες που απασχολήθηκαν για πρώτη φορά κατά το διάστημα 1926-39 (SMR 283· 95% CI 104-616) αλλά όχι σε άνδρες που πρωτοαπασχολήθηκαν μετά το 1940 (SMR 110· 95% CI 53-103). Αυτή η επανεκτίμηση των δεδομένων εξασθενίζει σημαντικά τα επιχειρήματα για τον πιθανό ρόλο της έκθεσης σε ενώσεις του καδμίου σαν κύριας αιτίας για την αυξημένη συχνότητα καρκίνου του πνεύμονα στους εργαζομένους αυτούς [17-20].

Η μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο των εργοστασίων εκκαμίνευσης και επεξεργασίας καδμίου περιέλαβε 6995 (αργότερα ο αριθμός αναθεωρήθηκε σε 6958) άνδρες που είχαν απασχοληθεί για τουλάχιστον ένα χρόνο κατά το διάστημα 1942-70 σε κάποιο από 17 εργοστάσια πέντε εταιρειών. Οι εργαζόμενοι στα «χρώματα και οξείδια», μερικοί από τους οποίους είχαν εκτεθεί κατά πάσα πιθανότητα σε δειούχο κάδμιο, αποτελούσαν το 8% του μελετη-

θέντος πληθυσμού. Δεν αναφέρθηκε η έκθεση σε δειούχο κάδμιο στα άλλα εργοστάσια, μολονότι η πιθανότητα ότι μερικοί εργαζόμενοι σε κάποιο μεγάλο χυτήριο μπορεί να είχαν εκτεθεί σε δειούχο κάδμιο δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Ο SMR για καρκίνο του πνεύμονα κατά το διάστημα 1943-84 για όλη την υπό μελέτη ομάδα ήταν 115 (95% CI 101-129). Δεν αναφέρθηκαν αποτελέσματα ειδικά για τους εργαζόμενους στα «χρώματα και οξείδια». Μιά υπο-ομάδα 4393 εργαζομένων σε χυτήριο γευδαργύρου - μολύβδου - καδμίου είχε SMR για καρκίνο του πνεύμονα 124 (95% CI 107-144). Βρέθηκε θετικός συσχετισμός των SMR με τη χρονική διάρκεια της απασχόλησης. Εν τούτοις, όταν ληφθούν υπ' όψη οι συγχυτικοί παράγοντες που σχετίζονται με την έκθεση σε χαλκό, αρσενικό, διοξείδιο του θείου και άλλες σκόνες, συμπεραίνεται ότι η αύξηση του καρκίνου του πνεύμονα δεν μπορεί να αποδοθεί στην έκθεση σε κάδμιο και ότι η πιο πιθανή αιτία σχετίζεται με μικτή έκθεση [21-23].

Παλαιότερες υπόνοιες ότι η έκθεση σε ενώσεις καδμίου (κατά κύριο λόγο το οξείδιο του καδμίου) μπορεί να αποτελεί παράγοντα πρόκλησης καρκίνου του προστάτη, άλλων καρκίνων του ουρογεννητικού συστήματος και καρκίνου του στομάχου, δεν τεκμηριώθηκαν με την παρακολούθηση των παραπάνω και άλλων ομάδων.

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Το δειούχο κάδμιο προκάλεσε κακοήδεις όγκους του πνεύμονα σε επίμυες, αλλά όχι σε μυές ή χάμστερ μετά από έκθεση με εισπνοή.

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να επιτρέπουν την αξιολόγηση της μεταλλαξογόνου ή γονοτοξικής δράσης του δειούχου καδμίου.

Δεν υπάρχουν επιδημιολογικά δεδομένα επαρκή για την αξιολόγηση της ικανότητας πρόκλησης καρκίνου στον άνθρωπο από το δειούχο κάδμιο. Οι μελέτες που υπάρχουν για τον άνθρωπο αφορούν κυρίως το οξείδιο του καδμίου και τα αποτελέσματά τους είναι αμφισβητήσιμα όσον αφορά την πιθανή σύνδεση του δειούχου καδμίου με τον καρκίνο του πνεύμονα.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Βιβλιογραφία

- [1] Vallee, B.L. and Ulmer, D.D. (1972) Biochemical effects of mercury, cadmium, and lead. *Ann. Rev. Biochem.*, **41**, 91-128
- [2] Hamer, D.H. (1986) Metallothionein. *Ann. Rev. Biochem.*, **55**, 913-951
- [3] Suzuki, K.T. and Yamamura, M. (1980) Changes of metal contents and isometallothionein levels in rat tissues after cadmium loading. *Biochem. Pharmacol.*, **29**, 2407-2412
- [4] Friberg, L. and Elinder, C.-G. (1988) Cadmium toxicity in humans. In: Prasad, A.S., ed., *Essential and Toxic Trace Elements in Human Health and Disease*, New York, Alan R. Liss, pp. 559-587
- [5] 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. 39-74
- [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 to 42*, Lyon, pp. 139-142
- [7] Oldiges, H., Hochrainer, D. and Glaser, U. (1989) Long-term inhalation study with Wistar rats and four cadmium compounds. *Toxicol. Environ. Chem.*, **19**, 217-222
- [8] Glaser, U., Hochrainer, D., Otto, F.J. and Oldiges, H. (1990) Carcinogenicity and toxicity of four cadmium compounds inhaled by rats. *Toxicol. Environ. Chem.*, **27**, 153-162
- [9] Heinrich, U., Pott, F., Dasenbrock, C., Konig, H., Peters, L. and Takenaka, S. (1986) Carcinogenicity studies in rats, hamsters and mice using various cadmium compounds. In: *Aersols: Formation and Reactivity*, Oxford, Pergamon, pp. 290-294
- [10] Heinrich, U., Peters, L., Rittinghausen, S., Ernst, H., Dasenbrock, C. and Mohr, U. (1988) Long-term inhalation exposure of Syrian golden hamsters and NMRI mice to various cadmium compounds. In: *4th IUPAC Cadmium Workshop. Schmollenberg-Grafschaft FRG, Germany*, p. 70
- [11] Pott, F., Ziem, U., Reiffer, F.J., Huth, F., Ernst, H. and Mohr, V. (1987) Carcinogenicity studies on fibres, metal compounds and some other dusts in rats. *Exp. Pathol.*, **32**, 129-152
- [12] Kazantzis, G. and Hanbury, W.J. (1966) The induction of sarcoma in the rat by cadmium sulphide and by cadmium oxide. *Br. J. Cancer*, **20**, 190-199
- [13] Maltoni, C. (1978) predictive carcinogenicity bioassays in industrial oncogenesis. *Prog. Biochem. Pharmacol.*, **14**, 47-56
- [14] Maltoni, C., Morisi, L. and Chieco, P. (1982) Experimental approach to the assessment

- of the carcinogenic risk of industrial inorganic pigments. *Adv. Mod. Environ. Toxicol.*, **2**, 77-92
- [15] Princi, F. (1947) A study of industrial exposure to cadmium. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, **29**, 315-320
- [16] Smith, T.J., Anderson, R.J. and Reading, J.C. (1980) Chronic cadmium exposures associated with kidney function effects. *Am. J. Ind. Med.*, **1**, 319-337
- [17] Lemen, R.A., Lee, J.S., Wagoner, J.K. and Blejer, H.P. (1976) Cancer mortality among cadmium production workers. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **271**, 273-279
- [18] Thun, M.J., Schnorr, T.M., Smith, A.B., Halperin, W.E. and Lemen, R.A. (1985) Mortality among a cohort of US cadmium production workers - an update. *J. Nat. Cancer Inst.*, **74**, 325-333
- [19] Thun, M.J., Schnorr, T.M. and Halperin, W.E. (1986) Retrospective mortality study of cadmium workers — an update. In: Wilson DZ. and Volpe R.A., eds. *Cadmium 86. Edited Proceedings of the Fifth International Cadmium Conference, San Francisco, 4-6 February 1986*. London, Cadmium Association, pp. 115-119
- [20] Lamm, S. (1986) Analysis of mortality studies of Globe, Colorado cadmium workers. In: Wilson D. and Volpe R.A., eds. *Cadmium 86. Edited proceedings of the Fifth International Cadmium Convergence, San Francisco, 4-6 February 1986*. London, Cadmium Association, pp. 120-126
- [21] Armstrong, B.G. and Kazantzis, G. (1983) The mortality of cadmium workers. *Lancet*, **I**, 1425-1427
- [22] Ades, A.E. and Kazantzis, G. (1988) Lung cancer in a non-ferrous smelter: the role of cadmium. *Br. J. Ind. Med.*, **45**, 435-442
- [23] Kazantzis, G., Lam, T. and Sullivan, K.R. (1988) Mortality of cadmium-exposed workers. A five-year update. *Scand. J. Work Environ. Health*, **14**, 220-223

ΟΞΙΚΟΣ ΜΟΛΥΒΔΟΣ

CAS No 301-04-2

EINECS No 206-104-4

1. Εισαγωγικά σχόλια

Ο οξικός μόλυβδος απαντάται σαν τρι-υδρίτης. Είναι πολύ διαλυτός στο νερό και τη γλυκερόλη και διαλυτός στην αιθυλική αλκοόλη. Χρησιμοποιείται στη βαφή και την εκτύπωση βαμβακερών καθώς και στην παραγωγή ενώσεων του μολύβδου. Θα πρέπει να προσεχθεί ώστε να μην γίνει σύγχυση μεταξύ του οξικού μολύβδου και του βασικού οξικού μολύβδου ή του υποοξικού μολύβδου (CAS 1335-32-6), και τα δύο από τα οποία είναι ουσιαστικά μίγματα του οξικού μολύβδου με το υδροξείδιο του μολύβδου.

Ο μόλυβδος ανήκει στην ομάδα 14 του περιοδικού πίνακα κατά IUPAC (ατομικός αριθμός 82: 2-8-18-32-18-4) και απαντάται σε δύο καταστάσεις οξειδωσης, II και IV, καθώς επίσης και στη στοιχειακή κατάσταση, 0. Οι κύριες ανόργανες μορφές του μολύβδου που βρίσκονται στο περιβάλλον είναι δισθενείς, ενώ οι οργανικές μορφές του είναι τετρασθενείς.

Ο μεταβολισμός του ανόργανου μολύβδου έχει πρόσφατα ανασκοπηθεί [1]. Μετά την κατάποσή τους, τα ιόντα μολύβδου (ακόμα και εκείνα των διαλυτών αλάτων) δεν απορροφώνται από το έντερο. Μπορούν να εισέλθουν στην κυκλοφορία του αίματος πίο εύκολα μέσω της εισπνοής, ιδίως αν το μέγεθος των σωματιδίων είναι μικρό. Οι ταχύτητες απορρόφησης επηρεάζονται από τα διατροφικά επίπεδα άλλων μετάλλων, περιλαμβανομένου του σιδήρου: επίμυες οι οποίοι έχουν έλλειψη σιδήρου μπορούν να απορροφήσουν εικοσαπλάσια από την κανονική ποσότητα μολύβδου [2]. Η απέκκριση γίνεται κυρίως από τη χολή και τα ούρα. Στο πλάσμα του αίματος ο μόλυβδος είναι κατά κύριο λόγο δεσμευμένος σε πρωτεΐνες, αλλά ένα μέρος του μπορεί να απελευθερωθεί, πράγμα που επιτρέπει στο ιόν να περνά το φράγμα μεταξύ αίματος και εγκεφάλου και να φθάνει στον εγκέφαλο όπου και εμφανίζεται κατά κύριο λόγο η τοξικότητά του. Στα κύτταρα είναι επίσης κατά κύριο λόγο δεσμευμένος σε πρωτεΐνες και στα ερυθροκύτταρα κυρίως στην αιμοσφαιρίνη. Η μεταλλοθειονίνη δεν συμβάλλει σημαντικά στην αποθήκευση του μολύβδου. Παρά τη γρήγορη απέκκριση, κάποια ποσότητα μολύβδου συσσωρεύεται στο σώμα, το 90% της οποίας εντοπίζεται στον σκελετό.

Τα ιόντα μολύβδου σχηματίζουν δειούχες ενώσεις με τις σουλφυδρυλομάδες κυστεΐνης και λιγότερο σταθερά σύμπλοκα με τις πλευρικές ομάδες άλλων αμινοξέων. Σχηματίζουν επίσης σύμπλοκα με τα νουκλεϊνικά οξέα. Κατά συνέπεια προκαλούν αναστολή ενζύμων που φέρουν μιά μοναδική λειτουργική σουλφυδρυλομάδα, αν και λιγότερο αποτελεσματικά από τα ιόντα Hg [II] και Cd [II]. Πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις Pb [II] μπορούν να αναστείλουν ορισμένα ένζυμα, όπως η αφυδρογονάση των λιποαμιδίων, μερικές ΑΤΡάσες και η αφυδράση του δ-αμινολεβουλινικού, ίσως μέσω επίδρασης σε δι-σουλφυδρυλομάδες των ενεργών κέντρων. Η ποιο δραματική επίδρασή του είναι η αναστολή της σύνθεσης της αιμοσφαιρίνης, κάτι που επιτυγχάνεται με δύο κυρίως τρόπους: Σε πολύ χαμηλές δόσεις, αναστέλλει την αφυδράση του δ-αμινολεβουλινικού, με αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της βιοσύνθεσης της πορφυρίνης. Στη συνέχεια, αναστέλλει την σιδηροχηλατάση, το ένζυμο που καταλύει την προσθήκη του σιδήρου στην πρωτοπορφυρίνη IX. Σαν αποτέλεσμα, παρατηρείται πολύ μεγάλη απέκκριση στα ούρα του δ-αμινολεβουλινικού, διαφόρων πορφυρινών και πορφυρινογόνου [3].

Άλλες βιοχημικές επιδράσεις του μολύβδου που έχουν αναφερθεί περιλαμβάνουν την αναστολή της οξειδάσης των μονο-αμινών [4] και άλλων ενζύμων [5] του εγκεφάλου και την πρόσληψη των ιόντων ασβεστίου από τα μιτοχόνδρια του νεφρού [6].

Ο οξικός μόλυβδος έχει ταξινομηθεί και επισημανθεί από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων: Χη, Τ· R 33-47-48/22· S44-53 (Παράρτημα 1, Οδηγία του Συμβουλίου 67/548/ΕΟΚ).

Ο μόλυβδος και οι ενώσεις του μολύβδου εξετάστηκαν από επιτροπές εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1980 [7] και 1987 [8]. Το συμπέρασμα της ομάδας που συγκλήθηκε το 1987 ήταν ότι υπάρχει ανεπαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του μολύβδου και των ενώσεων του μολύβδου στον άνθρωπο, ενώ υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης των ανοργάνων ενώσεων του μολύβδου και ανεπαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης των οργανικών ενώσεων του μολύβδου σε πειραματόζωα. Κατά συνέπεια, η συνολική αξιολόγηση ήταν ότι ο μόλυβδος και οι ανόργανες ενώσεις του είναι ενδεχόμενα καρκινογόνα για τον άνθρωπο (Ομάδα 2B) ενώ οι οργανικές ενώσεις του μολύβδου δεν μπορούν να ταξινομηθούν ως προς την ικανότητα καρκινογένεσης στον άνθρωπο (Ομάδα 3).

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Δεν έχει αναφερθεί πειραματική μελέτη χορήγησης του οξικού μολύβδου με εισπνοή χρησιμοποιώντας πρωτόκολλο κατάλληλο για τον έλεγχο της ικανότητας καρκινογένεσης.

Σε είκοσι αρσενικούς επίμυες Wistar (δεν διευκρινίζεται η απουσία ειδικών παθογόνων) χορηγήθηκε τροφή η οποία περιείχε 1% κατά βάρος οξικό μόλυβδο επί ένα χρόνο, μετά από τον οποίο χορηγήθηκε κανονική τροφή. Όλα τα ζώα πέθαναν μέσα σε 629 ημέρες. Τα 15/20 είχαν αναπτύξει όγκους του νεφρού, από τους οποίους οι 14 καταγράφηκαν σαν καρκινώματα. Δεν χρησιμοποιήθηκε ομάδα μη - εκτεθέντων μαρτύρων, αλλά σε μια ομάδα 20 ομοίων επίμυων χορηγήθηκε η ίδια τροφή μαζί με αλλυλ-ισοπροπυλ-ακετυλο-καρβαμίδιο (sedormid) για να εξεταστεί κατά πόσον οι πορφυρίνες, των οποίων ο μόλυβδος προκαλεί αυξημένη απέκκριση, θα μπορούσαν να είναι το πραγματικό καρκινογόνο. Δεν ανιχνεύθηκαν όγκοι του νεφρού στην ομάδα αυτή [9].

Σε 126 επίμυες Wistar (94 αρσενικούς, 32 θηλυκούς, δεν διευκρινίζεται η απουσία ειδικών παθογόνων) χορηγήθηκε οξικός μόλυβδος μέσω της τροφής σε ποσότητα που αντιστοιχούσε σε μέση κατανάλωση αρχικά 3 mg/ημέρα και που αργότερα αυξήθηκε σε 4 mg/ημέρα. Η ομάδα των μαρτύρων αποτελείται από 32 ζώα (19 αρσενικά, 3 θηλυκά). Ανιχνεύθηκαν όγκοι του νεφρού (μίγμα από αδενώματα και καρκινώματα) σε 58 αρσενικά ζώα (37 μονόπλευροι και 21 αμφοτερόπλευροι) και 14 θηλυκά ζώα (7 μονόπλευροι και 7 αμφοτερόπλευροι). Δεν βρέθηκαν όγκοι του νεφρού στους μάρτυρες [10,11]. Άλλη μία μελέτη έδωσε όμοια αποτελέσματα [12].

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Ο οξικός μόλυβδος αυξάνει τα επίπεδα μιας πρωτεΐνης του πυρηνικού σκελετού (p32/6.3) σε κύτταρα 2α νευροβλαστώματος μυός [13]. Ήταν τοξικός αλλά όχι μεταλλαξογόνος για τον ενδοκυτταρικό βακτηριοφάγο T4 στην *Escherichia coli* BB [14]. Δεν αποδείχθηκε μεταλλαξογόνος σε *Salmonella typhimurium* (στελέχη TA98, TA100 και TA1537) με ή χωρίς προσθήκη εξωγενούς συστήματος μεταβολικής ενεργοποίησης από συκώτι επίμυος [15]. Έδωσε επίσης αρνητικά αποτελέσματα σε συστήματα δοκιμής *rec* σε *Bacillus subtilis* [16,17]. Δεν αύξησε τον μιτωτικό ανασυνδυασμό σε *Saccharomyces cerevisiae* D3 με ή χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση [18].

Σε συστήματα δοκιμασίας βασισμένα σε καλλιέργειες κυττάρων θηλαστικών, ο οξικός μόλυβδος προκάλεσε ρήγματα στο DNA κυττάρων εμβρύου syrian χάμστερ [19] αλλά δεν προκάλεσε TFT μεταλλάξεις σε κύτταρα από λέμφωμα μυός [20]. Αύξησε τον αριθμό των ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων σε ανδρώπινα λεμφοκύτταρα αλλά όχι σε μακροφάγα κύτταρα επίμυος [21]. Η αξιολόγηση της ικενότητας πρόκλησης χρωμοσωμικών βλαβών οδήγησε τόσο σε θετικά [22] όσο και σε αρνητικά [23] αποτελέσματα. Τα τελευταία εσυσχετίζοντο με μείωση του μιτωτικού δείκτη. Ο οξικός μόλυβδος προκάλεσε εξαλλαγή κυττάρων εμβρύου syrian χάμστερ, κυττάρων μυός Balb/3T3 καθώς και κυττάρων εμβρύου επίμυος επιμολυσμένων με τον ιό της λευχαιμίας [24-26].

Σε *in vivo* δοκιμασίες έδωσε αρνητικά αποτελέσματα σε συστήματα μεσολάβησης ξενιστή με *Salmonella typhimurium* και *Saccharomyces cerevisiae* [27]. Σε μύες, ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση προκάλεσε αύξηση των σπερματικών ανωμαλιών αλλά όχι επαγωγή μικροπυρήνων σε κύτταρα μυελού των οστών [15]. Σε επίμυες υπήρξε μικρή αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση των χρωμοσωμικών ανωμαλιών και μικροπυρήνων σε κύτταρα μυελού των οστών [28]. Χορήγηση από το στόμα σε πιθήκους (*Macaca irus*) προκάλεσε σημαντική αύξηση στη συχνότητα ρηγμάτων σε χρωμοσώματα και χρωματίδες λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος [29,30].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Δεν βρέθηκαν στοιχεία που να συσχετίζουν την ανδρώπινη έκθεση σε οξικό μόλυβδο με τον καρκίνο.

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Η από το στόμα χορήγηση οξικού μολύβδου προκάλεσε κακοήδεις όγκους του νεφρού σε επίμυες.

Ο οξικός μόλυβδος δεν είναι γονοτοξικός σε προκαρυωτικά ή κατώτερα ευκαρυωτικά. Ο οξικός μόλυβδος προκάλεσε βλάβες στο DNA και ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων σε κύτταρα θηλαστικών και κυτταρικό μετασχηματισμό. *In vivo*, προκάλεσε σπερματικές ανωμαλίες σε μύες και χρωμοσωμικές βλάβες σε μύες και πιθήκους.

Δεν υπάρχουν επιδημιολογικά στοιχεία επαρκή για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης του οξικού μολύβδου στον άνθρωπο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Βιβλιογραφία

- [1] Skerfving, S. (1988) Toxicology of inorganic lead. In: Prasad, A.S., ed., *Essential and Toxic Trace Elements in Human Health and Disease*, New York, Alan R. Liss, pp. 611-630
- [2] Underwood, E.J. (1977) *Trace Elements in Human and Animal Nutrition*, New York, Academic Press, pp. 410-423
- [3] Vallee, B.L. and Ulmer, D.D. (1972) Biochemical effects of mercury, cadmium, and lead. *Ann. Rev. Biochem.*, **41**, 91-128
- [4] Unni, L.K. and Caspers, M.L. (1985) Inhibition of bovine brain monoamine oxidase by lead. *Biochem. Pharmacol.*, **34**, 2536-2566
- [5] Regunathan, S. and Sundaresan, R. (1984) Pyruvate metabolism in the brain of young rats intoxicated with organic and inorganic lead. *J. Neurochem.*, **43**, 1346-1352
- [6] Kapoor, S.C. and van Rossum, G.D.V. (1984) Effects of Pb^{2+} added *in vitro* on Ca^{2+} movements in isolated mitochondria and slices of rat kidney cortex. *Biochem. Pharmacol.*, **33**, 1771-1778
- [7] IARC (1980) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man*, Vol. 23, *SOME Metals and Metallic Compounds*, Lyon, pp. 325-415
- [8] 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. 230-232
- [9] Boyland, E., Dukes, C.E., Grover, P.L. and Mitchley, B.C.V. (1962) The induction of renal tumours by feeding lead acetate to rats. *Br. J. Cancer*, **16**, 283-288
- [10] Zawirska, B. and Medras, K. (1968) Tumoren und Storungen des Porphyrinstoffwechsels bei Ratten mit chronischer experimenteller Bleiintoxikation. *Zentrabl. Allg. Pathol. pathol. Anat.*, **111**, 1-12
- [11] Zawirska, B. and Medras, K. (1972) Morphology and biological activity of transplantable 'interstitioma testis' induced with lead acetate. *Arch. Immunol. Ther. exp.*, **20**, 243-255

- [12] Koller, L.D., Kerkvliet, N.I. and Exon, J.H. (1985) Neoplasia induced in male rats fed lead acetate, ethyl urea and sodium nitrite. *Toxicol. Pathol.*, **13**, 50-57
- [13] Klann, E. and Shelton, K.R. (1989) The effect of lead on the metabolism of a nuclear matrix protein which becomes prominent in lead-induced intranuclear inclusion bodies. *J. Biol. Chem.*, **264**, 16969-16972
- [14] Corbett, T.H., Heidelberger, C. and Dove, W.F. (1970) Determination of the mutagenic activity to bacteriophage T4 of carcinogenic and noncarcinogenic compounds. *Mol. Pharmacol.*, **6**, 667-679
- [15] Bruce, W.R. and Heddle, J.A. (1979) The mutagenic activity of 61 agents as determined by the micronucleus, *Salmonella*, and sperm abnormality assays. *Can. J. Genet. Cytol.*, **21**, 319-334
- [16] Nishioka, H. (1975) Mutagenic activities of metal compounds in bacteria. *Mutat. Res.*, **31**, 185-189
- [17] Kanematsu, N., Hara, M. and Kada, T. (1980) *Rec* assay and mutagenicity studies on metal compounds. *Mutat. Res.*, **77**, 109-116
- [18] Simmon, V.F. (1979) *In vitro* assays for recombinogenic activity of chemical carcinogens and related compounds with *Saccharomyces cerevisiae* D3. *J. Natl Cancer Inst.*, **62**, 901-909
- [19] DiPaolo, J.A., Nelson, R.L. and Casto, B.C. (1978) *In vitro* neoplastic transformation of Syrian hamster cells by lead acetate and its relevance to environmental carcinogenesis. *Br. J. Cancer*, **38**, 452-455
- [20] Amacher, D.E. and Paillet, S.C. (1980) Induction of trifluorothymidine-resistant mutants by metal ions in L5178Y/TK⁺ cells. *Mutat. Res.*, **78**, 279-288
- [21] Andersen, O. (1983) Effects of coal combustion products and metal compounds on sister chromatid exchange (SCE) in a macrophagelike cell line. *Environ. Health Perspect.*, **47**, 239-253
- [22] Deknudt, Gh. and Deminatti, M. (1978) Chromosome studies in human lymphocytes after *in vitro* exposure to metal salts. *Toxicology*, **10**, 67-75
- [23] Beek, B. and Obe, G. (1974) Effect of lead acetate on human leukocyte chromosomes *in vitro*. *Experientia*, **30**, 1006-1007
- [24] Pienta, R.J., Poiley, J.A. and Lebherz, W.B., III (1977) Morphological transformation of early passage golden Syrian hamster embryo cells derived from cryopreserved primary cultures as a reliable *in vitro* bioassay for identifying diverse carcinogens. *Int. J. Cancer*, **19**, 642-655
- [25] Dunkel, V.C., Pienta, R.J., Sivak, A. and Traul, K.A. (1981) Comparative neoplastic

- transformation responses of Balb/3T3 cells, Syrian hamster embryo cells, and rauscher murine leukemia virus-infected Fischer 344 rat embryo cells to chemical carcinogens. *J. Natl Cancer Inst.*, **67**, 1303-1315
- [26] Heck, J.D. and Costa, M. (1982) *In vitro* assessment of the toxicity of metal compounds. I. Mammalian cell transformation. *Biol. Trace Elem. Res.*, **4**, 71-82
- [27] Simmon, V.F., Rosenkranz, H.S., Zeiger, E. and Poirier, L.A. (1979) Mutagenic activity of chemical carcinogens and related compounds in the intraperitoneal host-mediated assay. *J. Natl Cancer Inst.*, **62**, 911-918
- [28] tachi, K., Nishimae, S. and Saito, K. (1985) Cytogenetic effects of lead acetate on rat bone marrow cells. *Arch. Environ. Health*, **40**, 144-147
- [29] Gerber, G.B., Léonard, A. and Jacquet, P. (1980) Toxicity, mutagenicity and teratogenicity of lead. *Mutat. Res.*, **76**, 115-141
- [30] Jacquet, P. and Tachon, P. (1981) Effects of long-term lead exposure on monkey leukocyte chromosomes. *Toxicol. Lett.*, **8**, 165-169

ΦΩΣΦΟΡΙΚΟΣ ΜΟΛΥΒΔΟΣ

CAS No 7446-27-7

EINECS No.231-205-5

1. Εισαγωγικά σχόλια

Ο φωσφορικός μόλυβδος είναι μια λευκή σκόνη, πρακτικά αδιάλυτη στο νερό (50 mg/l στους 20°C) ή την αλκοόλη. Χρησιμοποιείται σε πλαστικά και χρώματα.

Ο μόλυβδος ανήκει στην ομάδα 14 του περιοδικού πίνακα κατά IUPAC (ατομικός αριθμός 82: 2-8-18-32-18-4) και απαντάται σε δύο καταστάσεις οξείδωσης, II και IV, καθώς επίσης και στη στοιχειακή κατάσταση, 0. Οι κύριες ανόργανες μορφές του μολύβδου που απαντώνται στο περιβάλλον είναι δισθενείς, ενώ οι οργανικές μορφές του είναι τετρασθενείς.

Ο μεταβολισμός του ανόργανου μολύβδου έχει πρόσφατα ανασκοποηθεί [1]. Μετά την κατάποσή τους, τα ιόντα μολύβδου (ακόμα και εκείνα των διαλυτών αλάτων) δεν απορροφώνται από το έντερο. Μπορούν να εισέλθουν στην κυκλοφορία του αίματος πίο εύκολα μέσω της εισπνοής, ιδίως αν το μέγεθος των σωματιδίων είναι μικρό. Οι ταχύτητες απορρόφησης επηρεάζονται από τα διατροφικά επίπεδα άλλων μετάλλων, περιλαμβανομένου του σιδήρου: επίμυες οι οποίοι έχουν έλλειψη σιδήρου μπορούν να απορροφήσουν εικοσαπλάσια από την κανονική ποσότητα μολύβδου [2]. Η απέκκριση γίνεται κυρίως από τη χολή και τα ούρα. Στο πλάσμα του αίματος ο μόλυβδος είναι κατά κύριο λόγο δεσμευμένος σε πρωτεΐνες, αλλά ένα μέρος του μπορεί να απελευθερωθεί, πράγμα που επιτρέπει στο ιόν να περνά το φράγμα μεταξύ αίματος και εγκεφάλου και να φθάνει στον εγκέφαλο όπου και εμφανίζεται κατά κύριο λόγο η τοξικότητά του. Στα κύτταρα είναι επίσης κατά κύριο λόγο δεσμευμένος σε πρωτεΐνες και στα ερυθροκύτταρα κυρίως στην αιμοσφαιρίνη. Η μεταλλοθειονίνη δεν συμβάλλει σημαντικά στην αποθήκευση του μολύβδου. Παρά τη γρήγορη απέκκριση, κάποια ποσότητα μολύβδου συσσωρεύεται στο σώμα, το 90% της οποίας εντοπίζεται στον σκελετό.

Τα ιόντα μολύβδου σχηματίζουν θειούχες ενώσεις με τις σουλφυδρυλομάδες κυστεΐνης και λιγώτερο σταθερά σύμπλοκα με τις πλευρικές ομάδες άλλων αμινοξέων. Σχηματίζουν επίσης σύμπλοκα με τα νουκλεϊνικά οξέα. Κατά

συνέπεια προκαλούν αναστολή ενζύμων που φέρουν μια μοναδική λειτουργική σουλφυδρυλομάδα, άνκαι λιγώτερο αποτελεσματικά από τα ιόντα Hg [II] και Cd [II]. Πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις Pb[II] μπορούν να αναστείλουν ορισμένα ένζυμα, όπως η αφυδράση του δ-αμινολεβουλινικού, ίσως μέσω επίδρασης σε δι-σουλφυδρυλομάδες των ενεργών κέντρων. Η πιο δραματική επίδρασή του είναι η αναστολή της σύνδεσης της αιμοσφαιρίνης, κάτι που επιτυγχάνεται με δύο κυρίως τρόπους: Σε πολύ χαμηλές δόσεις, αναστέλλει την αφυδράση του δ-αμινολεβουλινικού με αποτέλεσμα να παρεμποδίζει την βιοσύνθεση της πορφυρίνης. Στη συνέχεια, αναστέλλει την σιδηροχηλατάση, το ένζυμο που καταλύει την προσθήκη του σιδήρου στην πρωτοπορφυρίνη IX. Σαν αποτέλεσμα, παρατηρείται μια πολύ μεγάλη απέκκριση στα ούρα του δ-αμινολεβουλινικού, διαφόρων πορφυρινών και πορφυρινογόνου [3].

Άλλες βιοχημικές επιδράσεις του μολύβδου που έχουν αναφερθεί περιλαμβάνουν την αναστολή της οξειδάσης των μονο-αμινών [4] και άλλων ενζύμων [5] του εγκεφάλου και την πρόσληψη των ιόντων ασβεστίου από τα μιτοχόνδρια του νεφρού [6].

Ο φωσφορικός μόλυβδος έχει ταξινομηθεί και επισημανθεί από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων: Χη, Τ· R 33-47-48/22· S44-53 (Παράρτημα 1, Οδηγία του Συμβουλίου 67/548/ΕΟΚ).

Ο μόλυβδος και οι ενώσεις του μολύβδου εξετάστηκαν από επιτροπές εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1980 [7] και 1987 [8]. Το συμπέρασμα της ομάδας που συγκλήθηκε το 1987 ήταν ότι υπάρχει ανεπαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του μολύβδου και των ανοργάνων ενώσεων του μολύβδου στον άνθρωπο, επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης των ανοργάνων ενώσεων του μολύβδου και ανεπαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης των οργανικών ενώσεων του μολύβδου σε πειραματόζωα. Κατά συνέπεια, η συνολική αξιολόγηση ήταν ότι ο μόλυβδος και οι ανόργανες ενώσεις του είναι ενδεχόμενα καρκινογόνα για τον άνθρωπο (Ομάδα 2B) ενώ οι οργανικές ενώσεις του μολύβδου δεν μπορούν να ταξινομηθούν ως προς την ικανότητα καρκινογένεσης στον άνθρωπο (Ομάδα 3).

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Δεν έχει αναφερθεί πειραματική μελέτη χορήγησης του φωσφορικού μολύβδου με εισπνοή ή κατάποση χρησιμοποιώντας πρωτόκολλο κατάλληλο για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης.

Σε μια ομάδα 270 λευκών επίμυων (δεν αναφέρονται το φύλο, το στέλεχος ή η απουσία ειδικών παθογόνων) χορηγήθηκε υποδόρια φωσφορικός μολύβδος σε δόσεις 20 mg σε φυσιολογικό ορρό κάθε εβδομάδα, μέχρι 16 μήνες. Η συνολική δόση ήταν 40-760 mg ανά επίμυ. Από τα 112 εκτεθέντα ζώα που εξετάσθηκαν ιστολογικά, τα 21 είχαν όγκους του νεφρού. Από τα 29 ζώα που επιβίωσαν για πάνω από 10 μήνες, τα 19 είχαν όγκους του νεφρού. Οι όγκοι ήταν κυρίως αδενώματα, τόσο μονόπλευρα όσο και αμφοτερόπλευρα, αλλά τρία ζώα είχαν καρκινώματα, δύο από τα οποία μεταστατικά. Δεν ανιχνεύθηκαν όγκοι του νεφρού σε ομάδα 40 μαρτύρων. Οι συγγραφείς ισχυρίζονται ότι η ύπαρξη όγκων του νεφρού δεν συσχετίζεται με τη δόση του φωσφορικού μολύβδου που χορηγήθηκε [9,10]. Άλλες μελέτες στις οποίες ενέθηκε φωσφορικός μολύβδος έχουν δώσει παρόμοια αποτελέσματα [11,12].

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Δεν βρέθηκαν στοιχεία στη βιβλιογραφία για την μεταλλαξογόνο ή γονοτοξική δράση του φωσφορικού μολύβδου.

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Δεν βρέθηκαν δεδομένα που να συσχετίζουν την ανθρώπινη έκθεση σε φωσφορικό μολύβδο με καρκίνο.

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Δεν υπάρχουν στοιχεία για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης από φωσφορικό μολύβδο μετά από εισπνοή ή κατάποση. Σε επίμυες, υποδόρια χορήγηση φωσφορικού μολύβδου προκάλεσε καρκίνους του νεφρού.

Δεν υπάρχουν στοιχεία για την μεταλλαζογόνο ή γονοτοξική δράση του φωσφορικού μολύβδου.

Δεν υπάρχουν επιδημιολογικά στοιχεία επαρκή για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης του φωσφορικού μολύβδου στον άνθρωπο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Βιβλιογραφία

- [1] Skerfving, S. (1988) Toxicology of inorganic lead. In: Prasad, A.S., ed., *Essential and Toxic Trace Elements in Human Health and Disease*, New York, Alan R. Liss, pp. 611-630
- [2] Underwood, E.J. (1977) *Trace Elements in Human and Animal Nutrition*, New York, Academic Press, pp. 410-423
- [3] Vallee, B.L. and Ulmer, D.D. (1972) Biochemical effects of mercury, cadmium, and lead. *Ann. Rev. Biochem.*, **41**, 91-128
- [4] Unni, L.K. and Caspers, M.L. (1985) Inhibition of bovine brain monoamine oxidase by lead. *Biochem. Pharmacol.*, **34**, 2563-2566
- [5] Regunathan, S. and Sundaresan, R. (1984) Pyruvate metabolism in the brain of young rats intoxicated with organic and inorganic lead. *J. Neurochem.*, **43**, 1346-1351
- [6] Kapoor, S.C. and van Rossum, G.D.V. (1984) Effects of Pb^{2+} added *in vitro* on Ca^{2+} movements in isolated mitochondria and slices of rat kidney cortex. *Biochem. Pharmacol.*, **33**, 1771-1778
- [7] IARC (1980) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man*, Vol. 23, *Some Metals and Metallic Compounds*, Lyon, pp. 325-415
- [8] 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. 230-232
- [9] Zollinger, H.U. (1953) Durch chronische Bleibergiftung erzeugte Nierenadenome und carcinome bei Ratten und ihre Beziehungen zu den entsprechenden Neubildungen des Menschen. *Virchows Arch.*, **323**, 694-710
- [10] Tonz, O. (1957) Nierenveränderungen bei experimenteller chronischer Bleibergiftung (Ratten). *Z. Ges. Exp. Med.*, **128**, 361-377

- [11] Roe, F.J.C., Boyland, E., Dukes, C.E. and Mitchley, B.C.V. (1965) Failure of testosterone or xanthopterin to influence the induction of renal neoplasms by lead in rats. *Br. J. Cancer*, **19**, 860-866
- [12] Balo, J., Bajtai, A. and Szende, B. (1965) Chronicus olomphospat kezelessel létrehozott kiserletes veseadenomak. *Magy. Onkol.*, **9**, 144-151

**ΣΥΝΟΠΤΙΚΕΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ
ΤΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ**

**- ΟΡΓΑΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΗ ΜΕΤΑΛΛΙΚΕΣ
ΕΝΩΣΕΙΣ**

ΑΚΕΤΑΛΔΕΥΔΗ
CAS No. 75-07-0
EINECS No. 200-836-8

1. Εισαγωγικά σχόλια

Η ακεταλδεΐδη είναι ένα εύφλεκτο υγρό (σημείο ζέσεως, 21°C), με δυνατή οσμή, αναμίξιμο με το νερό και τους περισσότερους οργανικούς διαλύτες. Πολυμερίζεται εύκολα προς ένα λιγότερο πτητικό, μη δραστικό τριμερές, την παρα-αλδεΐδη (σημείο τήξεως, 12°C· σημείο ζέσεως, 124°C) ή προς ένα στερεό πολυμερές, την μεταλδεΐδη (σημείο τήξεως, 112°C), και τα δύο από τα οποία υφίστανται αργή διάσπαση. Χρησιμοποιείται στην παρασκευή χημικών, περιλαμβανομένων του οξικού οξέος και της βουτανόλης, του συνθετικού καουτσούκ, πλαστικών καθώς και χρωμάτων ανιλίνης.

Η ακεταλδεΐδη αναφέρεται σαν μεταβολικό ενδιάμεσο στα ανώτερα φυτά και έχει ανιχνευθεί σε πολλά φρούτα, λαχανικά και αιθέρια έλαια που εκχυλίζονται από βότανα. Αφού οι άνθρωποι τρώνε φρούτα και πίνουν φρουτοχυμούς, πρέπει η ακεταλδεΐδη να υπάρχει μόνιμα στον ανθρώπινο οργανισμό.

Ο μεταβολισμός της ακεταλδεΐδης έχει περιγραφεί εκτενώς. Είναι το πρώτο προϊόν μεταβολισμού που δημιουργείται μετά την κατάποση αιθυλικής αλκοόλης, μια αντίδραση που καταλύεται από την αφυδρογονάση της αλκοόλης: κατά συνέπεια, ενοχοποιείται για τη βλάβη που προκαλείται από την αιθυλική αλκοόλη στους ιστούς. Επειδή η πορεία αυτή είναι αντιστρέψιμη, περίσσεια ακεταλδεΐδης μπορεί να οδηγήσει σε παραγωγή αιθυλικής αλκοόλης στους ιστούς. Η αντίδραση της αφυδρογονάσης της αλκοόλης λαμβάνει χώρα κυρίως στο διαλυτό κυτταρόπλασμα των κυττάρων του ήπατος, όπου βρίσκεται το μεγαλύτερο μέρος της [1]. Κατόπιν η ακεταλδεΐδη οξειδώνεται κυρίως από την αφυδρογονάση της αλδεΐδης προς οξικό. Ακολούθως μεταβολίζεται σαν ακετυλο-συνένζυμο Α μέσω του κύκλου του τρικαρβοξυλικού οξέος προς διοξείδιο του άνθρακος ή κετονικά σώματα. Το ακετυλο-συνένζυμο Α μπορεί επίσης να πάρει μέρος σε βιοσυνθετικές αντιδράσεις. Τα ένζυμα που καταλύουν την μετατροπή της ακεταλδεΐδης προς οξικό υπάρχουν κυρίως στα κύτταρα του ήπατος και, σε μικρότερες ποσότητες, σε άλλους ιστούς, περιλαμβανομένου του ρινικού βλεννογόνου [2]. Στον άνθρωπο, υπάρχει ένας καλά χαρακτηρισμένος πολυμορφισμός της αφυδρογονάσης της αλδεΐδης. Κατά συνέπεια, υπάρχει μια ποικιλία μορφών

του ενζύμου με διαφορετική δραστικότητα. Μερικοί πληθυσμοί παρουσιάζουν σημαντικά μειωμένη ενζυμική δραστικότητα, πράγμα που επηρεάζει την ευαισθησία τους στις τοξικές επιδράσεις της ακεταλδεΐδης [3].

Η ακεταλδεΐδη αναστέλει τις μιτοχονδριακές λειτουργίες, εμποδίζοντας την οξειδωτική φωσφορυλίωση και αναστέλλοντας την αναπνοή των εξαρτώμενων από το NAD υποστρωμάτων [4]. Επίσης αναστέλλει τις εξαρτώμενες από τη θειαμίνη αντιδράσεις μέσω της εξάντλησης των ενδοκυτταρικών αποθεμάτων των συνενζύμων της θειαμίνης [5]. Μπορεί να αλληλεπιδρά και να συνδέεται με σουλφυδρυλικές ομάδες και αμινομάδες. Αντιδρά *in vitro* με τη σουλφυδρυλική ομάδα της κυστεΐνης, ένωση η οποία ενδέχεται να ασκεί έτσι προστατευτική δράση [4].

Η ακεταλδεΐδη έχει ταξινομηθεί και επισημανθεί από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων: F + , Xi· R12-36/37-40· S16-33-36/37 (Παράρτημα I, Οδηγία του Συμβουλίου 67/548/ΕΟΚ).

Η ακεταλδεΐδη εξετάστηκε από επιτροπές εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1984 [6] και 1987 [7]. Το συμπέρασμα της ομάδας που συνεδρίασε το 1987 ήταν ότι υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης της ακεταλδεΐδης σε πειραματόζωα αλλά ανεπαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης της ακεταλδεΐδης στον άνθρωπο. Κατά συνέπεια, η συνολική αξιολόγηση ήταν ότι η ακεταλδεΐδη είναι ενδεχόμενα καρκινογόνος για τον άνθρωπο (Ομάδα 2B).

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

(Για να μετατρέψουμε μέρη ανά εκατομμύριο - ppm - ακεταλδεΐδης στον αέρα σε χιλιοστόγραμμα ανά κυβικό μέτρο, πολλαπλασιάζουμε επί 1.8).

Ομάδες 105 αρσενικών και 105 θηλυκών επίμυων Wistar εκτέθηκαν με εισπνοή σε ατμούς ακεταλδεΐδης (δεν αναφέρεται η καθαρότητα) σε συγκεντρώσεις 0, 750, 1500, ή 3000 ppm (90, 1350, 2700, ή 5400 mg/m³) για 6 ώρες/ημέρα, πέντε μέρες την εβδομάδα για χρονικό διάστημα μέχρι 28 μήνες. Τα μέγιστα επίπεδα έκθεσης μειώθηκαν προοδευτικά στα 1000 ppm (1800 mg/m³) λόγω εμφάνισης αναπνευστικών προβλημάτων στα ζώα. Στις 100 εβδομάδες, όλα τα ζώα της μέγιστης δόσης είχαν πεθάνει. Στο τέλος της μελέτης (844 ημέρες), το 20% των αρσενικών και το 30%

των θηλυκών της ελάχιστης δόσης ήταν ακόμα ζωντανά, πράγμα που μπορεί να συγκριθεί με 40% και 50%, αντίστοιχα, των μαρτύρων. Παρατηρήθηκαν κακοήθεις όγκοι του ρινικού βλενογόνου (κυρίως μαλπιγιακά καρκινώματα και αδenoκαρκινώματα) σε 0/49, 17/52, 41/53 και 39/47 αρσενικά και 0/50, 6/48, 34/53 και 43/53 θηλυκά ζώα στις ομάδες μαρτύρων, χαμηλής, μέσης και υψηλής δόσης, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκαν όγκοι στους μάρτυρες. Παρατηρήθηκε κυτταροτοξικότητα στον ρινικό βλενογόνο σε όλες τις δόσεις [8,9].

Ομάδες 36 αρσενικών και 36 θηλυκών syrian golden χάμστερ εκτέθηκαν με εισπνοή σε ελαττούμενες συγκεντρώσεις ακεταλδεΐδης (αποσταγμένης και αναλυμένης με αέρια χρωματογραφία) για 7 ώρες/ημέρα, πέντε μέρες την εβδομάδα ή σε (καθαρό) αέρα. Η αρχική συγκέντρωση ήταν 2500 ppm (4500 mg/m³) και μειώθηκε προοδευτικά σε 1650 ppm (2970 mg/m³) σε διάστημα 52 εβδομάδων με σκοπό να αποφευχθεί η πρόωμη θνησιμότητα. Η θνησιμότητα ήταν ελαφρά υψηλότερη στα εκτεθέντα χάμστερ από ότι στους μάρτυρες. Οι συχνότητες όγκων του αναπνευστικού συστήματος (κατά κύριο λόγο καρκινωμάτων του λάρρυγα) ήσαν 0/24, 8/27, 0/23 και 5/26 στους αρσενικούς μάρτυρες, εκτεθέντα αρσενικά, θηλυκούς μάρτυρες και εκτεθέντα θηλυκά, αντίστοιχα [10].

Ενδοτραχειακή ενστάλαξη της ακεταλδεΐδης σε τοξικές δόσεις σε syrian golden χάμστερ δεν οδήγησε σε αύξηση της συχνότητας όγκων [11] αλλά αύξησε τη συχνότητα των όγκων του αναπνευστικού που προκλήθηκαν από το βενζο[α]πυρένιο [10].

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Η γενετική τοξικολογία της ακεταλδεΐδης έχει ανασκοπηθεί εκτενώς [12]. Η ακεταλδεΐδη δεν αποδείχθηκε μεταλλαξογόνος στη *Salmonella typhimurium* [13] αλλά προκάλεσε μεταλλάξεις στην *Escherichra coli* σε χαμηλή θερμοκρασία επώασης [14]. Η ένωση αυτή προκάλεσε μεταλλάξεις σε *Saccharomyces cerevisiae* μόνον όταν χορηγήθηκε σε τοξικές δόσεις [15], και ατελή διαχωρισμό χρωμοσωμάτων στον *Aspergillus nidulaus* [16]. Η ακεταλδεΐδη προκάλεσε φυλοσύνδετες υπολοιπόμενες μεταλλάξεις στην *Drosophila melanogaster* [1]. Σε συστήματα δοκιμασίας βασισμένα σε καλλιέργειες κυτάρων θηλαστικών, η ακεταλδεΐδη προκάλεσε σχηματισμό σταυροδεσμών στο DNA (18), γονιδιακές μεταλλάξεις [19],

χρωμοσωμικές ανωμαλίες και ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων [20] σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα. Προκάλεσε ακόμα ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων σε κύτταρα chinese χάμστερ [21,22] και χρωμοσωμικές ανωμαλίες και μικροπυρήνες σε ινοβλάστες δέρματος επίμυος [23]. Δεν προκάλεσε κυτταρικό μετασχηματισμό σε κύτταρα C3H/10T1/2C18 [24].

In vivo, η ακεταλδεΐδη προκάλεσε σχηματισμό σταυροδεσμών του DNA [25] και ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων σε κύτταρα μυελού οστών μυός [26] και χάμστερ [27]. Προκάλεσε χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε έμβρυα επίμυος [12].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Μολονότι η ακεταλδεΐδη είναι το κύριο μεταβολικό προϊόν της αιθυλικής αλκοόλης στον άνθρωπο και σε άλλα θηλαστικά, ο ρόλος της (αν υπάρχει) στην πρόκληση ασθενειών του ήπατος [28,29] όπως και στην επαγωγή ηπατοκυτταρικού καρκινώματος στο κίρρωτικό ήπαρ είναι άγνωστος.

Η μοναδική μελέτη που υπάρχει στην οποία η ακεταλδεΐδη αποτελούσε συστατικό του περιβάλλοντος έκθεσης έγινε σε εργοστάσιο παραγωγής ακεταλδόλης (3-υδροξυ-βουτυλαλδεΐδη) με διμερισμό της ακεταλδεΐδης. Οι εργαζόμενοι υφίσταντο μικτή έκθεση σε διάφορες αναλογίες ακεταλδεΐδης, βουτυραλδεΐδης, κροτοναλδεΐδης, βαρύτερων συμπυκνωμένων αλδεϊδών και ακρολεΐνης. Μολονότι ένας αριθμός κακοήθων όγκων διαπιστώθηκε στον εκτεθειμένο πληθυσμό στη περίοδο 1967-72, όλοι εμφανίσθηκαν μέσα σε τέσσερα χρόνια από την έναρξη της απασχόλησης στο εργοστάσιο. Όλα τα περιστατικά καρκίνου αφορούσαν καπνιστές [30].

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Η ακεταλδεΐδη δοκιμάστηκε σε επίμυες και χάμστερ με εισπνοή. Προκάλεσε κακοήθεις όγκους του ρινικού βλενογόνου σε επίμυες και κακοήθεις όγκους του λάρυγγα σε χάμστερ μετά από έκθεση σε τοξικές δόσεις που προκαλούν βλάβη στους ιστούς.

Η ακεταλδεΐδη αποδείχθηκε μεταλλαξογόνος σε βακτήρια και ζύμες και προκάλεσε μεταλλάξεις στη *Drosophila melanogaster*. Προκάλεσε βλάβες του DNA και ήταν μεταλλαξογόνος σε κύτταρα θηλαστικών *in vitro* και κλαστογονική σε εμβρυϊκά κύτταρα επίμυος *in vivo*.

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

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Χρειάζεται να εντοπισθούν ομάδες εργαζομένων που εκτέθηκαν σε ακεταλδεΐδη, με στόχο την συγκέντρωση περαιτέρω στοιχείων για επιδημιολογική αξιολόγηση.

Βιβλιογραφία

- [1] Sorrell M.F. and Tuma, D.J. (1979) Effects of alcohol on hepatic metabolism: selected aspects. *Clin. Sci.*, **57**, 481-489
- [2] Casanova-Schmitz, M., David, R.M. and Heck, H.d'A. (1984) Oxidation of formaldehyde and acetaldehyde by NAD⁺-dependent dehydrogenases in rat nasal mucosal homogenates. *Biochem. Pharmacol.*, **33**, 1137-1142
- [3] Goedde, H.W. (1986) In: Leintner, C., ed., *Geigy Scientific Tables*, Vol. 4, 8th ed., Basel, Ciba-Geigy, pp. 289-300
- [4] Cedardbaum, A.I. and Rubin, E. (1976) Protective effect of cysteine on the inhibition of mitochondrial functions by acetaldehyde. *Biochem. Pharmacol.*, **25**, 963-973
- [5] Atukorala, T.M.S., Duggleby, R.G. and Nixon, P.F. (1988) Effects of acetaldehyde upon catalysis by human erythrocyte transketolase. *Biochem. Pharmacol.*, **37**, 2100-2101
- [6] IARC (1985) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 36, *Allyl Compounds, Aldehydes, Epoxides and Peroxides*, Lyon, pp. 101-132
- [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. 77-78
- [8] Woutersen, R.A., Appelman, L.M., Feron, V.J. and Van Der Heijden, C.A. (1984) Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. II. Carcinogenicity study: interim results after 15 months. *Toxicology*, **31**, 123-133
- [9] Woutersen, R.A., Appelman, L.M., Van Garderen-Hoetmer, A. and Feron, V.J. (1986) Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. III. Carcinogenicity study. *Toxicology*, **41**, 213-231

- [10] Feron, V.J., Kruyssen, A. and Woutersen, R.A. (1982) Respiratory tract tumours in hamsters exposed to acetaldehyde vapour alone or simultaneously to benzo[a]pyrene or diethylnitrosamine. *Eur. J. Cancer*, **18**, 13-31
- [11] Feron, V.J. (1979) Effects of exposure to acetaldehyde in Syrian hamsters simultaneously treated with benzo[a]pyrene or diethylnitrosamine. *Progr. exp. Tumour Res.*, **24**, 162-176
- [12] Dellarco, V.L. (1988) A mutagenicity assessment of acetaldehyde. *Mutat. Res.*, **195**, 1-20
- [13] Mortelmans, K., Haworth, S., Lawlor, T., Speck, W., Tainer, B. and Zeiger, E. (1986) *Salmonella* mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ. Mutagenesis*, **8**, 1-119
- [14] Igali, S. and Gazso, L. (1980) Mutagenic effect of alcohol and acetaldehyde on *Escherichia coli* (Abstract). *Mutat. Res.*, **74**, 209-210
- [15] Bendas, E.L. (1982) Studies on the role of metabolites and contaminants in the mutagenic action of ethanol on the yeast mitochondria. *Genetika*, **18**, 1056-1061
- [16] Crebelli, R., Conti, G., Conti, L. and Carere, A. (1989) A comparative study on ethanol and acetaldehyde as inducers of chromosome missegregation in *Aspergillus nidulans*. *Mutat. Res.*, **215**, 187-195
- [17] Woodruff, R.C., Mason, J.M., Valencia, R. and Zimmering, S. (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. V. Results of 53 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mutagenesis*, **7**, 677-702
- [18] Lambert, B., Chen, Y., He, S.-M. and Sten, M. (1985) DNA cross-links in human leucocytes treated with vinyl acetate and acetaldehyde *in vitro*. *Mutat. Res.*, **146**, 301-303
- [19] He, S.-M. and Lambert, B. (1990) Acetaldehyde induced mutation at the hprt locus in human lymphocytes *in vitro*. *Environ. Mol. Mutagenesis*, **16**, 57-63
- [20] Bohlke, J.U., Singh, S. and Goedde, H.W. (1983) Cytogenetic effects of acetaldehyde in lymphocytes of Germans and Japanese: SCE, clastogenic activity, and cell cycle delay. *Hum. Genet.*, **63**, 285-289
- [21] De Raat, W.K., Davis, P.B. and Bakker, G.L. (1983) Induction of sister-chromatid exchanges by alcohol and alcoholic beverages after metabolic activation by rat-liver homogenate. *Mutat. Res.*, **124**, 85-90
- [22] Obe, G. and Ristow, H. (1977) Acetaldehyde, but not ethanol, induces sister chromatid exchanges in Chinese hamster cells *in vitro*. *Mutat. Res.*, **56**, 211-213
- [23] Bird, R.P., Draper, H.H. and Basrur, P.K. (1982) Effect of malonaldehyde and acetaldehyde on cultured mammalian cells. Production of micronuclei and chromosomal aberrations. *Mutat. Res.*, **101**, 237-246

- [24] Abernethy, D.J., Frazelle, J.H. and Boreiko, C.J. (1982) Effects of ethanol, acetaldehyde and acetic acid in the C3H/10T1/2 Cl 8 cell transformation system (Abstract). *Environ. Mutagenesis*, **4**, 331
- [25] Lam, C.W., Casanova, M. and Heck, H.d'A. (1986) Decreased extractibility of DNA from proteins in the rat nasal mucosa after acetaldehyde exposure. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **6**, 541-550
- [26] Obe, G., Natarajan, A.T., Meyers, M. and Den Hertog, A. (1979) Induction of chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes of human blood *in vitro*, and of SCEs in bone-marrow cells of mice *in vivo* by ethanol and its metabolite acetaldehyde. *Mutat. Res.*, **68**, 291-294
- [27] Korte, A. and Obe, G. (1981) Influence of chronic ethanol uptake and acute acetaldehyde treatment on the chromosomes of bone-marrow cells and peripheral lymphocytes of Chinese hamsters. *Mutat. Res.*, **88**, 389-395
- [28] Barry, R.E. (1988) Role of acetaldehyde in the pathogenesis of alcoholic liver disease. *Br. J. Addict.*, **83**, 1381-1386
- [29] Lauterburg, R.H. and Bilzer, M. (1988) Mechanisms of acetaldehyde hepatotoxicity. *J. Hepatol.*, **7**, 384-390
- [30] Bittersohl, G. (1974) Epidemiologische Untersuchungen über Krebskrankungen bei Arbeiten mit Aldol und aliphatischen Aldehyden. *Arch. Geschwulstforsch.*, **43**, 172-176

BENZΙΔΙΝΗ
CAS No 92-87-5
EINECS No 202-199-1

1. Εισαγωγικά σχόλια

Η βενζιδίνη [(1,1'-διφαινυλ)-4,4'-διαμίνη] είναι μια λευκή, κρυσταλλική σκόνη, που σκουραίνει μετά από έκθεση στο φως. Το σημείο τήξεώς της είναι 129°C όταν είναι άνυδρη και ζεσταθεί γρήγορα. Είναι λίγο διαλυτή στο νερό (0.4 g/l σε κρύο νερό) αλλά διαλυτή σε αλκοόλη και αιθέρα. Αποτέλεσε τη βάση για μιά μεγάλης σημασίας διαγνωστική δοκιμασία ανίχνευσης μικροαιμορραγιών και ήταν η βασική πρώτη ύλη για μιά σημαντική ομάδα χρωστικών, των χρωστικών βενζιδίνης. Οι χρωστικές αυτές συντίθεται σήμερα με άλλες μεθόδους, αλλά, αν δεν ληφθούν προφυλάξεις στη διάρκεια της σύνθεσης, μπορεί ακόμα να υπάρξει σημαντική έκθεση σε βενζιδίνη οφειλόμενη σε απελευθέρωση της τελευταίας σαν προϊόντος αποικοδόμησης της απορροφούμενης χρωστικής.

Όπως έχει αποδειχθεί με μελέτες ηπατικού καθετηριασμού (liver perfusion), ο κύριος μεταβολίτης είναι το διακετυλο-παράγωγο [1]. Η χολή επίσης περιέχει N-γλυκουρονίδια της βενζιδίνης καθώς και N-ακετυλο-βενζιδίνη. Έχει ακόμα αναφερθεί ο σχηματισμός συμπλόκου της γλουταθειόνης και της βενζιδίνης [2]. Μεταβολίτες με μεταλλαξογόνες ιδιότητες είναι η ακετυλοβενζιδίνη, η N-υδροξυ-ακετυλοβενζιδίνη και η N-υδροξυ-N-ακετυλ-N'-ακετυλο-βενζιδίνη. Η τελευταία είναι πολύ δραστική ένωση και μπορεί να σχηματίσει με το DNA το σύμπλοκο N'-(δεσοξυγουανοσιν-8-υλ)-N-ακετυλοβενζιδίνη [3]. Σε ανθρώπινους πληθυσμούς παρατηρείται ένας καλά χαρακτηρισμένος πολυμορφισμός ως προς τη N-ακετυλίωση και άτομα με χαμηλή ικανότητα ακετυλίωσης μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο από τη βενζιδίνη [4].

Μιά άλλη μεταλλαξογόνος ένωση, η N-υδροξυ-N-μεδυλο-βενζιδίνη, σχηματίζεται στο ήπαρ του κουνελιού [5]. Η N-οξειδωση προκαλείται από την υπεροξειδωτική δράση της συνδετάσης της προσταγλανδίνης. Το ένζυμο αυτό, που βρίσκεται στην ουροδόχο κύστη, τον προστάτη και τον πνεύμονα, είναι αναγκαίο για την μετατροπή της βενζιδίνης σε μεταλλαξογόνα παράγωγα [6].

Τα 4,4'-διαμινο-διφαινυλικά άλατα της βενζιδίνης έχουν ταξινομηθεί και επισημανθεί από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων: Χη, Τ· R 4-22-45· S 44-53 (παράρτημα 1, Οδηγία του Συμβουλίου 67/548/ΕΟΚ).

Η βενζιδίνη και τα άλατά της εξετάστηκαν από επιτροπές εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1982 [7] και το 1987 [8]. Το συμπέρασμα της ομάδας που συνεδρίασε το 1987 ήταν ότι υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης της βενζιδίνης στον άνθρωπο και σε πειραματόζωα. Κατά συνέπεια, η συνολική αξιολόγηση ήταν ότι η βενζιδίνη είναι καρκινογόνος για τον άνθρωπο (Ομάδα 1).

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

[Για να μετατρέγουμε μέρη ανά εκατομμύριο – ppm – βενζιδίνης στον αέρα σε χιλιοστόγραμμα ανά κυβικό μέτρο, πολλαπλασιάζουμε επί 7.5].

Η ικανότητα καρκινογένεσης της βενζιδίνης σε πειραματόζωα πρωτοαναφέρθηκε το 1950 για επίμυες και σκύλους [9] και αργότερα για μύες [10].

Μόνο μία μελέτη που περιλαμβάνει χορήγηση με εισπνοή έχει αναφερθεί [11]. Μία ομάδα 48 λευκών επίμυων από κάθε φύλο εκτέθηκε σε βενζιδίνη (δεν αναφέρονται η πηγή και η καθαρότητα) σε συγκέντρωση 10-20 mg/m³ σε θαλάμους εισπνοής για 4 ώρες την ημέρα, πέντε ημέρες την εβδομάδα επί 20 μήνες (συνολική δόση, 27 mg/επίμυ). Οι μάρτυρες διατηρήθηκαν σε θαλάμους εισπνοής και εκτέθηκαν σε αέρα για την ίδια χρονική περίοδο. Τα ζώα διατηρήθηκαν μέχρις ότου ήσαν ετοιμοθάνατα. Η πρώτη μυελογενής λευχαιμία βρέθηκε σε εκτεθέντα σε βενζιδίνη επίμυ 13 μήνες μετά την έναρξη του πειράματος, χρόνο κατά τον οποίο 28 επίμυες ήταν ακόμα ζωντανοί. Στο τέλος της μελέτης (28 μήνες) βρέθηκαν σε οκτώ ζώα πέντε μυελογενείς λευχαιμίες, δυο ινοαδενώματα του μαστού, ένας μαλπιγιακός καρκίνος, ένας καρκίνος του αδένα Zymbal, ένα ηπάτωμα και ένα αδενοκαρκίνωμα του μαστού. Βρέθηκαν αδενώματα του μαστού σε 2/21 μάρτυρες.

Αρκετές μελέτες στις οποίες η υδροχλωρική βενζιδίνη χορηγήθηκε από το στόμα έδειξαν αυξημένες συχνότητες καλοήθων και κακοήθων ηπατοκυτταρικών όγκων [12-16]. Σε μία μεγάλης κλίμακας μελέτη που διήρκεσε 33 μήνες, χορηγήθηκε δι-υδροχλωρική βενζιδίνη σε γενετικά ομοιογενείς μύες BALB/c x C57Bl/6F₁ ή σε γενετικά ετερογενείς μύες που προήλθαν

από διασταύρωση αρσενικών και θηλυκών μυών F1. Σε ομάδες 72-120 αρσενικών και 72-120 θηλυκών ζώων από κάθε στέλεχος χορηγήθηκαν 0-160 mg/l (αρσενικά) και 0-120 mg/l (θηλυκά) στο πόσιμο νερό για όλη τους τη ζωή. Η αναλογία των αρσενικών του πρώτου στελέχους με κακοήθεις όγκους αυξήθηκε προοδευτικά από 14/125 στους μάρτυρες μέχρι 51/71 στα ζώα της μέγιστης δόσης. Οι αντίστοιχες αναλογίες στα θηλυκά ήταν από 3/124 στους μάρτυρες μέχρι 64/72 στη μέγιστη δόση. Όμοιες αλλά ελαφρά μικρότερες αυξήσεις στη συχνότητα καρκινογένεσης παρατηρήθηκαν στο δεύτερο στέλεχος μυών. Παρατηρήθηκε επίσης μείωση του χρονικού διαστήματος μέχρι την πρόκληση καρκίνου του πνεύμονα [17,18].

Μιά παλιά μελέτη έδειξε δημιουργία ηπατοκυτταρικών όγκων και όγκων του χολιδόχου πόρου σε επίμυες Wistar στους οποίους χορηγήθηκε 0.17% βενζιδίνη σε τροφή η οποία περιείχε καζεΐνη ή στην οποία η καζεΐνη είχε αντικατασταθεί με υδρολυμένη καζεΐνη και θρυπτοφάνη [19].

Σε μία παλιά μελέτη, σε ομάδες 10-20 θηλυκών επίμυων Sprague-Dawley χορηγήθηκαν με στομαχικό καθετηριασμό συνολικές δόσεις βενζιδίνης 12, 25, 35 ή 50 mg/επίμυ. Στο τέλος της περιόδου των εννέα μηνών παρατήρησης (οπότε διακόπηκε το πείραμα), 10/10, 8/10, 0/20 και 4/20 ζώα ήταν ακόμα ζωντανά στις τέσσερις εκτεθείσες ομάδες, αντίστοιχα. Πάνω από τα μισά ζώα που υποβλήθηκαν σε νεκροψία είχαν καρκινώματα του μαστού [20].

Σε ομάδες 30 αρσενικών και 30 θηλυκών, τυχαία διασταυρωμένων syrian golden χάμστερ, ηλικίας εννέα εβδομάδων, χορηγήθηκε τροφή που περιείχε 1000 mg/kg βενζιδίνη ή δι-υδροχλωρική βενζιδίνη για όλη τους τη ζωή. Υπήρχε επίσης ομάδα μαρτύρων ιδίου μεγέθους. Στην ομάδα που εκτέθηκε σε βενζιδίνη παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα όγκων του ήπατος: 19/22 αρσενικά και 6/26 θηλυκά ανέπτυξαν πολλαπλά χολαγγειώματα, τα περισσότερα των οποίων είχαν ενδείξεις κακοηθείας. Δώδεκα αρσενικά και 3 θηλυκά επίσης ανέπτυξαν καλοήθεις και κακοήθεις ηπατοκυτταρικούς όγκους. Στην ομάδα που εκτέθηκε σε δι-υδροχλωρική βενζιδίνη, το ήπαρ ήταν επίσης το μοναδικό όργανο-στόχος: 10/20 αρσενικά και 12/27 θηλυκά χάμστερ ανέπτυξαν χολαγγειώματα, κατά κύριο λόγο καλοήθη. Επτά αρσενικά και 4 θηλυκά επίσης ανέπτυξαν ηπατοκυτταρικά καρκινώματα. Δεν παρατηρήθηκαν όγκοι του ήπατος σε μη-εκτεθέντες αρσενικούς ή θηλυκούς μάρτυρες [21].

Σε ένα από επτά κουνέλια στα οποία χορηγήθηκαν από το στόμα δόσεις

βενζιδίνης προκλήθηκε διηθητικό καρκίνωμα της ουροδόχου κύστεως μετά από 2.25 χρόνια [22].

Σε επτά σκύλους χορηγήθηκε από το στόμα συνολική δόση 325 g βενζιδίνης στη διάρκεια πέντε ετών (200 και κατόπιν 300 mg την ημέρα, έξη ημέρες την εβδομάδα). Τρία από τα ζώα ανέπτυξαν καρκινώματα της ουροδόχου κύστεως 7, 8 και 10 χρόνια μετά την έναρξη της χορήγησης [9, 22].

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Η βενζιδίνη προκάλεσε γονιδιακές μεταλλάξεις στη *Salmonella typhimurium* με μεταβολική ενεργοποίηση (περιλαμβανομένης της ενεργοποίησης από ανθρώπινα ηπατοκύτταρα) [23, 24] και στην *Escherichia coli* [25]. Στον *Saccharomyces cerevisiae* δεν προκάλεσε γονιδιακές μεταλλάξεις [26] αλλά προκάλεσε γονιδιακή μετατροπή και ανευπλοειδία [27, 28].

Σε συστήματα δοκιμασίας βασισμένα σε καλλιέργειες κυττάρων θηλαστικών, η βενζιδίνη προκάλεσε ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων [29, 30], μεταλλάξεις [31, 32], μη-προγραμματισμένη σύνδεση DNA [33, 34] και μονόκλινα ρήγματα DNA [35] σε κύτταρα θηλαστικών καθώς και κυτταρική εξαλλαγή σε εμβρυϊκά κύτταρα επίμυος BALB/c3T3 [36].

Σε *in vivo* συστήματα δοκιμασίας, θετικά αποτελέσματα αναφέρθηκαν σε σύστημα βακτηριακών μεταλλάξεων με μεσολάβηση ξενιστή [23]. Η από στόματος χορήγηση βενζιδίνης σε επίμυες είχε σαν αποτέλεσμα την απέκκριση στα ούρα μεταβολιτών θετικών στη δοκιμασία κατά Ames [37]. Σε επίμυες και μύες προκάλεσε βλάβες του DNA (μονόκλινα ρήγματα και σχηματισμό συμπλόκων του DNA), μη-προγραμματισμένη σύνδεση DNA και ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων [35, 38] ενώ σε chinese χάμστερ προκάλεσε δοσοεξαρτώμενη αύξηση στη συχνότητα των ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων σε κύτταρα του μυελού των οστών [39].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Ο άνθρωπος μπορεί να εκτεθεί στη βενζιδίνη με εισπνοή, κατάποση ή δερματική απορρόφηση [40]. Ελεύθερη βενζιδίνη και μεταβολίτες της έχουν βρεθεί στα ούρα εργαζομένων που εκτέθηκαν σε βενζιδίνη ή σε χρωστικές

βενζιδίνης [40,41]. Σε μία ομάδα εργαζομένων που εκτέθηκαν μόνο σε βενζιδίνη, οι 34 ανέπτυξαν όγκους της ουροδόχου κύστεως, ενώ αναμένοντο μόνο 0.7. Μεταξύ 4266 εργαζομένων που εκτέθηκαν σε βενζιδίνη και β-ναφθυλαμίνη, 127 που εκτέθηκαν μόνο στη βενζιδίνη είχαν όγκους της ουροδόχου κύστεως, ενώ ανεμένοντο πέντε περιστατικά [42]. Σε μία άλλη μελέτη, βρέθηκαν 17 περιστατικά καρκίνου της ουροδόχου κύστεως μεταξύ 76 εργαζομένων που εκτέθηκαν μόνο σε βενζιδίνη κατά την περίοδο 1912 - 1962 [43]. Αρκετές άλλες αναφορές πολύ μεγάλης συχνότητας όγκων της ουροδόχου κύστεως μεταξύ εργαζομένων που είχαν εκτεθεί σε βενζιδίνη έχουν επιβεβαιώσει την σύνδεση της ουσίας αυτής με τον καρκίνο της ουροδόχου κύστεως [44, 45].

Έχει επίσης μελετηθεί μία ομάδα 550 ανδρών που απασχολήθηκαν για τουλάχιστον έξη μήνες πριν το 1976 σε ένα εργοστάσιο χρωστικών. Η ομάδα αυτή χωρίσθηκε σε μία υπο-ομάδα 354 ανδρών που είχαν εκτεθεί σε βενζιδίνη και μία υπο-ομάδα που είχε εκτεθεί κυρίως σε χρωστικές βενζιδίνης. Βρέθηκαν 14 ιστολογικά-επιβεβαιωμένα περιστατικά καρκίνου της ουροδόχου κύστεως μεταξύ των εργαζομένων που εκτέθηκαν σε βενζιδίνη, πράγμα που οδηγεί στην στατιστικά σημαντικά αυξημένη τιμή του προτυπωμένου λόγου επίπτωσης (standardized incidence ratio, SIR) 3500. Ο κίνδυνος καρκίνου της ουροδόχου κύστεως εσυσχετιζέτο θετικά με τη διάρκεια της έκθεσης. Κανένα περιστατικό καρκίνου της ουροδόχου κύστεως δεν βρέθηκε στην άλλη ομάδα [46].

Μία άλλη ομάδα 984 εργαζομένων σε ένα εργοστάσιο χημικών στο οποίο παρήγοντο βενζιδίνη και υποκατεστημένες βενζιδίνες μεταξύ 1945 και 1965 μελετήθηκε με βάση τα στοιχεία του αρχείου καρκίνου. Ο SIR για όλους του όγκους ήταν 134. Βρέθηκαν 8 καρκίνοι της ουροδόχου κύστεως μεταξύ 830 ανδρών, αριθμός που αντιπροσωπεύει μία στατιστικά σημαντική αύξηση (SIR, 343· διάστημα 95% αξιοπιστίας - 95% confidence interval (CI), 148-676). Επτά από τους άνδρες αυτούς είχαν εκτεθεί σε βενζιδίνη. Ο μέσος λανθάνων χρόνος των 20.9 χρόνων μέχρι την εμφάνιση του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως είναι αντίστοιχος με προηγούμενα ευρήματα. Έξη από τα περιστατικά αφορούσαν άνδρες που είχαν εκτεθεί σε βενζιδίνη για περισσότερο από δύο χρόνια δίνοντας ένα SIR 1303 (95% CI, 479-2839). Καμμιά σημαντική αύξηση δεν βρέθηκε για καρκίνους σε άλλα σημεία. Ο ρόλος της έντασης της έκθεσης εξετάστηκε με τη σύγκριση των ανδρών που απασχολήθηκαν για πρώτη φορά πριν το 1950 και εκείνων που απασχολήθηκαν για πρώτη φορά μεταξύ 1950 και 1945, αφού το 1950 πάρθηκαν μέτρα για την ελαχιστοποίηση της επαφής με την βενζιδίνη, ειδικά από το δέρμα.

Η περίοδος παρακολούθησης των δύο ομάδων κρατήθηκε σταθερή μέσω της διακοπής της παρακολούθησης στα 24 χρόνια. Παρατηρήθηκαν 4 καρκίνοι της ουροδόχου κύστεως στην πρώτη ομάδα (SIR 976· 95% CI, 266-2498) και ένας στη δεύτερη (SIR 213· 95% CI, 5-1186). Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής επιβεβαιώνουν ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος καρκίνου της ουροδόχου κύστεως σε άτομα που εκτέθηκαν σε βενζιδίνη και ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της επίπτωσης και των δεικτών τόσο της διάρκειας όσο και της έντασης της έκθεσης. Παρατηρήθηκαν επίσης στατιστικά σημαντικά αυξημένοι SMR για καρκίνο του πνεύμονα και του οισοφάγου σε ορισμένες υπο-ομάδες οι οποίοι δεν μπορούσαν να εξηγηθούν με βάση την έκθεση σε βενζιδίνη. Ο μικρός αριθμός των εργαζομένων στην ομάδα δεν επέτρεψε την εκτίμηση της αύξησης του κινδύνου από καρκίνο σε αυτά και άλλα σημεία [47].

Μιά Ιαπωνική μελέτη εργαζομένων που εκτέθηκαν σε βενζιδίνη και β-ναφθυλαμίνη και οι οποίοι είχαν αρχικά πρωτογενή καρκίνο των ουρογεννητικών οργάνων, έδειξε υψηλότερη από την αναμενόμενη εμφάνιση πρωτογενών (ιστολογικά επιβεβαιωμένων) καρκίνων σε άλλα σημεία, κυρίως του ηπατοχολικού συστήματος (παρατηρήθηκαν 3, ανεμένοντο 0.35) [48].

Ένα σύστημα περιοδικής παρακολούθησης για τη μέτρηση της συχνότητας καρκίνου της ουροδόχου κύστεως μέσω της εξέτασης των αποβαλλομένων στα ούρα κυττάρων σε 179 εν ενεργεία και 65 συνταξιούχους εργάτες ιαπωνικών εργοστασίων παραγωγής χρωμάτων αποκάλυψε εννέα περιστατικά καρκίνου της ουροδόχου κύστεως μεταξύ 1968 και 1981. Όλοι οι ασθενείς είχαν απασχοληθεί στη παραγωγή βενζιδίνης. Οι συγγραφείς αναφέρουν μία μέση λανθάνουσα περίοδο 26.4 χρόνων από την πρώτη έκθεση και 14 χρόνων από την τελευταία έκθεση [49].

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες έκθεσης σε βενζιδίνη με εισπνοή. Η βενζιδίνη και τα άλατά της προκάλεσαν όγκους στο ήπαρ μετά από στόματος χορήγηση σε μύες, επίμυες και χάμστερ και καρκίνους της ουροδόχου κύστεως σε σκύλους.

Η βενζιδίνη είναι μεταλλαξογόνος σε βακτήρια, ζύμες και ευκαρυωτικά κύτταρα σε καλλιέργεια. Στα τελευταία προκάλεσε επίσης ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων, χρωμοσωμικές ανωμαλίες και κυτταρική εξαλλαγή. *In*

νίνο προκάλεσε βλάβες του DNA, ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων, χρωμοσωμικές ανωμαλίες και μικροπυρήνες.

Η αιτιολογική σχέση μεταξύ της έκθεσης σε βενζιδίνη και της ανάπτυξης κακοήδων όγκων της ουροδόχου κύστεως στον άνθρωπο έχει αποδειχθεί.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Βιβλιογραφία

- [1] Lynn, R.K., Garvie-Gould, C., Milam, D.F., Scott, K.F., Eastman, C.L. and Rodgers, R.M. (1983) Metabolism of the human carcinogen, benzidine, in the isolated perfused rat liver. *Drug Metab. Dispos.*, **11**, 109-114
- [2] Wise, R.W., Zenser, T.V., Rice, J.R. and Davis, B.B. (1986) Peroxidatic metabolism of benzidine by intact tissue: a prostaglandin H synthase-mediated process. *Carcinogenesis*, **7**, 11-115
- [3] Frederick, C.B., Weis, C.C., Flammang, T.J., Martin, C.N. and Kadlubar, F.F. (1985) Hepatic N-oxidation, acetyl transfer and DNA binding of the acetylated metabolites of the carcinogen, benzidine. *Carcinogenesis*, **6**, 959-965
- [4] Goedde, H.W. (1986) In: Leintner, C., ed., *Geigy Scientific Tables*, Vol. 4, 8th ed., Basel, Ciba-Geigy, pp. 289-300
- [5] Ziegler, D.M., Ansher, S.S., Nagata, T., Kadlubar, F.F. and Jakoby, W.B. (1988) N-Methylation: potential mechanism for metabolic activation of carcinogenic primary arylamines. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **85**, 2514-2517
- [6] Flammang, T.J., Yamazoe, Y., Benxon, R.W., Roberts, D.W., Potter, D.W., Chu, D.Z.J., Lang, N.P. and Kadlubar, F.F. (1989) Arachidonic acid-dependent peroxidative activation of carcinogenic arylamines by extrahepatic human tissue microsomes. *Cancer Res.*, **49**, 1977-1982
- [7] IARC (1983) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 29, *Some Industrial Chemicals and Dyestuffs*, Lyon, pp. 149-183 and 391-398
- [8] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Suppl. 7, *Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Update of IARC Monographs Volumes 1 to 42*, Lyon, pp. 123-125
- [9] Spitz, S., Maguigan, W.H. and Dobriner, K. (1950) the carcinogenic action of benzidine. *Cancer*, **3**, 789-804

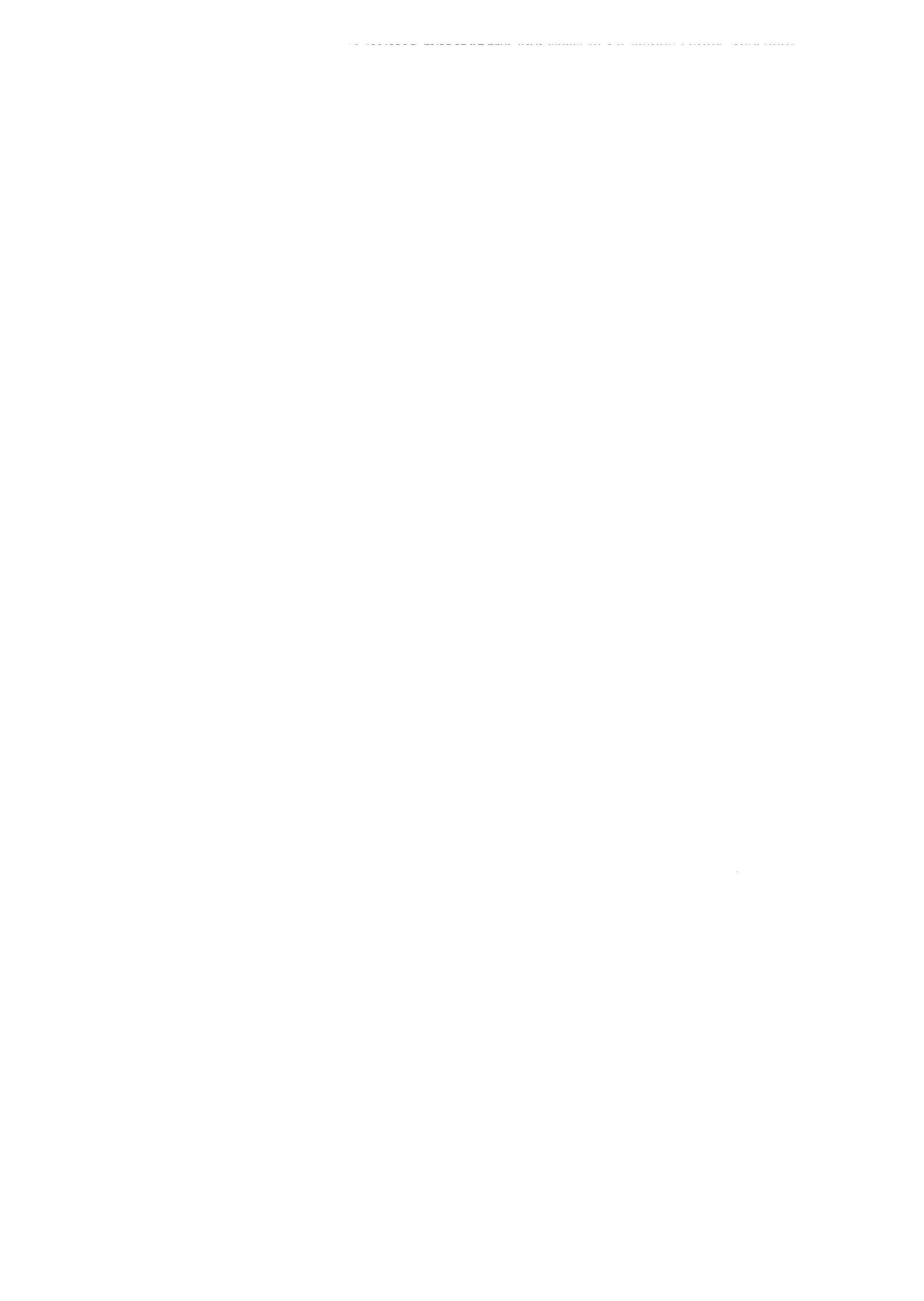
- [10] Bonser, G.M., Clayson, D.B. and Jull, J.W. (1956) The induction of tumours of the subcutaneous tissues, liver and intestine in the mouse by certain dye-stuffs and their intermediates. *Br. J. Cancer*, **10**, 653-667
- [11] Zabezhinsky, M.A. (1970) The effect of inhalation method for introduction of some atomizable carcinogenous substances (Russ.). *Bull. Biol. Med.*, **69**, 72-74
- [12] Vesselinovitch, S.D., Rao, K.V.N. and Mihailovich, N. (1975) Factors modulating benzidine carcinogenicity bioassay. *Cancer Res.*, **35**, 2814-2819
- [13] Vesselinovitch, S.D., Rao, K.V.N. and Mihailovich, N. (1979) Neoplastic response of mouse tissues during perinatal age periods and its significance in chemical carcinogenesis. *Natl Cancer Inst. Monogr.*, **51**, 239-250
- [14] Vesselinovitch, S.D. (1983) Perinatal hepatocarcinogenesis. *Biol. Res. Pregnancy Perinatal.*, **4**, 22-25
- [15] Frith, C.H., Baetcke, K.P., Nelson, C.J. and Schieferstein, G. (1979) Importance of the mouse liver tumor in carcinogenesis bioassay studies using benzidine dihydrochloride as a model. *Toxicol. Lett.*, **4**, 507-518
- [16] Frith, C.H., Baetcke, K.P., Nelson, C.J. and Schieferstein, G. (1980) Sequential morphogenesis of liver tumors in mice given benzidine dihydrochloride. *Eur. J. Cancer*, **16**, 1205-1216
- [17] Littlefield, N.A., Nelson, C.J. and Frith, C.H. (1983) Benzidine dihydrochloride toxicological assessment in mice during chronic exposures. *J. Toxicol. Environ. Health*, **12**, 671-685
- [18] Littlefield, N.A., Nelson, C.J. and Gaylor, D.W. (1984) Benzidine dihydrochloride: risk assessment. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **4**, 69-80
- [19] Boyland, E., Harris, J. and Horning, E.S. (1954) The induction of carcinoma of the bladder in rats with acetamidofluorene. *Br. J. Cancer*, **8**, 647-654
- [20] Griswold, D.P., Casey, A.E., Weisburger, E.K. and Weisburger, J.H. (1968) The carcinogenicity of multiple intragastric doses of aromatic and heterocyclic nitro or amino derivatives in young female Sprague-Dawley rats. *Cancer Res.*, **28**, 924-933
- [21] Saffiotti, U., Cefis, F., Montesano, R. and Sellakumar, A.R. (1967) Induction of bladder cancer in hamsters fed aromatic amines. In: Deichmann, W.G. and Lampe K.F., eds, *Bladder Cancer: A Symposium*, Birmingham, Aesculapius, pp. 129-135
- [22] Bonser, G.M., Bradshaw, L., Clayson, D.B. and Jull, J.W. (1956) A further study of the carcinogenic properties of ortho hydroxy-amines and related compounds by bladder implantation in the mouse. *Br. J. Cancer*, **10**, 539-546
- [23] Bos, R.P., van Doorn, R., Yih-van de Hur, K., van Gemert, P.J.L. and Henderson,

- P.Th. (1982) Comparison of the mutagenicities of 4-aminobiphenyl and benzidine in the *Salmonella*/microsome, *Salmonella*/hepatocyte and host-mediated assays. *Mutat. Res.*, **93**, 317-325
- [24] Neis, J.M., Roelofs, H.M.J., van Gement, P.J.L. and Henderson, P.Th. (1986) Mutagenicity towards *Salmonella typhimurium* of some known genotoxic agents, activated by isolated hepatocytes of monkey (*Macaca fascicularis*). Comparison with isolated human hepatocytes. *Mutat. Res.*, **164**, 139-143
- [25] Matsushima, T., Takamoto, Y., Shirai, A., Sawamura, M. and Sugimura, T. (1981) Reverse mutation test on 42 coded compounds with the *E. coli* WP2 system. *Progr. Mutat. Res.*, **1**, 387-395
- [26] Mehta, R.D. and von Borstel, R.C. (1981) Mutagenicity activity of 42 encoded compounds in the haploid yeast reversion assay, strain XV185-14C. *Progr. Mutat. Res.*, **1**, 414-423
- [27] Shrp, D.C. and Parry, J.M. (1981) Induction of mitotic gene conversion by 41 coded compounds using the yeast culture JD1. *Progr. Mutat. Res.*, **1**, 491-501
- [28] Parry, J.M. and Sharp, D.C. (1981) Effects of 20 coded chemicals on sister chromatid exchange frequencies in cultured Chinese hamster cells. *Progr. Mutat. Res.*, **1**, 468-480
- [29] Evans, E.L. and Mitchell, A.D. (1981) Effects of 20 coded chemicals on sister chromatid exchange frequencies in cultured Chinese hamster cells. *Progr. Mutat. Res.*, **1**, 538-550
- [30] Natarajan, A.T. and van Kesteren-van Leeuwen, A.C. (1981) Mutagenic activity of 20 coded compounds in chromosome aberrations/sister chromatid exchanges assay using Chinese hamster ovary (CHO) cells. *Progr. Mutat. Res.*, **94**, 449-466
- [31] Gupta, R.S. and Singh, B. (1982) Mutagenic responses of five independent genetic loci in Cho cells to a variety of mutagens. Development and characteristics of a mutagen screening system based on multiple drug-resistant markers. *Mutat. Res.*, **94**, 449-466
- [32] Edgar, D.H. (1985) The mutagenic potency of 4 agents at the thymidine kinase locus in mouse lymphoma L5178Y cells *in vitro*: Effects of exposure time. *Mutat. Res.*, **157**, 199-204
- [33] Probst, G.S., McMahon, R.E., Hill, L.E., Thompson, C.Z., Epp, J.K. and Neal, B. (1981) Chemically-induced unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures: a comparison with bacterial mutagenicity using 218 compounds. *Environ. Mutagenesis*, **3**, 11-32
- [34] Martin, C.N., McDermid, A.C. and Garner, R.C. (1978) Testing of known carcinogens and noncarcinogens for their ability to induce unscheduled DNA synthesis in HeLa cells. *Cancer Res.*, **38**, 2621-2627
- [35] 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

- [36] Cortesi, E., Saffiotti, U., Donova, P.J., Rice, J.M. and Kakunaga, T. (1983) Dose-response studies on neoplastic transformation of BALB/3T3 clone A31-1-1 cells by aflatoxin B1, benzidine, benzo[a]pyrene, 3-methylcholanthrene, and N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Teratog. Carcinog. Mutagenesis*, **3**, 101-110
- [37] Bos, R.P., Grenen, M.A.M., Theuws, J.L.G., Leijdekkers, C.M. and Henderson, P.T. (1984) Metabolism of benzidine-based dyes and the appearance of mutagenic metabolites in urine of rats after oral or intraperitoneal administration. *Toxicology*, **31**, 271-282
- [38] Martin, C.N., Beland, F.A., Roth, R.W. and Kadlubar, F. (1982) Covalent binding of benzidine and N-acetylbenzidine to DNA at the C-8 atom of deoxyguanosine *in vivo* and *in vitro*. *Cancer Res.*, **42**, 2678-2696
- [39] Neal, S.B. and Probst, G.S. (1983) Chemically-induced sister-chromatid exchange *in vivo* in bone marrow of Chinese hamster. An evaluation of 24 compounds. *Mutat. Res.*, **113**, 33-43
- [40] Haley, T.J. (1982) Metabolism and pharmacokinetics of benzidine and its congeners in man and animals. *Drug Metab. Rev.*, **13**, 473-483
- [41] Dewan, A., Jani, J.P., Patel, J.S., Gandhi, D.N., Variya, M.R. and Ghodasara, N.B. (1988) Benzidine and its related metabolites in the urine of workers exposed to Direct Black 38. *Arch. Environ. Health*, **43**, 269-272
- [42] Case, R.A.M., Hosker, M.E., McDonald, D.B. and Perason, J.T. (1954) Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry; the role of aniline, benzidine, alpha-naphthylamine, beta-naphthylamine. *Br. J. Ind. Med.*, **11**, 75-104
- [43] Goldwater, L.J., Rosso, A.J. and Kleinfeld, M. (1965) Bladder tumours in a coal tar dye plant. *Arch. Environ. Health*, **11**, 814-817
- [44] Tsuchiya, K., Okubo, T. and Ishizu, S. (1975) An epidemiological study of occupational bladder tumours in the dye industry of Japan. *Br. J. Ind. Med.*, **32**, 203-209
- [45] Horton, A.W. and Bingham E.L. (1977) Risk of bladder cancer among workers and their serum properdin levels. *J. Natl Cancer Inst.*, **58**, 1225-1228
- [46] Xue-Yun, Y., Ji-Gang, C. and Yong-Ning, H. (1990) Studies on relation between bladder cancer and benzidine or its derived dyes in Shanghai. *Br. J. Ind. Med.*, **47**, 544-552
- [47] Meigs, J.W., Marett, L.D., Ulrich, F.U. and Flannery, J.T. (1986) Bladder tumor incidence among workers exposed to benzidine: A thirty-year follow-up. *J. Natl Cancer Inst.*, **76**, 1-8

- [48] Morinaga, K., Oshima, A. and Hara, I. (1982) Multiple primary cancers following exposure to benzidine and beta-naphthylamine. *Am. J. Ind. Med.*, **3**, 243-246
- [49] Yamaguchi, N., Tazaki, H., Okubo, T. and Toyama, T. (1982) Periodic urine cytology in the surveillance of bladder tumor incidence in dyestuff workers. *Am. J. Ind. Med.*, **3**, 139-148



1,3-ΒΟΥΤΑΔΙΕΝΙΟ
CAS No 106-99-0
EINECS No 203-450-8

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το 1,3-βουταδιένιο (βινυλαιθυλένιο) είναι ένα άχρουν αέριο με σημείο ζέσεως $-4,4^{\circ}\text{C}$, ελαφρά διαλυτό στο νερό (2 g/l) αλλά εύκολα διαλυτό στους κοινούς οργανικούς διαλύτες. Λόγω του εύκολου πολυμερισμού του, χρησιμοποιείται στην παραγωγή του συνθετικού καουτσούκ στυρολίου-βουταδιενίου (βλέπε το κεφάλαιο «Στυρόλιο» στο τόμο II της σειράς αυτής, σελ. 123) και σαν πρώτη ύλη στη παραγωγή ενός αριθμού σημαντικών χημικών ουσιών.

Σε μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκε μικροσωματιακό κλάσμα από ήπαρ επίμυος αποδείχθηκε ότι ο μεταβολισμός του βουταδιενίου οδηγεί στο σχηματισμό ενός πρωτογενούς δραστικού γονοτοξικού ενδιαμέσου, του 1,2-εποξυβουτ-3-ενίου (μονοξειδίο του βουταδιενίου, βινυλική οξιράνη). Επίμυες που εκτέθηκαν σε βουταδιένιο εκπνέουν 1,2-εποξυβουτ-3-ένιο, μέρος του οποίου μπορεί να υποστεί περαιτέρω μεταβολισμό προς βουτ-3-ενο-1,2-διόλη και 3,4-εποξυ-1,2-βουτανοδιόλη ή το σύμπλοκο του 1,2-εποξυβουτ-3-ενίου με τη γλουταθειόνη [2].

Σε επίμυες και μύες που εκτέθηκαν σε ατμούς ^{14}C -βουταδιενίου ανιχνεύθηκαν σημαντικές ποσότητες ραδιενέργειας συνδεδεμένης με το DNA του ήπατος και προερχομένης από το ^{14}C -βουταδιένιο [3]. Έχουν αναφερθεί διαφορές μεταξύ των ειδών ως προς την ταχύτητα σχηματισμού των δραστικών προϊόντων: Μετά από έκθεση επίμυων και μυών σε ^{14}C -βουταδιένιο, σύμπλοκα του 1,2-εποξυβουτ-3-ενίου και διεποξυβουτανίου με τη γουανίνη δημιουργήθηκαν στο ηπατικό DNA των μυών αλλά όχι των επίμυων. Εξάλλου, ενώ το βουταδιένιο προκάλεσε σταυροδεσμούς πρωτεΐνης-DNA και DNA-DNA σε μύες, καμιά ανάλογη επίδραση δεν παρατηρήθηκε σε επίμυες [4]. Οι ταχύτητες σχηματισμού του 1,2-εποξυβουτ-3-ενίου σε μικροσωματιακά κλάσματα ήπατος ήσαν διαδοχικά χαμηλότερες σε παρασκευάσματα από μυ, επίμυ, άνθρωπο και πίδακκο· στον πίδακκο καθώς και στον ανθρώπινο πνεύμονα βρέθηκαν μόνον αμελητέες δραστικότητες. Σχετική με τα αποτελέσματα αυτά είναι και η παρατήρηση ότι υπάρχει 20 φορές περισσότερη δραστικότητα υδρολάσης των εποξειδίων στο ήπαρ του πίδακου και του

ανδρώπου από ότι στο ήπαρ των τρωκτικών. Συμπεραίνεται λοιπόν ότι οι μελέτες του βουταδιενίου με εισπνοή σε τρωκτικά δεν αποτελούν κατάλληλο μοντέλο για μεταφορά στον άνθρωπο [5]. Μιά εκτεταμένη ανασκόπηση του μεταβολισμού του 1,3-βουταδιενίου έχει δημοσιευτεί [6].

Το 1,3-βουταδιένιο έχει ταξινομηθεί και επισημανθεί από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων: F + , T· R 4-13-45· 59-16-33-53 (Παράρτημα 1, Οδηγία του Συμβουλίου, 67/548/ΕΟΚ).

Το 1,3-βουταδιένιο εξετάστηκε από επιτροπές εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1985 [7] και το 1987 [8]. Το συμπέρασμα της ομάδας που συνεδρίασε το 1987 ήταν ότι υπάρχει ανεπαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του 1,3-βουταδιενίου στον άνθρωπο, αλλά υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του 1,3-βουταδιενίου σε πειραματόζωα. Κατά συνέπεια, η συνολική αξιολόγηση ήταν ότι η ουσία αυτή είναι ενδεχόμενα καρκινογόνος για τον άνθρωπο (Ομάδα 2B).

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

(Για να μετατρέγουμε μέρη ανά εκατομμύριο – ppm – 1,3 βουταδιενίου στον αέρα σε χιλιοστόγραμμα ανά κυβικό μέτρο, πολλαπλασιάζουμε επί 2.21).

Ομάδες 50 αρσενικών και 50 θηλυκών μυών B6C3F1 εκτέθηκαν σε 1380 ή 2760 mg/m³ 1,3-βουταδιενίου (καθαρότητας <98.9%) για 6 ώρες/ημέρα, πέντε μέρες την εβδομάδα, επί 61 εβδομάδες. Ένας ίσος αριθμός μη εκτεθέντων ζώων χρησιμοποιήθηκε σαν ομάδα μαρτύρων. Η μελέτη διακόπηκε μετά από 61 εβδομάδες εξαιτίας της υψηλής συχνότητας θανατηφόρων νεοπλασμάτων στα εκτεθέντα ζώα. Βρέθηκαν αιμαγγειοσαρκώματα της καρδιάς με μεταστάσεις σε διάφορα όργανα: αρσενικά, 0/50 στους μάρτυρες, 16/49 στα εκτεθέντα σε χαμηλή δόση και 7/49 σε εκείνα της υψηλής δόσης· στα θηλυκά, 0/50 στους μάρτυρες, 11/48 στα εκτεθέντα σε χαμηλή δόση και 18/49 σε εκείνα της υψηλής δόσης. Άλλοι τύποι νεοπλασμάτων για τα οποία οι συχνότητες αυξήθηκαν σε ζώα και των δύο φύλων ήσαν τα κακοήδη λεμφώματα: Στα αρσενικά, 0/50 στους μάρτυρες, 23/50 στα εκτεθέντα στη χαμηλή δόση, και 29/50 σε εκείνα της υψηλής δόσης· θηλυκά, 1/50 στους μάρτυρες, 10/49 στα εκτεθέντα σε χαμηλή

δόση και 10/49 σε εκείνα της υψηλής δόσης: βρογχιολοκυμελιδικά αδενώματα ή καρκινώματα του πνεύμονα: αρσενικά, 2/50 στους μάρτυρες, 14/49 στα εκτεθέντα σε χαμηλή δόση, και 15/49 σε εκείνα της υψηλής δόσης: θηλυκά, 3/49 στους μάρτυρες, 12/48 στα εκτεθέντα σε χαμηλή δόση και 23/49 σε εκείνα της υψηλής δόσης: θηλώματα ή καρκινώματα του προστομάχου: αρσενικά, 0/49 στους μάρτυρες, 7/40 στα εκτεθέντα σε χαμηλή δόση και 1/44 σε εκείνα της υψηλής δόσης: θηλυκά, 0/49 στους μάρτυρες, 5/42 στα εκτεθέντα σε χαμηλή δόση και 10/49 σε εκείνα της υψηλής δόσης. Οι όγκοι που εμφανίσθηκαν σε στατιστικά σημαντικά αυξημένη συχνότητα μόνο στα θηλυκά περιελάμβαναν ηπατοκυτταρικά αδενώματα ή καρκινώματα: 0/50 στους μάρτυρες, 2/47 στα εκτεθέντα σε χαμηλή δόση και 5/49 σε εκείνα της υψηλής δόσης: λοβιδιακό καρκίνωμα του μαστικού αδένου: 0/50 στους μάρτυρες, 2/49 στα εκτεθέντα σε χαμηλή δόση και 6/49 σε εκείνα της υψηλής δόσης και κοκκιοκυτταρικοί όγκοι των ωοθηκών: 0/49 στους μάρτυρες, 6/45 σε χαμηλή δόση και 12/48 σε εκείνα της υψηλής δόσης [9, 10].

Σε ένα παρόμοιο πείραμα, ομάδες 70-90 αρσενικών και θηλυκών μυών B6C3F1 εκτέθηκαν σε συγκεντρώσεις βουταδιενίου μέχρι 625 ppm (1380 mg/m³) για χρονικό διάστημα έως 2 χρόνια. Η επιβίωση των αρσενικών και θηλυκών μυών που εκτέθηκαν σε 20 ppm βουταδιενίου ή σε υψηλότερες συγκεντρώσεις ελαττώθηκε λόγω της ανάπτυξης κακοήθων όγκων. Παρατηρήθηκαν όγκοι του πνεύμονα στα θηλυκά, ενώ σε συγκεντρώσεις από 6.25 ppm και άνω το βουταδιένιο προκάλεσε όγκους σε διάφορα σημεία μετά από μόλις 13 εβδομάδες έκθεσης. Διαπιστώθηκε δοσολογική σχέση για τα αιμαγγειοσαρκώματα της καρδιάς καθώς επίσης και για τα νεοπλάσματα του πνεύμονα, του προστομάχου, του αδένου του Harder, του ήπατος, του μαστικού αδένου και της ωοθήκης. Παρατηρήθηκαν λεμφοκυτταρικά λεμφώματα καταγόμενα από το θυμό αδένου ήδη από την 23η εβδομάδα, τα οποία αποτελούσαν την κύρια αιτία θανάτου μεταξύ των αρσενικών και θηλυκών μυών που εκτέθηκαν στη συγκέντρωση των 625 ppm [11].

Ομάδες 100 αρσενικών και 100 θηλυκών επίμυων Sprague-Dawley εκτέθηκαν σε 0, 2200 ή 17600 mg/m³ 1,3-βουταδιενίου (καθαρότητας 99.2%) στον αέρα για 6 ώρες/ημέρα, πέντε ημέρες την εβδομάδα για 105 εβδομάδες τα θηλυκά και 111 εβδομάδες τα αρσενικά. Βρέθηκαν αδενώματα του εξωκρινούς παγκρέατος σε 3/100 αρσενικούς μάρτυρες, 1/100 των εκτεθέντων στη χαμηλή δόση αρσενικών και 10/100 εκείνων της υψηλής δόσης αρσενικών. Καρκινώματα του αδένου Zymbal βρέθηκαν σε 4 από τα εκτεθέντα στη χαμηλή δόση θηλυκά και σε κανένα από τους μάρτυρες. Σαρκώματα

της μήτρας βρέθηκαν σε 1/100 θηλυκούς μάρτυρες, 4/100 των εκτεθέντων στη χαμηλή δόση και 5/100 εκείνων της υψηλής δόσης. Όγκοι των κυττάρων Leydig των όρχεων βρέθηκαν σε 0/100, 3/100 και 8/100 αρσενικά. Καλοήδεις και κακοήδεις όγκοι του μαστού βρέθηκαν σε 50/100, 79/100 και 81/100 θηλυκά. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική δοσολογική σχέση ως προς την πρόκληση θηλακιδώδους καρκίνου του θυρεοειδούς στα θηλυκά [12].

3. Πληροφορίες για μεταλλαζογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Η γενετική τοξικολογία του 1,3-βουταδιενίου έχει ανασκοπηθεί [13]. Η ένωση αυτή ήταν μεταλλαζογόνος στη *Salmonella typhimurium* σε ένα κλειστό σύστημα μετά από σχηματισμό πτητικών ενδιαμέσων [14, 15]. Δεν ήταν μεταλλαζογόνος στην *Drosophila melanogaster* [16].

Σε συστήματα δοκιμασίας που βασίζονται σε καλλιέργειες κυττάρων θηλαστικών, το 1,3-βουταδιένιο δεν προκάλεσε μη-προγραμματισμένη σύνδεση DNA [17] ή μεταλλάξεις γονιδίου σε κύτταρα λεμφώματος μυός [18]. Σε *in vivo* δοκιμασίες, προσδέθηκε στο DNA του ήπατος επίμυων και μυών [19] αλλά δεν προκάλεσε μη-προγραμματισμένη σύνδεση DNA [17]. Προκάλεσε ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων, μικροπυρήνες και χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε κύτταρα του μυελού των οστών, [16,20,21] και μικροπυρήνες σε ερυθροκύτταρα του περιφερικού αίματος μυός [22] αλλά όχι ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων ή μικροπυρήνες σε κύτταρα μυελού των οστών επίμυος [20, 23].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Η αξιολόγηση των διαθέσιμων στοιχείων για την ικανότητα καρκινογένεσης του 1,3-βουταδιενίου περιπλέκεται από την ταυτόχρονη έκθεση και σε άλλες ουσίες, όπως το βενζόλιο και το στυρόλιο. Η θνησιμότητα των εργαζομένων στη βιομηχανία καουτσούκ, όπου υπάρχει το ενδεχόμενο έκθεσης σε 1,3-βουταδιένιο έχει ερευνηθεί. Αρκετές από τις μελέτες αυτές έδειξαν αυξημένους προτυπωμένους λόγους θνησιμότητας (standardized mortality ratios - SMR) από καρκίνο σε διάφορα όργανα, περιλαμβανομένης της ουροδόχου κύστεως, του στομάχου, του παχέος εντέρου, του πνεύμονα, του προστάτη, του υπεζωκότος και του λεμφικού και αιμοποιητικού ιστού [24-31]. Μιά

μελέτη θνησιμότητας στην οποία οι αναλύσεις έγιναν κατά περιοχή εργασίας, έδειξε ότι το 2% μιάς ομάδας 6678 ανδρών είχε δουλέψει για τουλάχιστον πέντε χρόνια μεταξύ 1940 και 1960 σε ένα εργοστάσιο παραγωγής στυρολίου-βουταδιενίου. Οι εργαζόμενοι ενδεχομένως είχαν επίσης εκτεθεί σε βενζιδίνη και σε β-ναφθυλαμίνη. Ο σχετικός κίνδυνος για την υπο-ομάδα αυτή σε σχέση με εκείνον ολόκληρης της ομάδας υπολογίσθηκε σε 6.2 για τους καρκίνους του λεμφοποιητικού συστήματος γενικά και 3.9 για τη λεμφογενή λευχαιμία ιδιαίτερα [25].

Μιά αναδρομική μελέτη που έγινε σε δύο εργοστάσια καουτσούκ στυρολίου-βουταδιενίου στο ανατολικό Τέξας, ΗΠΑ, περιέλαβε 1662 λευκούς εργάτες στο εργοστάσιο Α και 1094 λευκούς εργάτες στο εργοστάσιο Β που είχαν δουλέψει για τουλάχιστον έξη μήνες μεταξύ 1943 και 1976 (εργοστάσιο Α) ή μεταξύ 1950 και 1976 (εργοστάσιο Β). Η εκτίμηση της έκθεσης είναι ελλειπής. Κατά το χρόνο της μελέτης, η μετρούμενη συγκέντρωση στον αέρα ήταν υψηλότερη στο εργοστάσιο Β (μέσος όρος 13.5 ppm) από ότι το εργοστάσιο Α (μέσος όρος 1.24 ppm). εντούτοις, το ιστορικό του εργοστασίου Α άφησε να εννοηθεί ότι είχαν υπάρξει κατά το παρελθόν υψηλότερες εκθέσεις από εκείνες του εργοστασίου Β. Οι συνθήκες στο εργοστάσιο Α βελτιώθηκαν το 1946. Στο εργοστάσιο Α, ο SMR για όλους τους θανάτους από καρκίνο ήταν 78. Εννέα από τους θανάτους αυτούς οφείλοντο σε καρκίνους των λεμφικών και αιμοποιητικών οργάνων, πράγμα που οδηγεί σε SMR 155 (στατιστικά μη σημαντικό). Και τα 9 περιστατικά είχαν αρχίσει να εργάζονται πριν το 1945 όταν οι συνθήκες ήσαν οι χειρότερες, δίνοντας ένα SMR 212 για την υπο-ομάδα των ανδρών που άρχισαν να εργάζονται πριν το 1946. Δεν βρέθηκε καμιά αύξηση άλλων καρκίνων. Στο εργοστάσιο Β, ο SMR για όλους τους θανάτους από καρκίνο ήταν 53. Παρατηρήθηκαν δύο περιστατικά καρκίνου του λεμφικού και του αιμοποιητικού ιστού, ενώ αναμένοντο 2.55 [32].

Η ειδική-κατά-αιτία θνησιμότητα ερευνήθηκε ακόμα σε μιά ομάδα 2586 ανδρών που είχαν δουλέψει για τουλάχιστον έξη μήνες μεταξύ 1943 και 1979 σε ένα εργοστάσιο παραγωγής βουταδιενίου που προμήθευε την ουσία αυτή στα δύο εργοστάσια πολυμερών στυρολίου-βουταδιενίου που αναφέρθηκαν παραπάνω [33]. Η μελέτη αυτή είναι μοναδική επειδή η μονάδα αυτή παρήγε σχεδόν αποκλειστικά βουταδιένιο. Ο SMR για όλους τους καρκίνους ήταν 84. Ο μόνος καρκίνος για τον οποίο υπήρχε στατιστικά σημαντική αύξηση ήταν τα λεμφοσαρκώματα και τα δικτυοσαρκώματα (ICD-8, 200) με βάση 8 περιστατικά (SMR, 235). Οι 13 θάνατοι από άλλες κακοήθειες νόσους του λεμφοποιητικού συστήματος είναι επίσης περισσότε-

ροι από όσους αναμένοντο (ο SMR υπολογίσθηκε σε 121). Τιμές του SMR μεγαλύτερες του 100 παρατηρήθηκαν για τους καρκίνους του λάρυγγα (133), του δέρματος (118) και του νεφρού (109). Μετά από παρακολούθηση της ομάδας μέχρι το 1985 [34], ο SMR για όλες τις αιτίες θανάτου ήταν 84, και για όλους τους καρκίνους 80. Είχε υπάρξει ένας επιπλέον θάνατος από λεμφοσάρκωμα, πράγμα που διατήρησε τον στατιστικά σημαντικά αυξημένο SMR για λεμφοσαρκώματα και δικτυοσαρκώματα στο 229 (95% CI, 104-435). Ο υπολογισμός αυξημένου SMR για τη νόσο του Hodgkin (ICD-8 201, SMR 141· 95% CI, 28-413) βασίστηκε στα περιστατικά της υποομάδας αυτής. Οι αυξήσεις εντοπιζόντο σε άνδρες που είχαν απασχοληθεί για λιγότερο από 10 χρόνια [33].

Η θνησιμότητα μελετήθηκε σε μία ομάδα 12110 ανδρών που είχαν εργασθεί για τουλάχιστον ένα χρόνο σε οκτώ εργοστάσια παραγωγής πολυμερών στυρολίου-βουταδιενίου στις ΗΠΑ και τον Καναδά μεταξύ 1943 και 1982 (35, 36). Έγιναν συγκρίσεις με δείκτες θνησιμότητας των ΗΠΑ και οι SMR προτυπώθηκαν ως προς την ηλικία, τη φυλή και τον ημερολογιακό χρόνο. Ο SMR για όλες τις αιτίες θανάτου ήταν 81, και εκείνος για όλους τους καρκίνους ήταν 85. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικά αυξημένος SMR για κανένα τύπο καρκίνου. Οι SMR για τη νόσο του Hodgkin και άλλους «λεμφικούς καρκίνους» καθώς και για καρκίνο του οισοφάγου, του στομάχου και του νεφρού ήταν μεγαλύτεροι του 100. Ο SMR για όλους τους καρκίνους του λεμφοποιητικού συστήματος ήταν 97 (95% CI, 73-126). Υψηλή συχνότητα των κακοήδων νόσων του λεμφοποιητικού συστήματος, κυρίως λευχαιμίας και «άλλων» βρέθηκε μεταξύ των εργατών παραγωγής, ενώ οι εργάτες συντήρησης είχαν αυξημένους SMR για καρκίνο του πεπτικού, κυρίως του στομάχου. Η ύπαρξη μικτών εκθέσεων δεν επιτρέπει να αποδοθούν οι παρατηρούμενες επιδράσεις σε κάποια χημική ουσία ειδικά.

Για να διαχωριστούν οι επιδράσεις του στυρολίου και του 1,3-βουταδιενίου έγινε μία μελέτη ελεγχόμενων περιστατικών [37] βασισμένη σε μία ομάδα 59 περιστατικών με διαφορετικούς τύπους κακοήδους νόσου του λεμφοποιητικού συστήματος και 193 άτομα χωρίς τέτοια νόσο. Όλα τα ιστορικά απασχόλησης των εργατών μελετήθηκαν και κατατάχθηκαν από ανώτερους μηχανικούς ως προς τα πιθανά επίπεδα έκθεσης σε 1,3-βουταδιένιο και στυρόλιο. Με βάση αυτή τη χονδρική εκτίμηση της έκθεσης, μόνο η λευχαιμία φαίνεται να συνδέεται με την έκθεση ειδικά στο 1,3-βουταδιένιο. Όταν αναλύθηκε η έκθεση σε 1,3-βουταδιένιο, βρέθηκε 9.4 φορές αυξημένος κίνδυνος λευχαιμίας. Η επίδραση παρέμεινε στατιστικά σημαντική (λόγος πιθανοτήτων - odds ratio, 7.1· 95% CI 1.3-41.3) ακόμα και αφού ελήφθη υπ' όψη η έκθεση σε στυρόλιο.

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Το 1,3-βουταδιένιο δοκιμάστηκε σε μύες και επίμυες με εισπνοή. Σε μύες, προκάλεσε αιμαγγειοσαρκώματα της καρδιάς και κακοήδεις όγκους σε διάφορα άλλα σημεία, περιλαμβανομένου του πνεύμονα, του προστομάχου, του ήπατος, του μαστικού αδένου και του λεμφικού συστήματος. Σε μύες προκάλεσε αυξήσεις των κακοήδων καρκίνων του εξωκρινούς παγκρέατος, του αδένου Zymlal, του μαστικού αδένου και των όρχεων.

Το 1,3-βουταδιένιο ήταν μεταλλαξογόνο στη *Salmonella typhimurium* αλλά όχι στην *Drosophila melanogaster*. Προσδέεται στο DNA του ήπατος σε επίμυες και μύες και προκαλεί ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων, μικροπυρήνες και χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε κύτταρα μυελού των οστών επίμυος και μικροπυρήνες σε ερυθροκύτταρα του περιφερικού αίματος μύος.

Η συμφωνία μεταξύ των αποτελεσμάτων αρκετών μελετών σε ανθρώπους υποδηλώνει κάποια σύνδεση μεταξύ του καρκίνου του λεμφοποιητικού συστήματος και της έκθεσης σε 1,3-βουταδιένιο. Εν τούτοις, εξ αιτίας μεθοδολογικών αδυναμιών και μικτών εκδόσεων, τα δεδομένα δεν εξασφαλίζουν αδιαμφισβήτητες αποδείξεις για την ικανότητα καρκινογένεσης του 1,3-βουταδιενίου στον άνθρωπο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Χρειάζεται να γίνει προσπάθεια εντόπισης και μελέτης ομάδων εργαζομένων που εκτίθενται στο βουταδιένιο.

Βιβλιογραφία

- [1] Bolt, H.M., Schmiedel, G., Filser, J.G., Rolzhäuser, H.P., Liesr, K., Wistuba, D. and Schurig, V. (1983) Biological activation of 1,3-butadiene to vinyl oxirane by rat liver microsomes and expiration of the reactive metabolite by exposed rats. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **106**, 112-116
- [2] Malvoisin, E. and Roberfroid, M. (1982) Hepatic microsomal metabolism of 1,3-butadiene. *Xenobiotica*, **12**, 137-144
- [3] Kreiling, R., Laib, R.J. and Bolt, H.M. (1986) Alkylation of nuclear proteins and DNA after exposure of rats and mice to [1,4-¹⁴C]1,3-butadiene. *Toxicol. Lett.*, **30**, 131-136

- [4] Jelitto, B., Vangala, R.R. and Laib, R.J. (1989) Species differences in DNA damage by butadiene: role of diepoxybutane. *Arch. Toxicol.*, Suppl. 13, 246-249
- [5] Schmidt, U. and Loeser, E. (1986) Epoxidation of 1,3-butadiene in liver and lung tissue of mouse, rat, monkey and man. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **197**, 951-957
- [6] U.S. Department of Health and Human Services (1990) Butadiene. *Environ. Health Perspec.*, **86**, 3-174
- [7] IARC (1986) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans*. Vol. 39, *Some Chemicals Used in Plastics and Elastomers*. Lyon, pp. 155-179
- [8] 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. 136-137
- [9] Huff, J.E., Melnick, R.L., Solleveld, H.A., Haseman, J.K., Powers, M. and Miller, R.A. (1985) Multiple organ carcinogenicity of 1,3-butadiene in B6C3F1 mice after 60 weeks of inhalation exposure. *Science*, **227**, 548-549
- [10] National Toxicology Program (1984) *Toxicology and Carcinogenesis Studies of 1,3-Butadiene (CAS No. 106-99-0) in B6C3F1 Mice (Inhalation Studies)* (Technical Report Series No. 288), Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services
- [11] Melnick, R.L., Huff, J.E., Roycroft, J.H., Chou, N.J. and Miller, R.A. (1990) Inhalation toxicology and carcinogenicity of 1,3-butadiene in B6C3F1 mice following 65 weeks of exposure. *Environ. Health Perspect.*, **86**, 27-36
- [12] Owen, P.E., Glaister, J.R., Gaunt, I.F. and Pullinger, D.H. (1987) Inhalation toxicity studies with 1,3-butadiene. 3 — Two-year toxicity/carcinogenicity study in rats. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **48**, 407-413
- [13] Rosenthal, S.L. (1985) The Reproductive Effects Assessment Group's report on the mutagenicity of 1,3-butadiene and its reactive metabolites. *Environ. Mutagenesis*, **7**, 933-945
- [14] De Meester, C., Poncelet, F., Roberfroid, M. and Mercier, M. (1980) Mutagenicity of butadiene towards *Salmonella typhimurium*. *Toxicol. Lett.*, **6**, 125-130
- [15] Poncelet, F., de Meester, C., Duverger-van Bogaert, M., Lambotte-Vandepaer, M., Roberfroid, M. and Mercier, M. (1980) Influence of experimental factors on the mutagenicity of vinylic monomers. *Arch. Toxicol.*, Suppl. 4, 63-66
- [16] Victorin, K., Busk, L., Cederberg, H. and Magnusson, J. (1990) Genotoxic activity of 1,3-butadiene and nitrogen dioxide and their photochemical reaction products in *Drosophila* and in the mouse bone marrow micronucleus assay. *Mutat. Res.*, **228**, 203-20

- [17] Vincent, D.R., Theall Arce, G. and Sarrif, A.M. (1986) Genotoxicity of 1,3-butadiene assessment by the unscheduled DNA synthesis assay in B6C3F1 mice and Sprague-Dawley rats *in vivo* and *in vitro* (Abstract). *Environ. Mutagenesis*, **8**, 88
- [18] Sernau, R., Cavagnaro, J. and Kehn, P. (1986) 1,3-Butadiene as an S9 activation-dependent gaseous positive control substance in L5178Y cell mutation assays (Abstract). *Environ. Mutagenesis*. **8**, 75-76
- [19] Kreiling, R., Laib, R.J. and Bolt, H.M. (1986) Alkylation of nuclear proteins and DNA after exposure of rats and mice to 1,4-[¹⁴C] 1,3-butadiene. *Toxicol. Lett.*, **30**, 131-136
- [20] Cunningham, M.J., Choy, W.N., Arce, G.T., Rickard, L.B., Vlachos, D.A., Kinney, L.A. and Sarrif, A.M. (1986) *In vivo* sister chromatid exchange and micronucleus induction studies with 1,3-butadiene in B6C3F1 mice and Sprague-Dawley rats. *Mutagenesis*, **1**, 449-452
- [21] Tice, R.R., Boucher, R., Luke, C.A. and Shelby, M.D. (1987) Comparative cytogenetic analysis of bone marrow damage induced in male B6C3F1 mice by multiple exposures to gaseous 1,3-butadiene. *Environ. Mutagenesis*, **9**, 235-250
- [22] Jauhar, P.P., Henika, P.R., MacGregor, J.T., Wehr, C.M., Shelby, M.D., Murphy, S.A. and Margolin, B.H. (1988) 1,3-Butadiene: induction of micronucleated erythrocytes in the peripheral blood of B6C3F1 mice exposed by inhalation for 13 weeks. *Mutat. Res.*, **209**, 171-176
- [23] Choy, W.N., Vlachos, D.A., Cunningham, M.J., Arce, G.T. and Sarrif, A.M. (1986) Genotoxicity of 1,3-butadiene, induction of bone marrow micronuclei in B6C3F1 mice and Sprague-Dawley rats *in vivo*. *Environ. Mutagenesis*, **8** (Suppl. 6), 18
- [24] McMichael, A.J., Spirtas, R., and Kupper L.L. (1974) An epidemiologic study of mortality within a cohort of rubber workers 1964-1972. *J. Occup. Med.*, **16**, 458-464
- [25] McMichael, A.J., Spirtas, R., and Kupper L.L. (1974) An epidemiologic study of mortality within a cohort of rubber workers 1964-1972. *J. Occup. Med.*, **16**, 458-464
- [26] Andjekovich, D., Taulbee, J., Symons, M. and Williams, T. (1976) Mortality experience of a cohort of rubber workers, 1964-1973. *J. Occup. med.*, **18**, 387-394
- [27] Andjelkovich, D., Taulbee, J., Symons, M. and Williams, T. (1977) Mortality of rubber workers with reference to work experience. *J. Occup. Med.*, **19**, 397-405
- [28] Monson, R.R. and Nakano, K.K. (1976a) Mortality among rubber workers. I. White male union employees in Akron, Ohio. *Am. J. Epidemiol.*, **103**, 284-296
- [29] Monson, R.R. and Nakano, K.K. (1978b) Mortality among rubber workers. II. Other employees. *Am. J. Epidemiol.*, **103**, 297-303

- [30] Holmberg, B., Westerholm, P., Maasing, R., Kestrup, L., Gumaelius, K., Holmlund, L., and Englund, A. (1983) Retrospective cohort study of two plants in the Swedish rubber industry. *Scand. J. Work Environ. Health*, **9** (Suppl. 2), 59-68
- [31] Negri, E., Piolatti, G., Pirta, E., Decarli, A., Kaldor, J. and La Vecchia, C. (1989) Cancer mortality in a northern Italian cohort of rubber workers. *Br. J. Ind. Med.*, **46**, 624-628
- [32] Meinhardt, T.J., Lemen, R.A., Crandell, M.S. and Young, R.J. (1982) Environmental epidemiological investigation of the styrene-butadiene rubber industry. *Scand. J. Work Environ. Health*, **8**, 250-259
- [33] Downs, T.D., Crane, M.M., and Kwang, W.K. (1987) Mortality among workers at a butadiene facility. *Am. J. Ind. Med.*, **12**, 311-329
- [34] Divine, B. (1990) An update on the mortality among workers at a 1,3-butadiene facility-preliminary results. *Environ. Health Perspect.*, **86**, 119-128
- [35] Matanowski, G.M. and Schwartz, L. (1987) Mortality of workers in styrene-butadiene polymer production. *J. occup. Med.*, **29**, 675-680
- [36] Matanowski, G.M., Santos-Burgoa, C. and Schwartz, L. (1990) Mortality of a cohort of workers in the styrene-butadiene polymer manufacturing industry (1943-1982). *Environ. Health Perspect.*, **86**, 107-117
- [37] Matanowski, G.M., Santos-Burgoa, C., Zeger, S.L. and Schwartz, L. (1989) Epidemiologic data related to the health effects of 1,3-butadiene. In: Mohr, U., Bates, D.V., Dungworth, D.L. and Lee P.N., eds, *Assessment of Inhalation Hazards*, New York, Springer-Verlag, pp. 201-214

1,2-ΔΙΧΛΩΡΟΑΙΘΑΝΙΟ

CAS NO 107-06-2

EINECS NO 203-458-1

1. Εισαγωγικά Σχόλια.

Το 1,2-διχλωροαιθάνιο (αιθυλενοδιχλωρίδιο, αιθυλενοχλωρίδιο) είναι ένα άχρωμο υγρό (σημείο ζέσεως 84°C τάση κορεσμένων ατμών, 8.1 kPa στους 20°C). Είναι ελάχιστα διαλυτό στο νερό (1:120) αλλά εύκολα αναμίξιμο με τους κοινούς οργανικούς διαλύτες. Είναι μία σημαντική πρώτη ύλη, κυρίως για τη παραγωγή του μονομερούς βινυλοχλωριδίου και χλωριωμένων διαλυτών. Χρησιμοποιείται επίσης σαν διαλύτης, ειδικά για το καουτσούκ, σαν αντικροτικό στα καύσιμα και σαν απολυμαντικό για τους σπόρους και τα υφάσματα επίπλων, συχνά μαζί με τετραχλωράνθρακα. Μπορεί να αποτελεί πρόσμιξη άλλων διαλυτών: το εμπορικό τριχλωροαιθάνιο μπορεί να περιέχει μέχρι και 30% διχλωροαιθάνιο .

Στο ήπαρ του επίμυος το 1,2-διχλωροαιθάνιο μεταβολίζεται σε μη-πτητικά προϊόντα που προσδένονται μη-αντιστρεπτά στο DNA και τις πρωτεΐνες. Η 2-χλωροακεταλδεΐδη και το 1-χλωροζο-2-χλωροαιθάνιο, που παράγονται από το μικροσωματιακό σύστημα P-450, έχουν προταθεί σαν τα δραστικά ενδιάμεσα[1]. Ακόμα, έχει δειχθεί ότι η S-(2-χλωροαιθυλο)-γλουταθειόνη, που μπορεί να σχηματισθεί από την αντίδραση της γλουταθειόνης είτε απ'ευθείας με το 1,2-διχλωροαιθάνιο είτε με την οξειδωμένη από το κυτόχρωμα P-450 μορφή του 1,2-διχλωροαιθανίου, αποτελεί επίσης ένα δραστικό ενδιάμεσο.

Το 1,2-διχλωροαιθάνιο είναι ηπατοτοξικό, με κυτταροτοξικό μεταβολίτη την 2-χλωροακεταλδεΐδη, όπως έχει αποδειχθεί από μελέτες με τον αναστολέα της αφυδρογονάσης της αλδεΐδης δισουλφιράμης [2]. Κανονικά, η 2-χλωροακεταλδεΐδη οξειδώνεται από την αφυδρογονάση της αλδεΐδης προς 2-χλωρο-οξικό, έναν μεταβολίτη που ανευρίσκεται στα ούρα[3]. Παρουσία δισουλφιράμης, η αύξηση στην συγκέντρωση της 2-χλωροακεταλδεΐδης συνοδεύεται από αύξηση της ηπατοτοξικότητας [2]. Στον άνθρωπο υπάρχει ένας καλά χαρακτηρισμένος πολυμορφισμός της αφυδρογονάσης της αλδεΐδης: συνεπώς, υπάρχει και μία ποικιλία μορφών του ενζύμου με διαφορετικές δραστηριότητες. Μερικοί πληθυσμοί έχουν σημαντικά ελαττωματική δραστηριότητα του ενζύμου, κάτι που επηρεάζει την ευαισθησία

τους στις τοξικές επιδράσεις της ακεταλδεΐδης [4]. Η τοξικολογία του 1,2-διχλωροαιθανίου, περιλαμβανομένου και του πολύπλοκου μεταβολισμού του, έχει ανασκοπηθεί [5].

Το 1,2-διχλωροαιθάνιο έχει ταξινομηθεί και επισημανθεί από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων : F.T. R11-22-36/37/38-45· S 16-29-44-53 (Παράρτημα 1, Οδηγία του Συμβουλίου 67/548/ΕΟΚ).

Το 1,2-διχλωροαιθάνιο εξετάστηκε από επιτροπές εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer-IARC) το 1978 [6] και το 1987 [7]. Το συμπέρασμα της ομάδας που συνεδρίασε το 1987 ήταν ότι υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του 1,2-διχλωροαιθανίου σε πειραματόζωα. Δεν υπήρχαν στοιχεία για τον άνθρωπο. Κατά συνέπεια, η συνολική αξιολόγηση ήταν ότι η ουσία αυτή είναι ενδεχόμενα καρκινογόνος για τον άνθρωπο (Ομάδα 2B).

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

[Για να μετατρέγουμε μέρη ανά εκατομμύριο – ppm – 1,2-διχλωροαιθανίου στον αέρα σε χιλιοστόγραμμα ανά κυβικό μέτρο, πολλαπλασιάζουμε επί 4].

Τέσσερις ομάδες 90 αρσενικών και 90 θηλυκών επίμυων Sprague-Dawley εκτέθηκαν με εισπνοή σε 1,2-διχλωροαιθάνιο (καθαρότητα 99.8%) σε συγκεντρώσεις 5, 10, 50 ή 250 ppm (που ελαττώθηκαν μετά από λίγες εβδομάδες σε 150 ppm) και 20, 40, 200 ή 1000 mg/m³ (που ελαττώθηκαν σε 600 mg/m³), για 7 ώρες/ημέρα, πέντε ημέρες την εβδομάδα για 78 βδομάδες και παρατηρήθηκαν για όλη τους τη ζωή. Χρησιμοποιήθηκε ομάδα μαρτύρων αποτελούμενη από 360 ζώα. Η επιβίωση δεν παρουσίασε συσχέτισμό με την έκθεση, και δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στη συχνότητα εμφάνισης όγκων [8].

Τέσσερις ομάδες 90 αρσενικών και 90 θηλυκών swiss μυών υποβλήθηκαν στην ίδια έκθεση με την προαναφερθείσα. Χρησιμοποιήθηκε μία ομάδα 249 μαρτύρων. Η συνολική επιβίωση μετά από 52 βδομάδες ήταν 68%. Δεν παρατηρήθηκε καμιά επίδραση στην συχνότητα εμφάνισης όγκων [8].

Σε δύο ομάδες 50 αρσενικών και 50 θηλυκών επίμυων Osborne-Mendel

χορηγήθηκε με στομαχικό καθετηριασμό τεχνικό 1,2-διχλωροαιθάνιο (καθαρότητα <90%) σε καλαμποκέλαιο για 78 εβδομάδες, σε μέσες χρονικά σταθμισμένες δόσεις 47 και 95 mg/kg βάρους την ημέρα. Ομάδες 20 αρσενικών και 20 θηλυκών επίμυων πήραν μόνο καλαμποκέλαιο και χρησιμοποιήθηκαν σαν μάρτυρες. Η θνησιμότητα αυξήθηκε στις ομάδες που πήραν την υψηλή δόση : μέχρι την 75η εβδομάδα, το 84% των αρσενικών και το 80% των θηλυκών είχαν πεθάνει. Στην ομάδα της χαμηλής δόσης, το 25% των αρσενικών επιβίωσαν περισσότερο από 82 εβδομάδες και το 50% των θηλυκών περισσότερο από 85 εβδομάδες. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση στον αριθμό των μαλπιγιακών καρκινωμάτων του προστομάχου στους αρσενικούς επίμυες (0/20, 3/50 και 9/50) καθώς και των αιμαγγειοσαρκωμάτων του κυκλοφοριακού συστήματος (0/20, 9/50, 7/50)· στα θηλυκά παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση στη συχνότητα των αδενοκαρκινωμάτων του μαστού (0/20 στους μάρτυρες, 1/50 στα ζώα της χαμηλής δόσης και 18/50 σε εκείνα της υψηλής δόσης) [9,10].

Σε δύο ομάδες 50 αρσενικών και 50 θηλυκών μυών B6C3F1 χορηγήθηκε 1,2-διχλωροαιθάνιο όπως περιγράφηκε παραπάνω σε μέσες χρονικά σταθμισμένες δόσεις 97 και 195 mg/kg βάρους ανά ημέρα στα θηλυκά. Από τα αρσενικά που εκτέθηκαν στην υψηλή δόση επέζησε μέχρι το τέλος της μελέτης το 42%· το 72% των εκτεθέντων σε υψηλή δόση θηλυκών πέθανε μεταξύ των εβδομάδων 60 και 80. Στις ομάδες στις οποίες χορηγήθηκαν χαμηλές δόσεις, το 52% των αρσενικών επιβίωσε μέχρι το τέλος της μελέτης. Στις ομάδες των μαρτύρων, το 55% των αρσενικών και το 80% των θηλυκών επιβίωσε μέχρι το τέλος της μελέτης. Υπήρξε στατιστικά σημαντική αύξηση στη συχνότητα των αδενωμάτων του πνεύμονα : 1/20, 7/50 και 15/48 στα θηλυκά και 0/19, 1/47 και 15/48 στους αρσενικούς μάρτυρες, ζώα της χαμηλής δόσης και ζώα της υψηλής δόσης, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκαν αδενοκαρκινώματα του μαστού σε 0/20, 9/50 και 7/48 στους θηλυκούς μάρτυρες, ζώα της χαμηλής δόσης και ζώα της υψηλής δόσης, αντίστοιχα [9,10].

Χορήγηση σε μύες 1,2-διχλωροαιθανίου στο πόσιμο νερό (835 και 2500 mg/l) για 52 εβδομάδες δεν αύξησε σημαντικά τη συχνότητα των όγκων του ήπατος και του πνεύμονα [11,12].

3. Πληροφορίες για μεταλλαζογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Το 1,2-διχλωροαιθάνιο παρουσίασε μηδενική ή μόνο μικρή μεταλλαζογόνο δραστηριότητα στη *Salmonella typhimurium* [13-16]. Μετά από σύζευξη με γλουταθειόνη, παρουσίασε μεγάλη αύξηση στη μεταλλαζογόνο δραστηριότητα [15,17-19]. Το 1,2-διχλωροαιθάνιο δεν ήταν μεταλλαζογόνο στην *Escherichia coli* [20], αλλά προκάλεσε φυλοσύνδετες υπολοιπούμενες θνησιγόνους μεταλλάξεις [20] καθώς και σωματικές μεταλλάξεις του χρώματος των ματιών στην *Drosophila melanogaster* [21].

Σε συστήματα δοκιμασίας βασισμένα σε καλλιέργειες κυττάρων θηλαστικών, η ένωση αυτή προκάλεσε μη-προγραμματισμένη σύνδεση DNA σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα [22] και μεταλλάξεις σε σειρές ανθρώπινων λεμφοβλαστών [23]. Προκάλεσε μεταλλάξεις σε κύτταρα ωοθήκης από chinese χάμστερ [24] και αύξησε την εξαλλαγή εμβρυικών κυττάρων syrian χάμστερ από τον αδενιοό SA7 [25].

Σε *in vivo* συστήματα δοκιμασίας, μετά τη χορήγησή του σε επίμυες, το 1,2-διχλωροαιθάνιο παρουσίασε πρόσδεση στο DNA του ήπατος μυών [19,26,27]. Έδωσε αρνητικά αποτελέσματα σε δοκιμασία μεσολάβησης ξενιστή σε μύες με χρήση *Escherichia coli* [20], καθώς και σε δοκιμασία μικροπυρήνων [20,28] και σε δοκιμασία επικρατούς θνησιγόνου μετάλλαξης [29]. Έδωσε ελαφρώς θετικά αποτελέσματα στη δοκιμασία κηλίδας σε μύες [30].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Μιά μελέτη ελεγχόμενων περιστατικών εξέτασε τη σχέση μεταξύ της δυνητικής επαγγελματικής έκθεσης σε πέντε γνωστά ή πιθανά καρκινογόνα (1,2-διχλωροαιθάνιο, αιθυλενοξειδίο, θειϊκό διαιθυλεστέρα, βινυλοχλωρίδιο και βενζόλιο) και μίας ομάδας από 21 περιστατικά θανάτου από όγκο του εγκεφάλου που είχαν εντοπισθεί το 1978 μεταξύ πρώην εργαζόμενων σε χημικά εργοστάσια της Union Carbide Corporation στο Texas City (ΗΠΑ). Χρησιμοποιήθηκαν δύο ομάδες μαρτύρων από 80 άτομα η κάθε μία. Δεν βρέθηκε κανένας συσχετισμός, αλλά δεν μπορεί να αποκλεισθεί η πιθανότητα υπερβολικού ταιριάσματος [31].

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Το 1,2-διχλωροαιθάνιο δοκιμάστηκε με εισπνοή καθώς και με χορήγηση από το στόμα σε επίμυες και μύες. Μετά από χορήγηση με στομαχικό καθετηριασμό σε επίμυες προκάλεσε όγκους του προστομάχου και του μαστικού αδένου καθώς επίσης και αιμαγγειοσαρκώματα, ενώ σε μύες προκάλεσε όγκους του πνεύμονα και του μαστικού αδένου. Δεν προκάλεσε όγκους μετά από εισπνοή ή όταν χορηγήθηκε διαλυμένο στο πόσιμο νερό.

Το προϊόν σύζευξης του 1,2-διχλωροαιθανίου με τη γλουταθειόνη ήταν μεταλλαξογόνο σε βακτήρια, μολονότι το 1,2-διχλωροαιθάνιο μόνο του είχε μικρή μόνο επίδραση. Το 1,2-διχλωροαιθάνιο ήταν μεταλλαξογόνο στη *Drosophila melanogaster*. *In vitro*, το 1,2-διχλωροαιθάνιο προκάλεσε μη-προγραμματισμένη σύνδεση DNA και μεταλλάξεις σε κύτταρα θηλαστικών, ενώ αύξησε τον μετασχηματισμό κυττάρων syrian χάμστερ από τον αδενοϊό SA7. *In vivo*, παρατηρήθηκε σύνδεση του 1,2-διχλωροαιθανίου στο DNA ενώ προκλήθηκαν ρήγματα στο DNA τρωκτικών. Ήταν επίσης θετικό σε δοκιμασία κηλίδας σε μύες.

Δεν υπάρχουν επιδημιολογικά στοιχεία για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης του 1,2-διχλωροαιθανίου στον άνθρωπο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Βιβλιογραφία

- [1] Guengerich, F.P., Crawford, W.M., Domoradzki, J.Y., Macdonald, T.L. and Watanabe, P.G. (1980) *In vitro* activation of 1,2-dichloroethane by microsomal and cytosolic enzymes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **55**, 303-317
- [2] Igwe, O.J., Que Hee, S.S.Q. and Wagner, W.D. (1986) Interaction between 1,2-dichloroethane and tetraethylthiuram disulfide (disulfiram). II. Hepatotoxic manifestations with possible mechanism of action. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **86**, 286-297
- [3] McCall, S.N., Jurgens, P. and Ivanetich, K.M. (1983) Hepatic microsomal metabolism of the dichloroethanes. *Biochem. Pharmacol.*, **32**, 207-213
- [4] Goedde, H.W. (1986) In: Leintner, C., ed., *Geigy Scientific Tables*, Vol. 4, 8th ed., Basel., Ciba-Geigy, pp. 289-300

- [5] World Health Organization (1987) *1,2-Dichloroethane*. (Environmental Health Criteria No. 62), Geneva
- [6] IARC (1979) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*. Vol. 20, *Some Halogenated Hydrocarbons*, Lyon, pp. 429-448
- [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, p. 62
- [8] Maltoni, C., Valgimigli, L. and Scarnato, C. (1980) Long-term carcinogenic bioassays on ethylene dichloride administered by inhalation to rats and mice. *Banbury Rep.*, **5**, 3-33
- [9] National Cancer Institute (1978a) *Bioassay of 1,2-Dichloroethane for Possible Carcinogenicity* (NCI-CG-TR-55), Bethesda, MD
- [10] National Cancer Institute (1978b) Report on carcinogenesis bioassay of 1,2-dichloroethane. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **39**, A-26-A-30
- [11] 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
- [12] Klaunig, J.E., Ruch, R.J. and Pereira, M.A. (1985) Effects of 1,1-dichloroethane (1,1 DCE), 1,2-dichloroethane, (1,2 DCE), and chloroform (CHCl₃) in drinking water on lung and liver tumor incidence in mice (Abstract no. 53). *Toxicologist*, **5**, 14
- [13] 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
- [14] Rannug, U. and Beije, B. (1979) The mutagenic effect of 1,2-dichloroethane on *Salmonella typhimurium*. II. Activation by the isolated perfused rat liver. *Chem.-Biol. Interactions*, **24**, 265-285
- [15] Guengerich, F.P., Crawford, W.M., Domoradzki, J.Y., Macdonald, T.L. and Watanabe, P.G. (1980) *In vitro* activation of 1,2-dichloroethane by microsomal and cytosolic enzymes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **55**, 303-317
- [16] Buijs, W., Van der Gen, A., Mohn, G.R. and Breimer, D.D. (1984) The direct mutagenic activity of dihalogenoalkanes in *Salmonella typhimurium*. Strong correlation between chemical properties and mutagenic activity. *Mutat. Res.*, **141**, 11-14
- [17] Rannug, U., Sundvall, A. and Ramel, C. (1978) The mutagenic effect of 1,2-dichloroethane on *Salmonella typhimurium*. I. Activation through conjugation with glutathione *in vitro*. *Chem.-Biol. Interactions*, **20**, 1-16

- [18] Van Bladeren, P.J., Breimer, D.D., Rotteveel-Smijs, G.M.T., De Knijff, P., Mohn, G.R., Van Meeteren-Walchli, B., Buys, W. and Van der Gen, A. (1981) The relation between the structure of vicinal dihalogen compounds and their mutagenic activation via conjugation to glutathione. *Carcinogenesis*, **2**, 499-505
- [19] Reitz, R.H., Fox, T.R., Ramsey, J.C., Quast, J.F., Langvardt, P.W. and Watanabe, P.G. (1982) Pharmacokinetics and macromolecular interactions of ethylene dichloride in rats after inhalation or gavage. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **62**, 190-204
- [20] King, M.-T., Beikirch, H., Eckhardt, K., Gocke, E. and Wild, D. (1979) Mutagenicity studies with X-ray contrast media, analgesis, antipyretics, antirheumatics and some other pharmaceutical drugs in bacterial, *Drosophila* and mammalian test systems. *Mutat. Res.*, **66**, 33-43
- [21] Nylander, P.O., Olofsson, H., Rasmuson, B. and Svahlin, H. (1978) Mutagenic effects of petrol in *Drosophila melanogaster*. I. Effects of benzene and 1,2-dichloroethane. *Mutat. Res.*, **57**, 163-167
- [22] Perocco, P. and Prodi, G. (1981) DNA damage by haloalkanes in human lymphocytes cultured *in vitro*. *Cancer Lett.*, **13**, 213-218
- [23] Crespi, C.L., Seixas, G.M., Turner, T.R., Ryan, C.G. and Penman, B.W. (1985) Mutagenicity of 1,2-dichloroethane and 1,2-dibromoethane in two human lymphoblastoid cell lines. *Mutat. Res.*, **142**, 133-140
- [24] Tan, E.-L. and Hsie, A.W. (1981) Mutagenicity and cytotoxicity of haloethanes as studied in the CHO/HGPRT system. *Mutat. Res.*, **90**, 183-191
- [25] 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
- [26] Inskeep, P.B., Koga, N., Cmarik, J.L. and Guengerich, F.P. (1986) Covalent binding of 1,2-dihaloalkanes to DNA and stability of the major DNA adduct, S-[2-(N7-guanyl)ethyl]glutathione. *Cancer Res.*, **46**, 2839-2844
- [27] Storer, R.D., Jackson, N.M. and Conally, R.B. (1984) *In vivo* genotoxicity and acute hepatotoxicity of 1,2-dichloroethane in mice; comparison of oral, intraperitoneal, and inhalation routes of exposures. *Cancer Res.*, **44**, 4267-4271
- [28] Jenssen, D. and Ramel, C. (1980) The micronucleus test as part of a short-term mutagenicity test program for the prediction of carcinogenicity evaluated by 143 agents tested. *Mutat. Res.*, **75**, 191-202
- [29] Lane, R.W., Riddle, B.L. and Borzelleca, J.F. (1982) Effects of 1,2-dichloroethane and 1,1,1-trichloroethane in drinking water on reproduction and development in mice. *Toxicol. appl. Pharmacol.*, **63**, 409-421

- [30] Gocke, E., Wild, D., Eckhardt, K. and King, M.-T. (1983) Mutagenicity studies with the mouse spot test. *Mutat. Res.*, **117**, 201-212
- [31] Austin, S.J. and Schnatter, A.R. (1983) A case-control study of chemical exposures and brain tumors in petrochemical workers. *J. Occup. Med.*, **25**, 313-320

1,2-ΔΙΧΛΩΡΟΠΡΟΠΑΝΙΟ

CAS No 78-87-5

EINECS No. 201-152-2

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το 1,2-διχλωροπροπάνιο (προπυλενο-διχλωρίδιο) είναι ένα άχρωμο υγρό, με σημείο ζέσεως 96°C. Είναι ελάχιστα διαλυτό στο νερό (2.7 g/l) αλλά αναμίξιμο με τους κοινούς οργανικούς διαλύτες. Χρησιμοποιείται ευρέως στη βιομηχανία σαν διαλύτης λιπών, ελαίων, ρητινών και παραφινών. Χρησιμοποιείται μαζί με άλλους οργανικούς διαλύτες για την διαλυτοποίηση αιθέρων και εστέρων της κυτταρίνης, για την απολίπανση και για το στεγνό καθάρισμα. Έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως σαν συστατικό σκευασμάτων για την απολύμανση του εδάφους.

Μόνο λίγα πράγματα είναι γνωστά για τον μεταβολισμό του. Μετά την από στόματος χορήγηση σε επίμυες, η απέκκριση γίνεται κυρίως με τα ούρα και, σε μικρή έκταση, τα κόπρανα: περίπου το 40% εκπνέεται σαν CO₂ και άλλες πτητικές ουσίες [1]. Ο κύριος μεταβολίτης των ούρων στον επίμυ είναι η Ν-ακετυλο-S-(2-υδροξυπροπυλο)κυστεΐνη. Λιγότερο σημαντικοί μεταβολίτες είναι το β-χλωρο-γαλακτικό και η Ν-ακετυλο-S-(2,3-δι-υδροξυπροπυλ)-κυστεΐνη [2], και τα δύο από τα οποία προέρχονται από σύζευξη με τη γλουταθειόνη.

Το 1,2-διχλωροπροπάνιο έχει ταξινομηθεί και επισημανθεί από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων: F, Xn· R 11-20· S 9-16-29-33 (Παράρτημα 1, Οδηγία του Συμβουλίου 67/548/ΕΕC).

Το 1,2-διχλωροπροπάνιο εξετάστηκε από επιτροπές εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer-IARC) το 1986 [3] και το 1987 [4]. Το συμπέρασμα της ομάδας που συνεδρίασε το 1987 ήταν ότι υπάρχει περιορισμένη μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του 1,2-διχλωροπροπάνιου σε πειραματόζωα. Δεν υπάρχουν στοιχεία για τον άνθρωπο. Κατά συνέπεια, η συνολική αξιολόγηση ήταν ότι η ουσία αυτή δεν μπορεί να ταξινομηθεί ως προς την ικανότητα καρκινογένεσης στον άνθρωπο (Ομάδα 3).

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

[Για να μετατρέψουμε μέρη ανά εκατομμύριο – ppm – 1,2-διχλωροπροπανίου στον αέρα σε χιλιοστόγραμμα ανά κυβικό μέτρο, πολλαπλασιάζουμε επί 4.62].

Δεν έχει αναφερθεί μελέτη χορήγησης 1,2-διχλωροπροπανίου με εισπνοή.

Σε ομάδες 50 αρσενικών και 50 θηλυκών μυών B6C3F1 χορηγήθηκαν με στομαχικό καθετηριασμό 0, 125 ή 250 mg/kg βάρους 1,2-διχλωροπροπανίου (καθαρότητα 99.4%) σε καλαμποκέλαιο για 103 εβδομάδες. Η επιβίωση στις εβδομάδες 105-107 ήταν στους αρσενικούς μάρτυρες 70%, στα εκτεθέντα σε χαμηλή δόση ζώα 66% και σε εκείνα της υψηλής δόσης 70%. Στα θηλυκά ήταν 70%, 58% και 52%, αντίστοιχα. Η συχνότητα αδενωμάτων του ήπατος αυξήθηκε στους αρσενικούς μύες που εκτέθηκαν στην υψηλή δόση (7/50, 10/50 και 17/50 στις τρεις ομάδες, αντίστοιχα). Οι συχνότητες των καρκινωμάτων του ήπατος στα αρσενικά ήταν 11/50, 17/50 και 16/50. Στα θηλυκά παρατηρήθηκε στατιστικά αυξημένη συχνότητα των αδενωμάτων και των καρκινωμάτων του ήπατος (2/50, 8/50 και 9/50) [5].

Σε ομάδες 50 αρσενικών και 50 θηλυκών επίμυων F344/N χορηγήθηκαν με στομαχικό καθετηριασμό 0, 62 ή 125 mg/kg βάρους (στα αρσενικά) και 0, 125 ή 250 mg/kg βάρους (στα θηλυκά) 1,2-διχλωροπροπανίου (καθαρότητα 99.4%) σε καλαμποκέλαιο για 103 εβδομάδες. Η επιβίωση στα αρσενικά στις εβδομάδες 105-108 ήταν: στους μάρτυρες 78%, στα εκτεθέντα σε χαμηλή δόση ζώα 84% και σε εκείνα της υψηλής δόσης 82%. Στα θηλυκά ήταν 74%, 86% και 32%, αντίστοιχα. Η συχνότητα αδενοκαρκινωμάτων του μαστικού αδένου αυξήθηκε στα θηλυκά (1/50, 2/50 και 5/50). Καμμία επίδραση πάνω στη συχνότητα εμφάνισης όγκων δεν παρατηρήθηκε στους αρσενικούς επίμυες [5].

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Το 1,2-διχλωροπροπάνιο ήταν μεταλλαξογόνο στη *Salmonella typhimurium* [6,7]. Προκάλεσε γονιδιακές μεταλλάξεις [6] αλλά όχι σωματικό διαχωρισμό [8] στον *Aspergillus nidulans*. Δεν προκάλεσε φυλοσύνδετες υπολοιπόμενες θνησιγόνους μεταλλάξεις στην *Drosophila melanogaster* [9].

Το 1,2-διχλωροπροπάνιο προκάλεσε ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων και χρωματοσωμικές ανωμαλίες σε κύτταρα από chinese χάμστερ [10].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Δεν βρέθηκαν στην βιβλιογραφία αναφορές σχετικές με την ικανότητα καρκινογένεσης του 1,2-διχλωροπροπάνιου στον άνθρωπο.

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Το 1,2-διχλωροπροπάνιο έχει δοκιμαστεί σε επίμυες και μύες με στομαχικό καθετηριασμό. Στους μύες προκάλεσε αύξηση της συχνότητας των όγκων του ήπατος. Σε θηλυκούς επίμυες υπήρξαν ενδείξεις αύξησης της συχνότητας των αδενοκαρκινωμάτων του μαστικού αδένου.

Το 1,2-διχλωροπροπάνιο ήταν μεταλλαξογόνο στη *Salmonella typhimurium*. *In vitro*, προκάλεσε ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων και χρωματοσωμικές ανωμαλίες σε κύτταρα από chinese χάμστερ.

Δεν βρέθηκαν στη βιβλιογραφία αναφορές περιστατικών ή επιδημιολογικές μελέτες σχετικά με την ικανότητα καρκινογένεσης του 1,2-διχλωροπροπάνιου στον άνθρωπο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Βιβλιογραφία

- [1] Hutson, D.H., Moss, J.A. and Pickering, B.A. (1971) The excretion and retention of components of the soil fumigant D-D and their metabolites in the rat. *Food Cosmet. Toxicol.*, **9**, 677-680
- [2] Jones, A.R. and Gibson, J. (1980) 1,2-Dichloropropane: metabolism and fate in the rat. *Xenobiotica*, **10**, 835-846
- [3] 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. 131-147

- [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. 62
- [5] National Toxicology Program (1986) *Toxicology and Carcinogenesis Studies of 1,2-Dichloropropane (Propylene Dichloride) (CAS no. 78-87-5) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies) (NTP-TR 263)*, Research Triangle Park, NC
- [6] Principe, P., Dogliotti, E., Bignami, M., Crebelli, R., Falcone, E., FABRIZI, M., Conti, G. and Comba, P. (1981) Mutagenicity of chemicals of industrial and agricultural relevance in *Salmonella*, *Streptomyces* and *Aspergillus*. *J. Sci. Food Agric.*, **32**, 826-832
- [7] De Lorenzo, F., Debl'Innocenti, S., Ruocco, A., Silengo, L. and Cortese, R. (1977) Mutagenicity of pesticides containign 1,3-dichloropropene. *Cancer Res.*, **37**, 1915-1917
- [8] Crebelli, R., Conti, G., Conbti, L. and Carere, A. (1984) Induction of somatic segregation by halogenated aliphatic hydrocarbons in *Asprergillus nidulans*. *Mutat. Res.*, **138**, 33-38
- [9] Woodruff, R.C., Mason, J.M., Valencia, R. and Zimmering, S. (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. V. Results of 53 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mutagenesis*, **7**, 677-702
- [10] Galloway, S.M., Armstrong, M.J., Reuben, C., Colma, S., Brown, B., Cannon, C., Bloom, A.D., Nakamura, F., Ahed, M., Duk, S., Rimpo, J., Margolin, B.H., Resnick, M.A., Anderson, B. and Zeiger, E. (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environ. Mutagenesis*, **10**, 1-175

1,3-ΔΙΧΛΩΡΟΠΡΟΠΕΝΙΟ

CAS No 542-75-6

EINECS No 208-826-5

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το 1,3-διχλωροπροπένιο όπως διατίθεται εμπορικά (Telone II) είναι μίγμα cis και trans ισομερών. Είναι ένα υγρό με χρώμα λευκό προς κεχριμπαρένιο, με σημείο ζέσεως 104°C (cis) και 112°C (trans) και τάση ατμών 2.8 kPa στους 20°C. Είναι ελάχιστα διαλυτό στο νερό (1 g/l) αλλά αναμίξιμο με πολλούς οργανικούς διαλύτες. Παλαιότερα εμπορικά σκευάσματα (με ονομασία Telone) περιείχαν μέχρι 5% 1,2-διχλωροπροπάνιο και εσταθεροποιούνται με προσθήκη 1% επιχλωρυδρίνης. Σήμερα, το Telone II σταθεροποιείται με σογιέλαιο. Το 1,3-διχλωροπροπένιο προκαλεί φλύκταινες στο δέρμα, είναι ερεθιστικό και προκαλεί βλάβες στον κερατοειδή χιτώνα καθώς και στο επιθήλιο του αναπνευστικού σωλήνα. Άρχισε να χρησιμοποιείται για την απολύμανση του εδάφους για τον έλεγχο των νηματοειδών των ριζών το 1975 και σήμερα χρησιμοποιείται ευρέως σαν το κύριο απολυμαντικό ευρέως φάσματος, παίρνοντας τη θέση του 1,2-διβρωμο-3-χλωροπροπανίου (βλέπε Τόμο 1 της παρούσας σειράς σελ. 77) και του 1,2-διβρωμοαιθανίου.

Μετά την από στόματος χορήγηση ραδιενεργά σημασμένου 1,3-διχλωροπροπενίου σε επίμυες, το μεγαλύτερο μέρος της ραδιενέργειας αποβάλλεται στα ούρα μέσα σε 24 ώρες (cis 80%, trans 57%), με μικρή περαιτέρω αποβολή στη διάρκεια των επομένων 72 ωρών. Σε συνολικό διάστημα 96 ωρών, περίπου το 4% του cis και το 24% του trans ισομερούς αποβλήθηκαν με την εκπνοή ραδιοσημασμένου CO₂. Η σύζευξη με γλουταθειόνη παίζει σημαντικό ρόλο στην απέκκριση του 1,3-διχλωροπροπενίου, ειδικά του cis-ισομερούς: Η N-ακετυλο-S-(cis-3-χλωρο-προπ-2-ενολ-)κυστεΐνη αποτελεί το 90% των μεταβολιτών στα ούρα του cis ισομερούς [1]. Το σύμπλοκο αυτής της N-ακετυλο-κυστεΐνης συζευγμένης με το 1,3-διχλωροπροπένιο έχει ταυτοποιηθεί στα ούρα εργατών απολύμανσης που είχαν εκτεθεί σε ατμούς 1,3-διχλωροπροπενίου [2]. Τα ισομερή του 1,3-διχλωροπροπενίου είναι αλκυλιωτικοί παράγοντες.

Το 1,3-διχλωρο-προπένιο έχει ταξινομηθεί και επισημανθεί από την Επιτρο-

πή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων : F, Xn· R 11-22· S 9-16-29-45 (Παράρτημα 1, Οδηγία του Συμβουλίου 67/548/ΕΟΚ).

Το 1,3-διχλωροπροπένιο (τεχνικό) εξετάστηκε από επιτροπές εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer IARC) το 1986 [3] και το 1987 [4]. Το συμπέρασμα της ομάδας που συνεδρίασε το 1987 ήταν ότι υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του 1,3-διχλωροπροπενίου (τεχνικού) σε πειραματόζωα, αλλά όχι επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης στον άνθρωπο. Κατά συνέπεια, η συνολική αξιολόγηση ήταν ότι το 1,3-διχλωροπροπένιο είναι ενδεχόμενα καρκινογόνο για τον άνθρωπο (Ομάδα Β).

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

[Για να μετατρέγουμε μέρη ανά εκατομμύριο – ppm – 1,3-διχλωροπροπενίου στον αέρα σε χιλιοστόγραμμα ανά κυβικό μέτρο, πολλαπλασιάζουμε επί 4.54].

Ομάδες 50 αρσενικών και 50 θηλυκών επίμυων Fischer 344 εκτέθηκαν με εισπνοή σε 0, 5, 20 ή 60 ppm (0, 23, 91 ή 272 mg/m³) τεχνικού 1,3-διχλωροπροπενίου (92.1% 1,3-διχλωροπροπένιο· 49.5% cis ισομερές, 42.6% trans ισομερές σταθεροποιημένο με σογιέλαιο) για 6 ώρες την ημέρα, πέντε ημέρες την εβδομάδα για 24 μήνες. Η επιβίωση στο τέλος της μελέτης ήταν πάνω από 50% σε όλες τις ομάδες εκτός εκείνης των μαρτύρων (46%). Δεν παρατηρήθηκε καμιά αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης όγκων. Στις μέγιστες δόσεις παρατηρήθηκαν στο μικροσκόπιο αλλαγές στον ρινικό ιστό σε ζώα και των δύο φύλων [5].

Ομάδες 50 αρσενικών και 50 θηλυκών μυών B6C3F1 υποβλήθηκαν στην ίδια έκθεση με την προαναφερθείσα. Περίπου το 90% των αρσενικών και το 80-96% των θηλυκών ζώων επέζησαν μέχρι το τέλος της μελέτης. Παρατηρήθηκε αύξηση στη συχνότητα των αδενωμάτων του πνεύμονα σε αρσενικούς μύες στους οποίους είχε χορηγηθεί η μέγιστη δόση. Παρατηρήθηκε υπερπλασία της ουροδόχου κύστεως σε 4/48, 7/48, 11/48 και 37/48 αρσενικά και 1/47, 4/47, 21/48 και 44/45 θηλυκά (μάρτυρες, ζώα στα οποία χορηγήθηκαν 5, 20 ή 60 ppm, αντίστοιχα). Παρατηρήθηκε επίσης υπερπλασία και υπερκεράτωση του προστομάχου σε 8/50 αρσενικά στα οποία χορηγήθηκε η μέγιστη δόση. Στο μικροσκόπιο παρατηρήθηκαν αλλαγές στον ρινικό ιστό σε ζώα και των δύο φύλων [5].

Σε ομάδες 52 αρσενικών και 52 θηλυκών επίμυων F3441N χορηγήθηκαν 0, 25 ή 50 mg/kg βάρους Telone II (88-90% 1,2-διχλωροπροπένιο 41.6% cis ισομερές, 45.9% trans ισομερές) και περίπου 10-12% μή καθοριζόμενα συστατικά). Σαν σταθεροποιητής χρησιμοποιήθηκε επιχλωρυδρίνη (1%). Η ουσία αυτή έχει αποδειχθεί ότι σε επίμυες προκαλεί όγκους του προστομάχου (βλέπε Τόμο 1 της παρούσας σειράς, σελ. 111). Χορηγήθηκε διαλυμένο σε καλαμποκέλαιο με στομαχικό καθετηριασμό τρεις φορές την εβδομάδα για 104 εβδομάδες. Η επιβίωση στις εβδομάδες 106-108 στα αρσενικά ήταν : στους μάρτυρες 83%, στα ζώα της χαμηλής δόσης 73% και σε εκείνα της υψηλής δόσης 77%, ενώ στα θηλυκά ήταν : 65, 67 και 73%, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα υπερπλασίας του επιθηλίου του προστομάχου στα εκτεθέντα ζώα (αρσενικά : 2/52, 5/52 και 13/52· θηλυκά : 1/52, 0/52 και 16/52). Παρατηρήθηκε επίσης αυξημένη συχνότητα μαλπιγιακών θηλωμάτων και καρκινωμάτων του προστομάχου στους αρσενικούς επίμυες : θηλώματα 1/52, 1/52 και 9/52· καρκινώματα: 0/52, 0/52 και 4/52. Υπήρξε επίσης αύξηση στη συχνότητα των νεοπλαστικών οζιδίων στο ήπαρ των αρσενικών : 1/52, 6/52 και 7/52. Παρατηρήθηκε ακόμα ένα καρκίνωμα του ήπατος στην ομάδα της υψηλής δόσης [6.7].

Σε ομάδες 50 αρσενικών και 50 θηλυκών μυών B6C3F1 χορηγήθηκαν 0, 50 ή 100 mg/kg βάρους Telone II (όπως περιγράφηκε παραπάνω) με στομαχικό καθετηριασμό τρεις φορές την εβδομάδα για 104 εβδομάδες. Η επιβίωση στις εβδομάδες 105-107 στα αρσενικά ήταν : στους μάρτυρες 16%, στα ζώα χαμηλής δόσης 56%, στα ζώα υψηλής δόσης 72%, ενώ στα θηλυκά ήταν : 92%, 90% και 72% αντίστοιχα. Παρατηρήθηκε υπερπλασία του επιθηλίου της ουροδόχου κύστεως στα αρσενικά (0/50, 9/50 και 18/50) και στα θηλυκά (2/50, 15/50 και 19/48). Η συχνότητα μαλπιγιακών καρκινωμάτων της ουροδόχου κύστεως ήταν : αρσενικά - 0/50, 0/50 και 2/50· θηλυκά - 0/50, 8/50 και 21/48. Η συχνότητα των αδενωμάτων των κυελίδων και του βρόγχου ήταν : αρσενικά - 1/50, 11/50 και 9/50· θηλυκά - 0/50, 3/50 και 8/50. Παρατηρήθηκε επίσης αύξηση στη συχνότητα υπερπλασίας του επιθηλίου του προστομάχου σε αρσενικά και θηλυκά της υψηλής δόσης σε σύγκριση με τους μάρτυρες (αρσενικά : 0/50, 0/50 και 4/50· θηλυκά 1/50, 1/50 και 21/50). Παρατηρήθηκαν μαλπιγιακά θηλώματα του προστομάχου στα αρσενικά : 0/50, 2/50 και 3/50. Στα θηλυκά παρατηρήθηκαν μαλπιγιακά θηλώματα και καρκινώματα σε 0/50, 1/50 και 4/50 ζώα [6,7].

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες.

Το 1,3-διχλωροπροπένιο ήταν μεταλλαξογόνο στη *Salmonella typhimurium* [8-12]. Προκάλεσε φυλοσύνδετες υπολοιπούμενες θνησιγόνες μεταλλάξεις αλλά μη-κληρονομίσιμες μετατοπίσεις στη *Drosophila melanogaster* [13].

Η ένωση προκάλεσε μη-προγραμματισμένη σύνδεση DNA σε κύτταρα HeLa [14] αλλά δεν προκάλεσε μεταλλάξεις σε κύτταρα ωοθήκης από chinese Χάμστερ [15].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Το 1,3-διχλωροπροπένιο μπήκε σε ευρεία χρήση μόλις την τελευταία δεκαετία, έτσι ενδέχεται να είναι ακόμα πολύ νωρίς για να διαπιστωθεί τυχόν καρκινογόνος δράση του. Μιά αναφορά τριών περιστατικών, όμως, θεωρήθηκε από τους συγγραφείς της ότι επιβάλλει τουλάχιστον αυξημένη επαγρύπνηση για τον ενδεχόμενο κίνδυνο πρόκλησης καρκίνου από την ουσία αυτή [16]. Μιά ομάδα πυροσβεστών εκλήθηκε για να αντιμετωπίσει την διαρροή 1,3-διχλωροπροπένιου από δεξαμενόπλοιο και εκτέθηκε για μέχρι 4 ώρες. Αργότερα, εννιά από τους πυροσβέστες αυτούς νοσηλεύτηκαν στο τοπικό νοσοκομείο για πονοκεφάλους, πόνους στο λαιμό, ναυτία και αναπνευστικά προβλήματα. Τα συμπτώματα αυτά σύντομα υποχώρησαν. Έξη περίπου χρόνια αργότερα, δύο από τους άνδρες αυτούς, ηλικίας 26 και 32 ετών, ανέπτυξαν ιστιοκυτταρικά λεμφώματα από τα οποία και πέθαναν. Η κατάσταση των υπολοίπων επτά πυροσβεστών εξακολουθεί να παρακολουθείται, αλλά δεν υπάρχουν στοιχεία για το μετέπειτα ιστορικό τους. Το τρίτο περιστατικό αφορούσε έναν 52-χρονο αγρότη που εκτέθηκε εκτεταμένα σε 1,3-διχλωροπροπένιο δύο φορές μέσα σε ένα χρόνο· έξη μήνες μετά τη δεύτερη έκθεση βρέθηκε να έχει οξεία μυελομονοκυτταρική λευχαιμία.

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Δύο διαφορετικοί τύποι τεχνικού 1,3-διχλωροπροπενίου δοκιμάστηκαν με εισπνοή ή με στομαχικό καθετηριασμό σε μύες και επίμυες. Μετά από στομαχικό καθετηριασμό, το τεχνικό προϊόν που περιείχε 1% επιχλωρυδρίνη σαν σταθεροποιητή βρέθηκε ότι προκαλεί όγκους του προστομάχου όταν χορηγηθεί σε μία υψηλή, πιθανά ερεθιστική δόση σε επίμυες και όγκους

της ουροδόχου κύστεως, του προστομάχου και του πνεύμονα σε μύες. Σε μία μελέτη με εισπνοή χωρίς επιχλωρυδρίνη παρατηρήθηκαν υπερπλασία και κεράτωση του προστομάχου, αλλοιώσεις που θεωρούνται προκαρκινικές.

Το 1,3-διχλωροπροπένιο ήταν μεταλλαξογόνο στη *Salmonella typhimurium* και στην *Drosophila melanogaster*. *In vitro* προκάλεσε μη-προγραμματισμένη σύνδεση DNA σε κύτταρα HeLa.

Δεν υπάρχουν επαρκή επιδημιολογικά στοιχεία για να αξιολογηθεί η ικανότητα καρκινογένεσης του 1,3-διχλωροπροπενίου. Εν τούτοις, πολύ περιορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι σύντομη έκθεση σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις 1,3-διχλωροπροπενίου ενδέχεται να προκαλεί καρκίνο του λεμφοποιητικού συστήματος.

6. Αναγκη για περαιτερω μελέτη

Βιβλιογραφία

- [1] Climie, I.J.G., Hutson, D.H., Morrison, B.J. and Stoydin, G. (1979) Glutathione conjugation in the detoxication of (Z)-1,3-dichloropropene (a component of the nematocide D-D) in the rat. *Xenobiotica*, **9**, 149-156
- [2] Osterloh, J.D., Popendorf, W., Cohen, B.S. and Pond, S.M. (1984) Urinary excretion of the N-acetylcysteine conjugate of cis-1,3-dichloropropene by exposed individuals. *Arch. Environ. Health*, **39**, 271-275
- [3] 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. 113-130
- [4] IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*. Vol. 41, *Some Halogenated Hydrocarbons and Pesticide Exposures*. Lyon, pp. 113-130
- [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. 195-196
- [5] Lomax, L.G., Stott, W.T., Johnson, K.A., Calhoun, L.L., Yano, B.L. and Quast, J.F. (1989) The chronic toxicity and oncogenicity of inhaled technical-grade 1,3-dichloropropene in rats and mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **12**, 418-431

- [6] National Toxicology Program (1985) *Toxicology and Carcinogenesis Studies of Telone II (Technical-grade 1,3-Dichloropropene [CAS no. 542-75-6] Containing 1.0% Epichlorohydrin as a Stabilizer) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies) (NTP TR 269)*, Research Triangle Park, NC
- [7] Yang, R.S.H., Huff, J.E., Boorman, G.A., Haseman, J.K., Kornreich, M. and Stockey, J.L. (1986) Chronic toxicology and carcinogenesis studies of Telone II by gavage in Fischer-344 rats and B6C3F1 mice. *J. Toxicol. Environ. Health*, **18**, 377-392
- [8] Vithayathil, A.J., McClure, C. and Myers, J.W. (1983) *Salmonella*/microsome multiple indicator mutagenicity test. *Mutat. Res.*, **121**, 33-37
- [9] Neudecker, T. and Henschler, D. (1986) Mutagenicity of chloro-olefins in the *Salmonella*/mammalian microsome test. III. Metabolic activation of the allylic chloropropenes allyl chloride, 1,3-dichloropropene, 2,3-dichloro-1-propene, 1,2,3-trichloropropene, 1,1,2,3-tetrachloro-2-propene and hexachloropropene by S9 mix via two different metabolic pathways. *Mutat. Res.*, **170**, 1-9
- [10] Talcott, R.E and King, J. (1984) Mutagenic impurities in 1,3-dichloropropene preparations. *J. Natl Cancer Inst.*, **72**, 1113-1116
- [11] Stolzenberg, S.J. and Hine, C.H. (1980) Mutagenicity of 2- and 3-carbon halogenated compounds in the *Salmonella*/mammalian-microsome test. *Environ. Mutagenesis*, **2**, 59-66
- [12] Neudecker, T., Stefani, A. and Henschler, D. (1977) *In vitro* mutagenicity of the soil nematocide 1,3-dichloropropene. *Experientia*, **33**, 1084-1085
- [13] 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
- [14] Schiffmann, D., Eder, E., Neudecker, T. and Henschler, D. (1983) Induction of unscheduled DNA synthesis in HeLa cells by allylic compounds. *Cancer Lett.*, **20**, 263-269
- [15] Rudolphi, C., Den Tonkelaar, L., Kramers, P., Morel, S., v.d. Plassche, E. and Linders J. (1988) *RIVM Criteria Document Adviesrapport no.: 88/678602/004 (1), 88/678801/013(2), 1,3-Dichloropropene*. Bilthoven, Netherlands, National Institute of Public Health and Environmental Protection
- [16] Markovitz A. and Crosby W.H. (1984) A soil fumigant, 1,3-dichloropropene, as possible cause of haematologic malignancies. *Arch. Intern. Med.*, **144**, 1409-1411

ΥΔΡΑΖΙΝΗ
CAS No 302-01-2
EINECS No 206-114-9

1. Εισαγωγικά σχόλια

Η υδραζίνη είναι ένα άχρωμο, υγροσκοπικό υγρό με σημείο ζέσεως 113.5°C, ατμίζον στον αέρα. Απαντάται ακόμα σαν ένυδρη, και πάλι σαν υγρό. Είναι ισχυρό αναγωγικό μέσο και ισχυρά πολικός διαλύτης, αναμίξιμος με το νερό και τις αλκοόλες, έχει δε την ικανότητα να διαλύει πολλές ανόργανες ουσίες. Χρησιμοποιείται στην παραγωγή φαρμάκων, γεωργικών εντομοκτόνων, ημιαγωγών πυριτίου, σε καύσιμα πυραύλων και για την παραγωγή αφρωδών πλαστικών. Χρησιμοποιείται ακόμα σαν πρόσδετο του νερού για την προστασία από τη διάβρωση, πχ. σε συστήματα κεντρικής θέρμανσης.

Η υδραζίνη μεταβολίζεται κυρίως προς δυνητικά τοξικά παράγωγα που περιλαμβάνουν την μονο- και την δι-ακετυλυδραζίνη και ελεύθερες ρίζες· ο σχηματισμός τέτοιων μεταβολιτών έχει μελετηθεί σε απομονωμένα μικροσωμάτια με χρήση παγίδων ελεύθερων ριζών. Η ελεύθερη ρίζα $H_2N-NH\cdot$ σχηματίσθηκε σε μία αντίδραση στην οποία εμπλέκονται το οξυγόνο και το NADPH [1]. Η καθαρισμένη αναγωγή του κυτοχρώματος η οποία εξαρτάται από το NADPH (μιά φλαβινοπρωτεΐνη) επίσης σχηματίζει τη ρίζα με NADPH και οξυγόνο [2]. Μετά από ηπατικό καθετηριασμό επίμυος με υδραζίνη και ακετυλυδραζίνη, παρήχθησαν ακετυλο-ρίζες. Έχει προταθεί ότι η υδραζίνη υφίσταται γρήγορη ακετυλίωση *in vivo* και ότι κατόπιν η παραγόμενη ακετυλυδραζίνη μεταβολίζεται προς ακετυλο-ρίζα [3]. Στον άνθρωπο υπάρχει ένας καλά χαρακτηρισμένος πολυμορφισμός για την N-ακετυλίωση. Ως εκ τούτου υπάρχει μία ποικιλία μορφών του ενζύμου με διαφορετικές δραστηριότητες. Μερικοί πληθυσμοί έχουν σημαντικά ελαττωματική ενζυμική δραστηριότητα, πράγμα που επηρεάζει την ευαισθησία τους στις τοξικές επιδράσεις της υδραζίνης [4]. Χορήγηση υδραζίνης σε τρωκτικά *in vivo* προκαλεί ανώμαλη μεθυλίωση του DNA του ήπατος, πιθανά με κάποιον έμμεσο μηχανισμό (βλέπε Κεφάλαιο 3).

Η υδραζίνη έχει ταξινομηθεί και επισημανθεί από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων : T + · R10-26/27/28-34-40· S 36/37/39-45 (Παράρτημα 1, Οδηγία του Συμβουλίου 67/548/ΕΟΚ).

Η υδραζίνη (περιλαμβανομένων των δειϊκών και των ενύδρων αλάτων της) εξετάστηκε από επιτροπές εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer - IARC) το 1974 [5] και το 1987 [6]. Το συμπέρασμα της ομάδας που συνεδρίασε το 1987 ήταν ότι υπάρχει ανεπαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης της υδραζίνης στον άνθρωπο αλλά υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης σε πειραματόζωα. Κατά συνέπεια, η συνολική εκτίμηση ήταν ότι η υδραζίνη είναι ενδεχόμενα καρκινογόνος για τον άνθρωπο (Ομάδα 2B).

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

[Για να μετατρέγουμε μέρη ανά εκατομμύριο – ppm – υδραζίνης στον αέρα σε χιλιοστόγραμμα ανά κυβικό μέτρο, πολλαπλασιάζουμε επί 1.3. Για να μετατρέγουμε δόση δειϊκής υδραζίνης σε ισοδύναμη δόση υδραζίνης, πολλαπλασιάζουμε επί 0.25].

Μελέτες στις οποίες η ελεύθερη βάση (καθαρότητα 99.8%) χορηγήθηκε με εισπνοή έχουν γίνει σε δηλυκούς μύες C57Bl/6, σε αρσενικούς και δηλυκούς επίμυες Fischer 344 καθώς και σε αρσενικά syrian golden χάμστερ. Η έκθεση ήταν για 6 ώρες την ημέρα, πέντε ημέρες την εβδομάδα, για ένα χρόνο. Ομάδες 400 δηλυκών μυών εκτέθηκαν σε 0.05, 0.25 ή 1 ppm (0.065, 0.33 ή 1.3 mg/m³). Δύο ομάδες 400 δηλυκών μυών χρησιμοποιήθηκαν σαν μάρτυρες. Ομάδες 200 αρσενικών χάμστερ εκτέθηκαν σε 0.25, 1 ή 5 ppm ενώ 200 δηλυκά χάμστερ χρησίμευσαν σαν μάρτυρες. Μετά το τέλος της έκθεσης, τα ζώα παρατηρήθηκαν: για 15 μήνες επιπλέον οι μύες, 18 μήνες οι επίμυες και 12 μήνες τα χάμστερ. Σε μύες που εκτέθηκαν σε 1 ppm, εμφανίστηκαν αδενώματα του πνεύμονα σε 12/379 ζώα, σε σύγκριση με 12/763 μάρτυρες. Σε επίμυες, εμφανίσθηκαν αδενωμάτωδεις πολύποδες της ρίνος σε δηλυκά : 0/145 στους μάρτυρες, 2/97 (0.05 ppm), 0/98 (0.25ppm), 2/94 (1ppm) και 28/95 (0.25 ppm), 9/97 (1 ppm), και 58/98 (5ppm). Εμφανίσθηκαν μαλπιγιακά καρκινώματα του ρινικού βλενογόνου σε 2/95 αρσενικά (1 ppm και 5 ppm, αντίστοιχα). Βρέθηκαν τρία ρινικά αδenoκαρκινώματα σε δηλυκά εκτεθέντα σε υψηλή δόση. Σε χάμστερ, βρέθηκαν ρινικοί αδενωμάτωδεις πολύποδες σε 1/181 μάρτυρες, 0/154 (ζώα των 0.25 ppm), 1/148 (ζώα των 1 ppm) και 16/160 (ζώα των 5 ppm). Μετά από χορήγηση υψηλής δόσης σε χάμστερ παρατηρήθηκε επίσης μικρός αριθμός όγκων του παχέος εντέρου, του στομάχου και του θυρεοειδούς [7].

Έχουν γίνει πολλές μελέτες της ικανότητας καρκινογένεσης της υδραζίνης μετά από χορήγηση του δειϊκού άλατος της ουσίας σε μύες με στομαχικό καθετηριασμό. Έχει αναφερθεί ότι η συχνότητα των όγκων του πνεύμονα αυξάνεται σε αρκετά είδη ζώων [8]. Σε ομάδες 20-26 αρσενικών και 19-25 θηλυκών μυών BALB/c/Cb/Se χορηγήθηκε δειϊκή υδροζίνη σε 150 ημερήσιες δόσεις 0.14, 0.28, 0.56 ή 1.13 mg ανά ζώο με στομαχικό καθετηριασμό. Βρέθηκαν όγκοι του πνεύμονα σε 13/24, 15/24, 17/26 και 20/22 αρσενικούς μύες, σε σύγκριση με 6/25 μάρτυρες και σε 8/25, 17/19, 19/25 και 20/22 θηλυκούς μύες σε σύγκριση με 1/25 μάρτυρες [9]. Μύες CBA/Cb/Se, που έλαβαν τις ίδιες δόσεις ανέπτυξαν όγκους του ήπατος: αρσενικοί - 1/26, 7/25, 12/25 και 15/25 σε σύγκριση με 3/30 μάρτυρες· θηλυκοί - 0/25, 2/25, 16/24 και 15/24 σε σύγκριση με 1/29 μάρτυρες [10].

Μετά από χορήγηση δειϊκής υδραζίνης σε συγκέντρωση 120 mg/l (σαν δειϊκή υδροζίνη) στο πόσιμο νερό 50 αρσενικών και 50 θηλυκών μυών swiss και 40 αρσενικών και 41 θηλυκών μυών C3H, βρέθηκαν αδενώματα του πνεύμονα στους μύες C3H [11].

Σε ομάδες 34 αρσενικών και 30 θηλυκών μυών swiss χορηγήθηκε με στομαχικό καθετηριασμό 1.1mg δειϊκή υδροζίνη ανά ζώο και ανά ημέρα για όλη την διάρκεια της ζωής τους. Εμφανίσθηκαν όγκοι του πνεύμονα σε 30/34 αρσενικά και 21/29 θηλυκά ζώα [12].

Σε ομάδες 50 αρσενικών και 50 θηλυκών μυών NMRI χορηγήθηκε υδροζίνη σε συγκέντρωση 0, 2, 10 ή 50 mg/l στο πόσιμο νερό για δύο χρόνια. Οι χρόνοι επιβίωσης των εκτεθέντων ζώων δεν διέφεραν σημαντικά από εκείνους των μαρτύρων. Δεν παρατηρήθηκε καμμία αύξηση στην συχνότητα εμφάνισης όγκων [13].

Σε 14 αρσενικούς και 18 θηλυκούς επίμυες Cb/Se χορηγήθηκαν με στομαχικό καθετηριασμό καθημερινές δόσεις 18 ή 12 mg δειϊκής υδραζίνης για 68 εβδομάδες. Παρατηρήθηκαν όγκοι του πνεύμονα (αδενώματα και αδενοκαρκινώματα) σε 3/14 αρσενικά και 5/18 θηλυκά σε 109 εβδομάδες. Παρατηρήθηκαν επίσης, καρκινώματα ή σαρκώματα του ήπατος σε 4/13 αρσενικούς επίμυες αλλά σε κανέναν από τους 13 θηλυκούς. Δεν βρέθηκαν όγκοι του πνεύμονα ή του ήπατος σε μη-εκτεθέντες μάρτυρες (28 αρσενικά και 28 θηλυκά) που επέζησαν για 104 εβδομάδες [14].

Σε ομάδες 50 αρσενικών και 50 θηλυκών επίμυων Wistar χορηγήθηκαν 0, 2, 10 ή 50 mg/l υδραζίνης στο πόσιμο νερό για όλη τη διάρκεια της

ζωής τους. Οι χρόνοι επιβίωσης ήσαν όμοιοι στους μάρτυρες και στα εκτεθέντα ζώα (μέση επιβίωση περίπου 915 ημέρες). Παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα ηπατοκυτταρικών όγκων μόνο στην υψηλή δόση (αρσενικά 4/49 καλοήθεις όγκοι: θηλυκά, 4/47 καλοήθεις και 3/47 κακοήθεις όγκοι) [15].

Σε ομάδες 31-34 αρσενικών syrian golden χάμστερ χορηγήθηκε δειϊκή υδραζίνη (καθαρότητα >99%) στο πόσιμο νερό για 24 μήνες σε συγκεντρώσεις 0, 170, 340 ή 510 mg/l. Οι συχνότητες καρκινωμάτων του ήπατος ήταν 0/31, 0/31, 4/34 και 11/34, αντίστοιχα [16].

3. Πληροφορίες για μεταλλαζογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Η υδραζίνη είναι μεταλλαζογόνος (πολλές φορές απουσία μεταβολικής ενεργοποίησης) στη *Salmonella typhimurium* [17], την *Escherichia coli* [18], και τον *Saccharomyces cerevisiae* [19]. Προκάλεσε σωματικές μεταλλάξεις και ανασυνδυασμό [20] αλλά όχι φυλοσύνδετες υπολοιπούμενες θνησιγόνες μεταλλάξεις στην *Drosophila melanogaster* [21].

Σε συστήματα δοκιμασίας βασισμένα σε καλλιέργειες κυττάρων θηλαστικών, ή υδραζίνη έδωσε αντιφατικά, αν και συχνά ελαφρώς θετικά, αποτελέσματα. Προκάλεσε ρήγματα του DNA και μη-προγραμματισμένη σύνδεση DNA σε κύτταρα HeLa [23] αλλά όχι σε ανθρώπινους ινοβλάστες WI-38 [24]. Σε κύτταρα CHO, έδωσε αρνητικά [25] μέχρι ελαφρώς θετικά αποτελέσματα [26] σε δοκιμασία για ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων, αλλά προκάλεσε χρωμοσωμικές ανωμαλίες [25]. Έχουν επίσης αναφερθεί αντιφατικά αποτελέσματα όσον αφορά την ικανότητα της ουσίας να προκαλεί μεταλλάξεις σε κύτταρα λεμφώματος μύος [27,28]. Προκάλεσε εξαλλαγή ανθρώπινων ινοβλαστών [29] αλλά όχι κυττάρων εμβρύου syrian χάμστερ [30].

Σε *in vivo* συστήματα δοκιμασίας, η υδραζίνη προκάλεσε ρήγματα του DNA στο ήπαρ και τον πνεύμονα μύων και επίμυων [31], αλλά έδωσε αρνητικά αποτελέσματα στις περισσότερες άλλες δοκιμασίες, περιλαμβανομένων εκείνων για την επαγωγή μικροπυρήνων στο μυελό των οστών [32], ανταλλαγών αδελφών χρωματίδων [33], μη-προγραμματισμένης σύνδεσης DNA σε γενετικά κύτταρα [34], ανωμαλιών του σπέρματος [35] και επικρατών θνησιγόνων μεταλλάξεων σε μύες [36]. Δύο δοκιμασίες κελιάς μύος έδωσαν οριακά αλλά πιθανώς θετικά αποτελέσματα [37,18]. Μετά από χορήγηση υδραζίνης σε μύες, επίμυες και χάμστερ, παρατηρήθηκε ανώμαλη μεθυλίω-

ση του DNA του ήπατος, που οφείλετο σε ένα έμμεσο μηχανισμό, ο ρόλος του οποίου στη καρκινογένεση από την υδραζίνη δεν είναι γνωστός [39-41].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Έχει δημοσιευτεί μία αναφορά περιστατικού στην οποία δύο εργάτες που εκτέθηκαν στην ουσία αυτή ανέπτυξαν χρόνια μυελοειδή λευχαιμία [42]. Μία περίπτωση μελανώματος του χοριοειδούς πλέγματος παρατηρήθηκε σε ένα άτομο που εκτέθηκε σε υδραζίνη για έξη χρόνια [43].

Μία μελέτη θνησιμότητας από καρκίνο σε 270 εργαζόμενους που εκτέθηκαν σε υδραζίνη σε ένα πετρελαιοκίνητο ηλεκτροπαραγωγικό σταθμό έδειξε αυξημένες συχνότητες διαφόρων τύπων καρκίνου· κανένα συμπέρασμα όμως δεν μπορεί να εξαχθεί για την ικανότητα καρκινογένεσης της υδραζίνης, αφού υπήρχε ταυτόχρονη έκθεση σε άλλες ουσίες, περιλαμβανομένων πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων, χρωμίου, νικελίου και αμιάντου [44].

Μία μελέτη εργαζόμενων σε ένα εργοστάσιο παραγωγής υδραζίνης περιέλαβε 427 άτομα. Η υδραζίνη εφυλάσσεται σε ανοιχτές δεξαμενές στο εργοστάσιο και δεν υπήρχε εξαερισμός. Μολονότι δεν υπήρχαν δεδομένα για τα επίπεδα της ουσίας στην ατμόσφαιρα, οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι οι συγκεντρώσεις πιθανά ήταν περίπου 1-20 ppm στον ευρύτερο χώρο του εργοστασίου, αλλά στη περιοχή της αποθήκευσης μπορεί να έφθαναν τα 100 ppm. Στο εργοστάσιο παρήγοντο επίσης άλλες οργανικές ουσίες. Οι εργασίες κατατάχθηκαν σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με το βάθος της έκθεσης όπως αυτός υπολογίσθηκε από τον διευθυντή του εργοστασίου. Συνολικά 54 εργαζόμενοι είχαν δυνητικά εκτεθεί στη μέγιστη δόση (υπολογιζόμενη συγκέντρωση 1-10 ppm) για τουλάχιστον δύο χρόνια και άλλοι 24 για τουλάχιστον έξη μήνες. Εξ' αιτίας της σύντομης παρακολούθησης, λίγες πληροφορίες υπάρχουν σχετικά με τη θνησιμότητα 10 ή περισσότερα χρόνια μετά τη πρώτη έκθεση. Δεν υπήρξε αύξηση της θνησιμότητας από καρκίνο συνολικά (προτυπωμένος λόγος θνησιμότητας, 87) ή κατά ιστό ή κατά κατηγορία έκθεσης [4].

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Η υδραζίνη προκαλεί όγκους της ρινικής κοιλότητας σε επίμυες και χάμστερ μετά από εισπνοή. Μετά την από στόματος χορήγηση, προκαλεί όγκους

του πνεύμονα και του ήπατος σε μύες και όγκους ήπατος σε επίμυες και χάμστερ.

Η υδραζίνη είναι ήπιο μεταλλαξογόνο σε βακτήρια. Γενικά έδωσε διαφορετικά αποτελέσματα, από αρνητικά έως και ελαφρώς θετικά, σε δοκιμασίες ικανότητας μεταλλαξογένεσης ή πρόκλησης χρωμοσωμικών βλαβών σε ζύμες, *Drosophila melanogaster* και ευκαρυωτικά κύτταρα *in vitro* και σε δοκιμασίες κυτταρικής εξαλλαγής. Δεν προκάλεσε ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων, μικροπυρήνες ή μεταλλάξεις γενετικών κυττάρων σε τρωκτικά και είχε αμφίβολη δραστηριότητα στη δοκιμασία κηλίδας μυός.

Δεν υπήρχαν στη βιβλιογραφία επαρκή επιδημιολογικά δεδομένα για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης της υδραζίνης στον άνθρωπο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Ο μηχανισμός καρκινογένεσης της υδραζίνης σε ζώα πρέπει να διασαφηνισθεί με κατάλληλη έρευνα. Πρέπει να καταβληθεί προσπάθεια να εντοπισθούν και να μελετηθούν ομάδες εργαζομένων που εκτέθηκαν σε υδραζίνη.

Βιβλιογραφία

- [1] Noda, A., Noda, H., Ohno, K., Sendo, T., Misaka, A., Kanazawa, Y., Isobe, R. and Hirata, M. (1985) Spin trapping of a free radical intermediate formed during microsomal metabolism of hydrazine. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **133**, 1986-1091
- [2] Noda, A., Noda, H., Misaka, A., Sumimoto, H. and Tatsumi, K. (1988) Hydrazine radical formation catalysed by rat microsomal NADPH-cytochrome P-450 reductase. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **153**, 256-260
- [3] Sinha, B.K. (1987) Activation of hydrazine derivatives to free radicals in the perfused rat liver: a spin-trapping study. *Biochim. Biophys. Acta*, **924**, 261-269
- [4] Goedde, H.W. (1986) In: Leintner, C., ed., *Geigy Scientific Tables*, Vol. 4, 8th ed., Basel, Ciba-Geigy, pp. 289-300
- [5] IARC (1974) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogen Risk of Chemicals to Man*, Vol. 4, *Some Aromatic Amines, Hydrazine And Related Substances, N-Nitroso Compounds And Miscellaneous Alkylating Agents*, Lyon, pp. 127-136
- [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 to 42*. Lyon, pp. 223-224

- [7] Vernot, E.H., MacEwen, J.D., Bruner, R.H., Haun, C.C., Kinkead, E.R., Prentice, D.E., Hall, A., III, Schmidt, R.E., Eason, R.L., Hubbard, G.B. and Young, J.T. (1985) Long-term inhalation toxicity of hydrazine. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **5**, 1050-1064
- [8] Bianciffiori, C. and Severi, L. (1966) The relation of Isoniazid (INH) and allied compounds to carcinogenesis in some species of small laboratory animals: a review. *Br. J. Cancer*, **20**, 528-538
- [9] Bianciffiori, C. (1970a) Tumori polmonari ed epatici da idrazina solfato a dosi ridotte in topi BALB c/Cb/Se. *Lav. Ist. Anat. Univ. Perugia*, **30**, 89-99
- [10] Bianciffiori, C. (1970b) Hepatomas in CXBA/Cb/Se mice and liver lesions in golden hamsters induced by hydrazine sulphate. *J. Natl Cancer Inst.*, **42**, 943-949
- [11] Toth, B. (1969) Lung tumor induction and inhibition of breast adenocarcinomas by hydrazine sulfate in mice. *J. Natl Cancer Inst.*, **42**, 469-475
- [12] Menon, M.M. and Bhide, S.V. (1983) Perinatal carcinogenicity of isoniazid (INH) in Swiss mice. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **105**, 258-261
- [13] Steinhoff, D., Mohr, U. and Schmidt, W.M. (1990) On the question of the carcinogenic action of hydrazine - evaluation on the basis of new experimental results. *Exp. Pathol.*, **39**, 1-9
- [14] Severi, L. and Bianciffiori, C. (1968) Hepatic carcinogenesis in CBA/Cb/Se mice and Cb/Se rats by isonicotinic acid hydrazine and hydrazine sulfate. *J. Natl Cancer Inst.*, **41**, 331-349
- [15] Steinhoff, D. and Mohr, U. (1988) The question of carcinogenic effects of hydrazine. *Exp. Pathol.*, **33**, 133-143
- [16] Bosan, W.S., Shank, R.C., MacEwen, J.D., Gaworski, C.L. and Newberne, P.M. (1987) Methylation of DNA guanine during the course of induction of liver cancer in hamsters by hydrazine or dimethylnitrosamine. *Carcinogenesis*, **8**, 439-444
- [17] McCann, J., Choi, E., Yamasaki, E. and Ames, B.N. (1975) Detection of carcinogens as mutagens in the *Salmonella*/microsome test: assay of 300 chemicals. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **72**, 5135-5139
- [18] Noda, A., Ishizawa, M., Ohno, K., Sudo, T. and Noda, H. (1986) Relationship between oxidative metabolites of hydrazine and hydrazine-induced mutagenicity. *Toxicol. Lett.*, **31**, 131-137
- [19] Vasudeva, M. and Vashishat, R.K. (1985) Mutagenic and Recombinogenic activity of hydrazine sulphate in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat. Res.*, **155**, 113-115

- [20] Shukla, P.T. (1972) Analysis of mutagen specificity in *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.*, **16**, 363-371
- [21] 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
- [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] Martin, C.N. and McDermid, A.C. (1981) Unscheduled DNA synthesis response of human fibroblasts, WI-38 cells, to 20 coded chemicals. *Prog. Mutat. Res.*, **5**, 517-527
- [25] Natarajan, A.T. and van Kesteren-van Leeuwen, A.C. (1981) Mutagenic activity of 20 coded compounds in chromosome aberrations/sister chromatid exchanges assay using Chinese hamster ovary (CHO) cells. *Progr. Mutat. Res.*, **5**, 551-559
- [26] MacRae, W.D. and Stich, H.F. (1979) Induction of sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells by thiol and hydrazine compounds. *Mutat. Res.*, **68**, 351-365
- [27] Rogers, A.M. and Back, K.C. (1981) Comparative mutagenicity of hydrazine and 3 methylated derivatives in L5178Y mouse lymphoma cells. *Mutat. Res.*, **89**, 321-328
- [28] Amacher, D.E., Paillet, S.C., Turner, G.N., Ray, V.A. and Salsburg, D.S. (1980) Point mutations at the thymidine kinase locus in L5178Y mouse lymphoma cells. II. Test validation and interpretation. *Mutat. Res.*, **72**, 447-474
- [29] Milo, G.G., Oldham, J.W., Zimmerman, R., Hatch, G.G. and Weisbrode, S.A. (1981) Characterization of human cells transformed by chemical and physical carcinogens. *In Vitro*, **17**, 719-729
- [30] Pienta, R.J., Poiley, J.A. and Lebherz, W.B., III (1977) Morphological transformation of early passage golden Syrian hamster embryo cells derived from cryopreserved primary cultures as a reliable *in vitro* bioassay for identifying diverse carcinogens. *Int. J. Cancer*, **19**, 642-655
- [31] Parodi, S., De Flora, S., Cavanna, M., Pino, A., Robbiano, L., Bennicelli, C. and Brambilla, G. (1981) DNA-damaging activity *in vivo* and bacterial mutagenicity of sixteen hydrazine derivatives as related quantitatively to their carcinogenicity. *Cancer Res.*, **41**, 1469-1482
- [32] Tsuchimoto, T. and Matter, B.E. (1981) Activity of coded compounds in the micronucleus test. *Progr. Mutat. Res.*, **1**, 705-711
- [33] Paika, I.J., Beuchesne, M.T., Randall, M., Schreck, R.R. and Latt, S.A. (1981) *In vivo* SCE analysis of 20 coded compounds. *Progr. Mutat. Res.*, **5**, 673-681

- [34] Sotomayor, R.E., Chauhan, P.S. and Ehling, U.H. (1982) Induction of unscheduled DNA synthesis in the germ cells of male mice after treatment with hydrazine or procarbazine. *Toxicology*, **25**, 201-211
- [35] Wyrobek, A., Gordon, L. and Watchmaker, G. (1981) Effect of 17 chemical agents including 6 carcinogen/noncarcinogen pairs on sperm shape abnormalities in mice. *Progr. Mutat. Res.*, **5**, 712-717
- [36] Epstein, S.S., Arnold, E., Andrea, J., Bass, W. and Bishop, Y. (1972) Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **23**, 288-325
- [37] Neuhauser-Klaus, A. and Chauhan, P.S. (1987) Studies on somatic mutation induction in the mouse with isoniazid and hydrazine. *Mutat. Res.*, **191**, 111-116
- [38] Fahrig, R.. (1989) Effects of hydrazine in the mammalian spot test. *Final Report of Spot Test No. 191-192 to Bayer AG.*
- [39] Barrows, L.R. and Shank, R.C. (1978) Aberrant methylation of liver DNA in rats during hepatotoxicity. *Toxicol. appl. Pharmacol.*, **60**, 334-345
- [40] Quinter-Ruiz, A., Paz-Neri, L.L. and Villa-Trevino, S. (1981) Indirect alkylation of CBA mouse liver DNA and RNA by hydrazine *in vivo*. A possible mechanism of action as a carcinogen. *J. Natl Cancer Inst.*, **67**, 613-618
- [41] Bosan, W.S. and Shank, R.C. (1983) Methylation of liver DNA guanine in hamsters given hydrazine. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **70**, 324-334
- [42] Freund, M., Eisert, R., Anagnou, J. and Poliwoda, H. (1985) Two cases of chronic myeloid leukaemia with exposure to hydrazine (Ger). *Zbl. Arbeitsmed.*, **35**, 375-377
- [43] Albert, D.M. and Puliafito, C.A. (1977) Choroidal melanoma: possible exposure to industrial toxins. *New Engl. J. Med.*, **296**, 634-635
- [44] Cammarano, G., Crosignani, P., Berrino, F. and Berra, G. (1984) Cancer mortality among workers in a thermoelectric power plant. *Scand. J. Work Environ. Health*, **10**, 259-261
- [45] Wald, N., Boreham, J., Doll, R. and Bonsall, J. (1984) Occupational exposure to hydrazine and subsequent risk of cancer. *Br. J. Ind. Med.*, **41**, 31-34

ΜΕΘΥΛΟΒΡΩΜΙΔΙΟ

CAS No 74-83-9

EINECS No 200-813-2

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το μεθυλοβρωμίδιο (βρωμιούχο μεθύλιο) είναι μιά ουσία χαμηλού σημείου ζέσεως (3.6°C), αέριο σε θερμοκρασία δωματίου. Απορροφάται και κατανέμεται γρήγορα στο σώμα μετά από εισπνοή και σε μικρότερο βαθμό μετά από δερματική επαφή. Το μεθυλοβρωμίδιο χρησιμοποιείται από τις αρχές του αιώνα. Η τοξικότητά του περιόρισε κάποιες από τις αρχικές του χρήσεις σαν γυκτικό και σαν αντιπυρικό μέσο. Εξακολουθεί να χρησιμοποιείται στη χημική βιομηχανία σαν μεθυλιωτικός παράγων· όμως, η κύρια χρήση του είναι σαν απολυμαντικό μέσο, μυκητοκτόνο και τρωκτικοκτόνο, κυρίως για το έδαφος, καθώς και σαν μέσο απολύμανσης του αέρα σε αποθήκες, αλεστήρια, πλοία και χώρους αποθήκευσης σιτηρών και άλλων γεωργικών προϊόντων. Χρησιμοποιείται ακόμα σαν διαλύτης για την εκχύλιση ελαίου από ξηρούς καρπούς, σπόρους και λουλούδια, καθώς και στην μικροηλεκτρονική.

Το μεθυλοβρωμίδιο είναι έντονα τοξικό για τον άνθρωπο μετά από εισπνοή, προκαλώντας δακρύρροια, ερεθισμό των ματιών, θολή ή διπλή όραση, προσωρινή τύφλωση και, σε θανατηφόρες περιπτώσεις, βλάβες των πνευμόνων περιλαμβανομένου και πνευμονικού οιδήματος [1].

Σε επίμυες, το μεθυλοβρωμίδιο μετά από εισπνοή μεταβολίζεται γρήγορα προς βρωμιόντα και διοξείδιο του άνθρακος [2]. Είναι μεθυλιωτικός παράγων *in vivo* [3].

Το μεθυλοβρωμίδιο έχει ταξινομηθεί και επισημανθεί από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων : T + R 26 S 1/2-7/9-24/25-27-45 (Παράρτημα 1, Οδηγία του Συμβουλίου 67/548/ΕΟΚ).

Το μεθυλοβρωμίδιο εξετάστηκε από επιτροπές εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer-IARC) το 1986 [1] και το 1987 [4]. Το συμπέρασμα της ομάδας που συνεδρίασε το 1987 ήταν ότι υπάρχει περιορισμένη μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του μεθυλοβρωμιδίου σε πειραματόζωα και ανε-

παρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης της ουσίας αυτής στον άνθρωπο. Κατά συνέπεια, η συνολική αξιολόγηση ήταν ότι το μεθυλοβρωμιδίο δεν μπορεί να ταξινομηθεί ως προς την ικανότητα καρκινογένεσης στον άνθρωπο (Ομάδα 3).

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

[Για να μετατρέγουμε μέρη ανά εκατομμύριο – ppm – μεθυλοβρωμιδίου στον αέρα σε χιλιοστόγραμμα ανά κυβικό μέτρο, πολλαπλασιάζουμε επί 3.88].

Τέσσερις ομάδες 50 αρσενικών και 50 θηλυκών επίμυων Wistar εκτέθηκαν σε ατμόσφαιρα μεθυλοβρωμιδίου (καθαρότητα >98.8%) σε συγκεντρώσεις 0, 3, 30 ή 90 ppm (12, 116 ή 350 mg/m³) για 6 ώρες/ημέρα, πέντε μέρες την εβδομάδα για 29 μήνες. Η θνησιμότητα αυξήθηκε στα αρσενικά και τα θηλυκά ζώα που εκτέθηκαν σε 90 ppm. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης όγκων σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Σε μερικά εκτεθέντα ζώα παρατηρήθηκε υπερκεράτωση του προστομάχου [5].

Σε ομάδες 10 αρσενικών και 10 θηλυκών επίμυων Wistar χορηγήθηκε με στομαχικό καθετηριασμό μεθυλοβρωμιδίο (καθαρότητα >98%) διαλυμένο σε αραχιδέλαιο, σε συγκεντρώσεις 0, 0.4, 2, 10 ή 50 mg/kg βάρους, πέντε φορές την εβδομάδα για 13 εβδομάδες. Παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη υπερπλασία του προστομάχου, ενώ οι συγγραφείς επίσης αναφέρουν μαλπιγιακά καρκινώματα του προστομάχου σε ζώα στα οποία χορηγήθηκε η μέγιστη δόση [6]. Όταν οι ιστολογικές τομές από τη μελέτη αυτή εξετάσθηκαν από ομάδα παθολόγων του Εθνικού Προγράμματος Τοξικολογίας των ΗΠΑ (National Toxicology Programme), το συμπέρασμα που προέκυψε ήταν ότι δεν υπήρχαν ενδείξεις καρκίνου και ότι οι παρατηρούμενες βλάβες αντανάκλυσαν φλεγμονή και υπερπλασία [7]. Σε δύο μελέτες (μέγιστη διάρκεια χορήγησης 25 εβδομάδες) στις οποίες το μεθυλοβρωμιδίο χορηγήθηκε με στομαχικό καθετηριασμό σε επίμυες, αναφέρθηκαν υπερπλαστικές βλάβες του προστομάχου [8,9]. Σε μία από τις μελέτες αυτές, 1/11 επίμυες στους οποίους είχε χορηγηθεί η ουσία για 25 εβδομάδες ανέπτυξε καρκίνωμα του προστομάχου, ταυτοποιημένο από ομάδα παθολόγων, αν και κάποια από τα μέλη της ομάδας προτιμούσαν διάγνωση δυσπλασίας [9].

3. Πληροφορίες για μεταλλαζογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες.

Το μεδυλοβρωμίδιο είναι άμεσος μεθυλιωτικός παράγων που μπορεί να αντιδράσει εύκολα με τα μακρομόρια. Αποδείχθηκε μεταλλαζογόνο (χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση) στη *Salmonella typhimurium*, την *Escherichia coli* και την *Klebsiella pneumoniae* [10-12]. Προκάλεσε γονιδιακές μεταλλάξεις και μιτωτικό ανασυνδιασμό στην *Drosophila melanogaster* [12,13].

Σε συστήματα δοκιμασίας βασισμένα σε καλλιέργειες κυττάρων θηλαστικών, το μεδυλοβρωμίδιο προκάλεσε μεταλλάξεις σε κύτταρα λεμφώματος μυός [12] και ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα [14]. Δεν προκάλεσε μη-προγραμματισμένη σύνδεση DNA σε ηπατοκύτταρα επίμυων [12,15].

Σε *in vivo* συστήματα δοκιμασίας σε μύες που εκτέθηκαν σε μεδυλοβρωμίδιο με εισπνοή (μέχρι 70 ppm, 7 ώρες/ημέρα, πέντε μέρες), δεν προκλήθηκαν μικροπυρήνες σε κύτταρα του μυελού των οστών, επικρατείς θνησιγόνες μεταλλάξεις ή ανωμαλίες του σπέρματος [15]· εν τούτοις, μετά από έκθεση επίμυων και μυών σε 440 ppm μεδυλοβρωμιδίου (6 ώρες/ημέρα, πέντε ημέρες της εβδομάδα, 14 μέρες) παρατηρήθηκαν αυξημένες συχνότητες μικροπυρήνων σε κύτταρα μυελού των οστών και σε ερυθροκύτταρα του περιφερικού αίματος [16]. Η ουσία αυτή προκάλεσε μεθυλίωση των πρωτεϊνών και του DNA σε μύες [11].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Σε μία ομάδα 3579 λευκών αρρένων εργατών, που είχαν εργασθεί μεταξύ 1935 και 1976 σε τρία εργοστάσια και ένα εργαστήριο βρωμιωμένων χημικών, μελετήθηκε η θνησιμότητα ως προς τον ενδεχόμενο συσχετισμό της με συγκεκριμένες ουσίες, όπως το 1,2-διβρωμο-3-χλωροπροπάνιο, τον φωσφορικό τρίς-(2,3-διβρωμοπροπυλ-)εστέρα και απλούστερες βρωμιούχες οργανικές ενώσεις όπως το μεδυλοβρωμίδιο, το αιθυλοβρωμίδιο, το βρωμοχλωροβενζόλιο και το χλωροβρωμομεθάνιο καθώς επίσης και ανόργανες ενώσεις όπως το βρωμιούχο κάλιο, το βρωμιούχο νάτριο και το υδροβρώμιο. Δεν βρέθηκε αύξηση των κακοήδων νόσων στην ομάδα σαν σύνολο. Σε μία υπο-ομάδα 655 ανδρών που είχαν εκτεθεί στις απλούστερες από τις παραπάνω βρωμιωμένες ενώσεις, υπήρχε μικρή αύξηση θανάτων από καρκίνο (βρέθηκαν 10, αναμένοντο 7.86· προτυπωμένος λόγος θνησιμότητας,

127· διάστημα 95% αξιοπιστίας, 61-234). Δύο από τους θανάτους οφείλοντο σε καρκίνο των όρχεων (προτυπωμένος λόγος θνησιμότητας, 1799· διάστημα 95% αξιοπιστίας, 202-6495) που παρατηρήθηκε σε εργάτες οι οποίοι είχαν προσληφθεί κατά τον ίδιο (μη-αναφερόμενο) χρόνο. Ο ένας θάνατος συνέβη σε ένα νεαρό άνδρα ηλικίας 17 ετών (η ηλικία της πρόσληψης δεν αναφέρεται) και ο άλλος σε έναν άνδρα που πέθανε σε ηλικία 33 ετών και ο οποίος είχε εκτεθεί σε πολλά άλλα χημικά κατά την κρίσιμη περίοδο. Ως εκ τούτου τα ευρήματα αυτά πρέπει να ερμηνευτούν με προσοχή [17].

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Καμμία ένδειξη ικανότητας καρκινογένεσης σε επίμυες δεν βρέθηκε σε κατάλληλα σχεδιασμένη μελέτη στην οποία το μεθυλοβρωμίδιο χορηγήθηκε με εισπνοή. Δεν έχει αναφερθεί μελέτη της ικανότητας καρκινογένεσης του μεθυλοβρωμιδίου με χορήγηση από το στόμα για μεγάλο χρονικό διάστημα. Μελέτες χορήγησης με στομαχικό καθετηριασμό σε επίμυες για μικρό χρονικό διάστημα αποκάλυψαν υπερπλαστικές και φλεγμονώδεις αλλοιώσεις του προστομάχου, πιθανά σχετιζόμενες με τις ερεθιστικές ιδιότητες της ουσίας. Οι αλλοιώσεις αυτές φάνηκαν να συνοδεύονται από μαλπιγιακά καρκινώματα αλλά υπάρχουν αμφιβολίες ως προς τη διάγνωση των αλλοιώσεων αυτών. Υπάρχουν ανεπαρκή στοιχεία για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης του μεθυλοβρωμιδίου μετά την από στόματος χορήγηση.

Το μεθυλοβρωμίδιο ήταν μεταλλαξογόνο σε βακτήρια, σε ευκαρυωτικά κύτταρα σε καλλιέργεια και στην *Drosophila melanogaster*. Επίσης, προκάλεσε ανταλλαγές αδελφών χρωματίδων σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα *in vitro* καθώς και μικροπυρήνες και μεθυλίωση του DNA σε τρωκτικά *in vivo*.

Δεν υπάρχουν επιδημιολογικά στοιχεία επαρκή για την εκτίμηση της ικανότητας καρκινογένεσης του μεθυλοβρωμιδίου στον άνθρωπο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Εν όψει της διαδεδομένης χρήσης του μεθυλοβρωμιδίου, πρέπει να πραγματοποιηθεί μία επιδημιολογική μελέτη, ενδεχόμενα ελεγχόμενων περιστατικών, για να διερευνηθεί ο ρόλος, αν υπάρχει, του μεθυλοβρωμιδίου στην πρόκληση καρκίνου των όρχεων.

Βιβλιογραφία

- [1] 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. 187-212
- [2] Bond, J.A., Dutcher, J.S., Medinsky, M.A., Henderson, R.F. and Birnbaum, L.S. (1985) Disposition of [¹⁴C]methyl bromide in rats after inhalation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **78**, 259-267
- [3] Iwasaki, K. (1988) Determination of S-methylcysteine in mouse hemoglobin following exposure to methyl bromide. *Ind. Health*, **26**, 187-190
- [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. 245-246
- [5] Reuzel, P.G.J., Kuper, C.F., Dreef-van der Meulen, H.C. and Hollanders, V.M.H. (1987) *Chronic (29-Months) Inhalation Toxicity and Carcinogenicity Study of Methyl Bromide in Rats (Report No. V86.469/221044)*, Zeist, Netherlands, Netherlands Organization for Applied Scientific Research, Division for Nutrition and Food Research (TNO)
- [6] Danse, L.H.J.C., van Velsen, F.L. and van der Heijden, C.A. (1984) Methyl bromide: carcinogenic effects in the rat forestomach. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **72**, 262-271
- [7] Anon. (1984) No evidence of methyl bromide carcinogenicity found by NTP panel. *Pestic. Toxicol. Chem. News*, **13**, 9-10
- [8] Hubbs, A.F. and Harrington, D.D. (1986) Further evaluation of the potential gastric carcinogenic effects of subchronic methyl bromide administration. In: *Proceedings of the 36th Annual Meeting of the American College of Veterinary Pathologists and the Annual Meeting of the American Society for Veterinary and Clinical Pathology, December 1985, Denver, CO*. p. 92
- [9] Boorman, G.A., Hong, H.L., Jameson, C.W., Yoshitomi, K. and Maronpot, R.R. (1986) Regression of methyl bromide-induced forestomach lesions in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **86**, 131-139
- [10] Moriya, M., Ohta, T., Watanabe, K., Miyazawa, T., Kato, K. and Shirasu, Y. (1983) Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. *Mutat. Res.*, **116**, 185-216
- [11] Djalali-Behzad, G., Hussain, S., Osterman-Golkar, S. and Segergack, D. (1981) Estimation of genetic risks of alkylating agents. VI. Exposure of mice and bacteria to methyl bromide. *Mutat. Res.*, **84**, 1-9
- [12] Kramers, P.G.N., Voogd, C.E., Knaap, A.G.A.C. and van der Heijden, C.A. (1985) Mutagenicity of methyl bromide in a series of short-term tests. *Mutat. Res.*, **155**, 41-47

- [13] Katz, A. (1987) Inhalation of methyl bromide gas induces mitotic recombination in somatic cells of *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.*, **192**, 131-135
- [14] Tucker, J.D., Xu, J., Steward, J., Baciuc, P.C. and Ong, T. (1986) Detection of sister chromatid exchanges induced by volatile genotoxicants. *Teratog. Carcinog. Mutagenesis*, **6**, 1521
- [15] McGregor, D.B. (1981) Individual compound report: methyl bromide. Tier II mutagenic screening of 13 NIOSH priority compounds. Report No. 32, prepared for the National Institute for Occupational Safety and Health by Inveresk Research International Ltd.
- [16] Ikawa, N., Araki, A., Nozaki, I. and Matsushima, T. (1986) Micronucleus test of methyl bromide by the inhalation method. *Mutat. Res.*, **164**, 269
- [17] Wong, O., Brocker, W., Davis H.V. and Nagle, G.S. (1984) Mortality of workers potentially exposed to organic and inorganic brominated chemicals, DBCP, TRIS, PBB, and DDT. *Br. J. ind. Med.*, **41**, 15-24

MIREX
CAS No 2385-85-5
EINECS No 219-196-6

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το mirex (1,1a,2,2,3,3a,4,5,5,5a,5b,6-δωδεκαχλωρο-οκτανοϋδρο-1,3,4-μεθενο-1H-κυκλο-βουτα[cd]πενταλένιο, διμερές εξαχλωροπενταδιένιο) είναι μία λευκή, κρυσταλλική ουσία που διασπάται στους 485°C. Είναι μέτρια διαλυτή σε οργανισμούς διαλύτες (πχ. 12% στο βενζόλιο). Είναι ένας σταθερός, πλήρως χλωριωμένος υδρογονάνθρακας που χρησιμοποιείται σαν εντομοκτόνο, κυρίως κατά των μυρμηγκιών. Υπό την ονομασία Dechlorane, χρησιμοποιείται σαν επιβραδυτής της φωτιάς σε πλαστικά, χρώματα, καουτσούκ και ηλεκτρικά είδη.

Στους επίμυες το mirex φαίνεται να απεκκρίνεται αργά και ανευρίσκεται κατά κύριο λόγο αναλλοίωτο στα κόπρανα. Είναι ένα σταθερό μόριο που μεταβολίζεται ελάχιστα και κανένας μεταβολίτης του δεν έχει ανιχνευθεί σε αρκετούς ιστούς που έχουν ελεγχθεί [1,2].

Η πιο εντυπωσιακή επίδραση του mirex είναι η αύξηση που προκαλεί στη συνολική μάζα του ήπατος (ολικό DNA και πρωτεΐνη) [3]: το φαινόμενο αυτό αποτελεί αντίδραση προσαρμογής. Έχει επίσης σαφώς αποδειχθεί η ικανότητά του να αυξάνει τη δραστηριότητα του κυτοχρώματος P-450 και της μικροσωματικής μονο-οξυγενένωσης σε μύες και επίμυες [4,5]. Διεγείρει τη μιτοχονδριακή αναπνοή *in vivo* και προσδένεται ισχυρά σε διαλυτές πρωτεΐνες [3]. Μία γενική ανασκόπηση του mirex έχει δημοσιευτεί [6].

Η ταξινόμηση του mirex είναι επί του παρόντος υπό μελέτη από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων.

Το mirex εξετάστηκε από επιτροπές εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer-IARC) το 1979 [7] και το 1987 [8]. Το συμπέρασμα της ομάδας που συνεδρίασε το 1987 ήταν ότι υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του mirex σε πειραματόζωα. Δεν υπάρχουν στοιχεία για τον άνθρωπο. Κατά συνέπεια, η συνολική αξιολόγηση ήταν ότι το mirex είναι ενδεχόμενα καρκινογόνο για τον άνθρωπο (Ομάδα 2B).

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

Δεν έχει αναφερθεί μελέτη στην οποία έγινε χορήγηση του mirex σε πειραματόζωα με εισπνοή.

Σε ομάδες 18 αρσενικών και 18 θηλυκών μυών (C57Bl/6xC3H/Anf)_{F₁} καθώς και 18 αρσενικών και 18 θηλυκών μυών (C57Bl/6xAKR)_{F₁} χορηγήθηκε με στομαχικό καθετηριασμό mirex (καθαρότητα 98%) σε ηλικία επτά ημερών και, στην ίδια δόση, μέχρι ηλικίας 28 ημερών· κατόπιν χορηγήθηκε στα ζώα τροφή που περιείχε 26 mg/kg mirex. Όλοι οι μύες πέθαναν μέσα σε 70 εβδομάδες. Παρατηρήθηκαν όγκοι του ήπατος σε 6/18 αρσενικά και 8/16 θηλυκά του πρώτου είδους, σε σύγκριση με 8/79 στους αρσενικούς και 0/87 στους θηλυκούς μάρτυρες και σε 5/15 αρσενικά και 10/16 θηλυκά του δεύτερου είδους, σε σύγκριση με 5/90 αρσενικούς και 1/82 θηλυκούς μάρτυρες [9,10].

Σε ομάδες 26 αρσενικών και 26 θηλυκών επίμυων CD χορηγήθηκε mirex (καθαρότητα 99%) σε συγκεντρώσεις 40 και 80 mg/kg στην τροφή τους για τις πρώτες 10 εβδομάδες της μελέτης, που ακολουθήθηκαν από 50 και 100 mg/kg για τους υπόλοιπους 18 μήνες. Τα ζώα παρατηρήθηκαν για άλλους 6 μήνες και κατόπιν όσα επιβίωσαν θανατώθηκαν και υποβλήθηκαν σε νεκροψία. Ομάδες 20 αρσενικών και 20 θηλυκών ζώων χρησιμοποιήθηκαν σαν μάρτυρες. Παρατηρήθηκαν νεοπλαστικά οζίδια στο ήπαρ των αρσενικών (μάρτυρες 0/20, χαμηλή δόση 2/26, υψηλή δόση 7/26) και θηλυκών (0/20, 2/46, 4/26). Παρατηρήθηκαν ηπατοκυτταρικά καρκινώματα σε ένα αρσενικό στο οποίο χορηγήθηκε χαμηλή δόση καθώς επίσης και σε τέσσερα αρσενικά και ένα θηλυκό στα οποία χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις [11].

Σε ομάδες 52 αρσενικών και 52 θηλυκών επίμυων F344/N χορηγήθηκε τροφή που περιείχε mirex (καθαρότητα 95%) σε συγκεντρώσεις 0, 0.1, 1, 10, 25 ή 50 mg/kg για 104 εβδομάδες. Σε μία δεύτερη μελέτη, σε τρεις ομάδες 52 θηλυκών ζώων χορηγήθηκε τροφή με 0, 50 ή 100 mg/kg mirex για 104 εβδομάδες. Παρατηρήθηκαν νεοπλαστικά οζίδια του ήπατος σε 3/52, 5/52, 5/52, 14/52, 15/52 και 26/52 αρσενικά και σε 10/52, 5/52, 4/52, 5/52, 9/52, 30/104 και 30/52 θηλυκά. Βρέθηκαν φαιοχρωμοκυτώματα των επινεφριδίων σε 10/51 (μάρτυρες), 7/52, 13/52, 12/52, 18/51 και 20/51 αρσενικά. Η συχνότητα μονοκυτταρικής λευχαιμίας στα εκτεθέντα θηλυκά ήταν αυξημένη: 14/104, 8/52, 11/52, 14/52, 18/52, 27/104 και 14/52, αντίστοιχα [12].

3. Πληροφορίες για μεταλλαξογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Το mirex δεν προκάλεσε μεταλλάξεις στη *Salmonella typhimurium* ή την *Escherichia coli* (παρουσία ή απουσία μεταβολικής ενεργοποίησης) [13] ή μη-προγραμματισμένη σύνδεση DNA σε ηπατοκύτταρα επίμυος *in vitro* [14]. Δεν προκάλεσε επικρατείς θνησιογόνες μεταλλάξεις σε επίμυες [15].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Δεν βρέθηκαν στη βιβλιογραφία στοιχεία σχετικά με καρκινογένεση στον άνθρωπο μετά από έκθεση σε mirex.

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Το mirex δοκιμάστηκε σε μύες και επίμυες με χορήγηση από το στόμα και προκάλεσε κυρίως όγκους του ήπατος και στα δύο είδη.

Το mirex δεν αποδείχθηκε μεταλλαξογόνο σε βακτήρια και δεν προκάλεσε βλάβες στο DNA ηπατοκυττάρων επίμυος *in vitro* ή επικρατείς θνησιογόνες μεταλλάξεις *in vivo*.

Δεν βρέθηκαν επιδημιολογικά στοιχεία για την αξιολόγηση της ικανότητας καρκινογένεσης του mirex στον άνθρωπο.

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

Βιβλιογραφία

- [1] Mehandale, H.M., Fishbein, L., Fields, M. and Matthews, H.B. (1972) Fate of mirex-¹⁴C in the rat and plants. *Environ. Contam. Toxicol.*, **8**, 200-207
- [2] Gibson, J.R., Ivie, G.W. and Doroug, H.W. (1972) Fate of mirex and its major photodecomposition product in rats. *J. Agric. Food Chem.*, **20**, 1246-1248
- [3] Byard, J.L., Koepke, U.C., Abraham, R., Goldberg, L. and Coulston, F. (1975) Biochemical changes in the liver of mice fed mirex. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **33**, 70-77

- [4] Fabacher, D.L. and Hodgson, E. (1976) Induction of hepatic mixed-function oxidase enzymes in adult and neonatal mice by kepone and mirex. *Toxicol. appl. Pharmacol.*, **38**, 71-77
- [5] Ebel, R.E. (1984) Hepatic microsomal p-nitroanisole O-demethylase. Effects of chlordecone or mirex induction in male and female rats. *Biochem. Pharmacol.*, **33**, 559-564
- [6] World Health Organization (1984) *Mirex*. (Environmental Health Criteria No. 44), Geneva
- [7] IARC (1979) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*. Vol. 20, *Some Halogenated Hydrocarbons*, Lyon, pp. 283-301
- [8] 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. 66
- [9] National Technical Information Service (1968) *Carcinogenic Study, Evaluation of Carcinogenic, Teratogenic and Mutagenic Activities of Selected Pesticides and Industrial Chemicals*. Vol. 1, US Department of Commerce, Washington DC
- [10] Innes, J.R.M., Ulland, B.M., Valerio, M.G., Petrucelli, L., Fishbein, L., Hart, E.R., Pallotta, A.J., Bates, R.R., Falk, H.L., Gart, J.J., Klein, M., Mitchell, I. and Peters, J. (1969) Bioassay of pesticides and industrial chemical for tumorigenicity in mice: a preliminary note. *J. Natl Cancer Inst.*, **42**, 1101-1114
- [11] Ulland, B.M., Page, N.P., Squire, R.A., Weisburger, E.K. and Cypher, R.L. (1977) A carcinogenicity assay of mirex in Charles River CD rats. *J. Natl Cancer Inst.*, **58**, 133-140
- [12] National Toxicology Program (1990) *Toxicology and Carcinogenesis Studies of Mirex (1, 1a, 2, 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6-Dodecachlorooctahydro-1, 3, 4-metheno-1H-cyclobuta[cd]pentalene) (CAS No. 2385-85-5) in F344/N Rats (Feed Studies)* (Technical Report Series No. 313), Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services
- [13] Hallet, D.J., Khera, S.K., Stolz, D.R., Chu, I., Villeneuve, D.C. and Trivett, G. (1978) Photomirex: synthesis and assessment of acute toxicity, tissue distribution and mutagenicity. *J. Agric. Food Chem.*, **26**, 388-1391
- [14] Probst, G.S., McMahon, R.E., Hill, L.E., Thompson, C.Z., Epp, J.K. and Neal, S.B. (1981) Chemically-induced unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures: a comparison with bacterial mutagenicity using 218 compounds. *Environ. Mutagenesis*, **3**, 11-32
- [15] Khera, K.S., Villeneuve, D.C., Terry, G., Panopio, L., Nash, L. and Trivett, G. (1976) Mirex: a teratogenicity, dominant lethal and tissue distribution study in rats. *Food Cosmet. Toxicol.*, **14**, 25-29

ΒΙΝΥΛΟΒΡΩΜΙΔΙΟ
CAS No 593-60-2
EINECS No 209-800-6

1. Εισαγωγικά σχόλια

Το βινυλοβρωμίδιο (βρωμοαιθυλένιο) είναι ένα χαμηλού σημείου ζέσεως υγρό (15.8°C, με τάση ατμών 119.3 kPa στους 20°C). Χρησιμοποιείται σαν ενδιάμεσο στην οργανική σύνθεση και την παραγωγή πολυμερών, συμπολυμερών, επιβραδυντών της φωτιάς, μέσων απολύμανσης και φαρμακευτικών προϊόντων.

Το βινυλοβρωμίδιο μπορεί να δράσει σαν άμεσο αλκυλιωτικό μέσο. Στους επίμυες μεταβολίζεται γρήγορα και ο ρυθμός απορρόφησής του μπορεί να μετρηθεί μέσω της ταχύτητας απελευθέρωσης ανόργανου βρωμίου στο πλάσμα [1]. *In vitro* πειράματα έδειξαν ότι ο πρωταρχικός μεταβολίτης του βινυλοβρωμιδίου είναι το εποξειδίο 2-βρωμοαιθυλενοξειδίο (μονοβρωμο-οξιράνη) το οποίο ανακατατάσσεται προς 2-βρωμοακεταλδεϋδη. Και τα δύο παράγωγα είναι αλκυλιωτικοί παράγοντες [2]. Όταν επωάζεται με μικροσωμάτια από ήπαρ επίμυος, το βινυλοβρωμίδιο μπορεί να καταστρέψει την αίμη του κυττοχρώματος P-450 [3,4].

Το βινυλοβρωμίδιο έχει ταξινομηθεί και επισημανθεί από την Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων : F· R 13· S 9-16-33· (Παράρτημα 1, Οδηγία του Συμβουλίου 67/548/ΕΟΚ).

Το βινυλοβρωμίδιο εξετάστηκε από επιτροπές εργασίας της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας του Καρκίνου (International Agency for Research on Cancer-IARC) το 1985 [5] και το 1987 [6]. Το συμπέρασμα της ομάδας που συνεδρίασε το 1987 ήταν ότι υπάρχει επαρκής μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης του βινυλοβρωμιδίου σε πειραματόζωα. Δεν υπάρχουν στοιχεία για την ικανότητα καρκινογένεσης του βινυλοβρωμιδίου στον άνθρωπο. Κατά συνέπεια, η συνολική αξιολόγηση ήταν ότι το βινυλοβρωμίδιο είναι πιθανά καρκινογόνο για τον άνθρωπο (Ομάδα 2Α).

2. Παρατηρήσεις σε πειραματόζωα

[Για να μετατρέψουμε μέρη ανά εκατομμύριο – ppm – βινυλοβρωμιδίου στον αέρα σε χιλιοστόγραμμα ανά κυβικό μέτρο, πολλαπλασιάζουμε επί 4.37].

Ομάδες 120 αρσενικών και 120 θηλυκών επίμυων Sprague-Dawley εκτέθηκαν σε 10, 50, 250 ή 1250 ppm (44, 219, 1093 ή 5875 mg/m³) βινυλοβρωμιδίου (καθαρότητα 99.9%· περιείχε 0.02% μεθυλαιθέρα της υδροκινόνης σαν σταθεροποιητικό) στον αέρα για 6 ώρες την ημέρα, πέντε ημέρες την εβδομάδα για 104 εβδομάδες, οπότε και θανατώθηκαν. Στην ομάδα που εκτέθηκε σε 1250 ppm, η έκθεση διακόπηκε στις 72 εβδομάδες επειδή το 50% των ζώων είχε πεθάνει, και τα υπόλοιπα ζώα θανατώθηκαν. Ομάδες 144 αρσενικών και 144 θηλυκών επίμυων χρησίμευσαν σαν μάρτυρες. Παρατηρήθηκε αύξηση της θνησιμότητας τόσο στα αρσενικά όσο και στα θηλυκά ζώα. Παρατηρήθηκαν δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις στις συχνότητες των αγγειοσαρκωμάτων του ήπατος σε όλες τις ομάδες που εκτέθηκαν: στα αρσενικά, 0/144 στους μάρτυρες, 7/120, 36/120, 61/120 και 43/120· στα θηλυκά, 1/144, 10/120, 50/120, 61/120 και 41/120, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκαν επίσης αυξήσεις στις συχνότητες των μαλπιγιακών καρκινωμάτων του αδένου Zymbal και των ηπατοκαρκινωμάτων [7].

3. Πληροφορίες για μεταλλαζογόνες, γονοτοξικές και σχετικές ιδιότητες

Το βινυλοβρωμίδιο προκάλεσε μεταλλάξεις στη *Salmonella typhimurium*, παρουσία και απουσία συστημάτων μεταβολικής ενεργοποίησης από ήπαρ επίμυος ή ανθρώπου [8,9]. Μετά από έκθεση επίμυων σε βινυλοβρωμίδιο με εισπνοή, βρέθηκαν σύμπλοκα με πρωτεΐνες και DNA σε διάφορους ιστούς [10,11].

4. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

Δεν βρέθηκαν βιβλιογραφικά στοιχεία σχετικά με καρκινογένεση στον άνθρωπο μετά από έκθεση σε βινυλοβρωμίδιο.

5. Επιστημονικά συμπεράσματα

Το βινυλοβρωμίδιο έχει δοκιμαστεί σε επίμυες με εισπνοή και προκάλεσε αγγειοσαρκώματα και καρκινώματα του ήπατος. Επίσης προκάλεσε μαλπιγιακά καρκινώματα του αδένα Zymbal.

Το βινυλοβρωμίδιο ήταν μεταλλαζογόνο σε βακτήρια και σχημάτισε σύμπλοκα με πρωτεΐνες και νουκλεϊνικά οξέα σε επίμυες.

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

6. Ανάγκη για περαιτέρω μελέτη

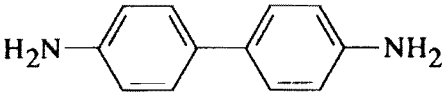
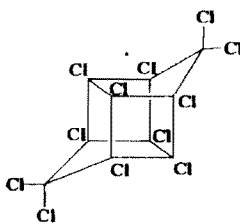
Βιβλιογραφία

- [1] Gargas, M.L. and Andersen, M.E. (1982) Metabolism of inhaled brominated hydrocarbons: validation of gas uptake results by determination of a stable metabolite. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **66**, 55-68
- [2] Guengerich, F.P., Mason, P.S., Stott, W.T., Fox, T.R. and Watanabe, P.G. (1981) Roles of 2-haloethylene oxides and 2-haloacetaldehydes derived from vinyl bromide and vinyl chloride in irreversible binding to protein and DNA. *Cancer Res.*, **41**, 4391-4398
- [3] Guengerich, F.B. (1986) Covalent binding to apoprotein is a major fate of heme in a variety of reactions in which cytochrome P-450 is destroyed. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **138**, 193-198
- [4] Ortiz de Montellano, P.R., Kunze, K.L., Beilan, H.S. and Wheeler, C. (1982) Destruction of cytochrome P-450 by vinyl fluoride, Fluroxene, and acetylene. Evidence for a radical intermediate in olefin oxidation. *Biochemistry*, **21**, 1331-1339
- [5] IARC (1986) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 39, *Some Chemicals Used in Plastics and Elastomers*, Lyon, pp. 133-145
- [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 to 42*, Lyon, p. 73
- [7] Benya, T.J., Busey, W.M., Dorato, M.A. and Betreau, P.E. (1982) Inhalation carcinogenicity bioassay of vinyl bromide in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **64**, 367-379

- [8] Lijinsky, W. and Andrews, A.W. (1980) Mutagenicity of vinyl compounds in *Salmonella typhimurium*. *Teratog. Carcinog. Mutagenesis*, **1**, 259-267
- [9] Bartsch, H., Malaveille, 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] Ottenwalder, H., Laib, R.J. and Bolt, H.M. (1979) Alkylation of RNA by vinyl bromide metabolites *in vitro* and *in vivo*. *Arch. Toxicol.*, **41**, 279-286
- [11] Bolt, H.M., Filser, J.G., Laib, R.J. and Ottenwalder, H. (1980) Binding kinetics of vinyl chloride and vinyl bromide at very low doses. *Arch. Toxicol. Suppl.* 3, 129-142

ΧΗΜΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ

| Όνομα ουσίας | Χημικός τύπος |
|---------------------------|--|
| Αρσίνη | $\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{As} \\ / \quad \backslash \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$ |
| Αρσενικό [V] οξύ | H_3AsO_4 |
| Πεντοξείδιο του αρσενικού | As_2O_5 As_4O_{10} |
| Τριοξείδιο του αρσενικού | As_2O_3 As_4O_6 |
| Αρσενικό [V] ασβέστιο | $\text{Ca}_3(\text{AsO}_4)_2$ |
| Αρσενικός [V] μόλυβδος | PbHAsO_4 |
| Αρσενικό [V] κάλιο | KH_2AsO_4 |
| Αρσενικό [V] νάτριο | Na_3AsO_4 Na_2HAsO_4 |
| Αρσενώδες [III] κάλιο | $\text{KH}(\text{AsO}_2)_2$ |
| Αρσενώδες [III] νάτριο | NaAsO_2 |
| Θειϊκό κάδμιο | $3\text{CdSO}_4 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ |
| Θειούχο κάδμιο | CdS |
| Οξικός μόλυβδος | $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2$ |

| | |
|---------------------|--|
| Φωσφορικός μόλυβδος | $Pb_3(PO_4)_2$ |
| Ακεταλδεΰδη | $\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ H-C=O \end{array}$ |
| Βενζιδίνη |  |
| 1,3-Βουταδιένιο | $CH_2=CH-CH=CH_2$ |
| 1,2-Διχλωροαιθάνιο | $Cl-CH_2-CH_2-Cl$ |
| 1,2-Διχλωροπροπάνιο | $\begin{array}{c} CH_3-CH-CH_2-Cl \\ \\ Cl \end{array}$ |
| 1,3-Διχλωροπροπένιο | $Cl-CH=CH-CH_2-Cl$ |
| Υδραζίνη | H_2N-NH_2 |
| Μεθυλοβρωμίδιο | CH_3-Br |
| Mirex |  |
| Βινυλοβρωμίδιο | $CH_2=CH-Br$ |

ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΑΔ ΗΟC ΟΜΑΔΑΣ
ΓΙΑ ΤΙΣ ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΕΣ
ΟΥΣΙΕΣ-ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΑ

Μέλη της ad hoc ομάδας για τις επικίνδυνες ουσίες - καρκινογόνα

| | |
|----------------------------|--|
| R. Agius [▲] | Department of Community Medicine University of Edinburgh Edinburgh, United Kingdom |
| L. Alessio | Institute of Occupational Health Brescia, Italy |
| U. Andrae | Institut für Toxikologie Gesellschaft für Strahlen und Umweltforschung, Neuherberg, Germany |
| A. Bernard | Université Catholique de Louvain Brussels, Belgium |
| J. Davis [▲] | Institute of Occupational Medicine Edinburgh, United Kingdom |
| A. Dayan [*] | Department of Toxicology St. Bartholomew's Hospital Medical College London, United Kingdom |
| J.H. Duffus | Edinburgh Centre for Toxicology Heriot-Watt University, Edinburgh, United Kingdom |
| W. Forth [*] | Walther Straub-Institute für Pharmacologie und Toxikologie Munich, Germany |
| P.E. Fournier [*] | Hôpital F. Widal, Paris, France |
| H. Greim | Abteilung für Toxikologie Gesellschaft für Strahlen und Umweltforschung, Neuheberg, Germany |
| E. Heseltine | St Léon-sur-Vézère, Montignac, France |
| A. Huici [▲] | Instituto Nacional Seguridad e Higiene del Trabajo Barcelona, Spain |
| F. Hurley [▲] | Institute of Occupational Medicine Edinburgh, United Kingdom |

| | |
|------------------|--|
| F. Keil | Institut für Sozial Medizin RUHR Universität Bochum Bochum, Germany |
| F. Kemper | Institut für Pharmacologie und Toxikologie der Univesität Münster, Germany |
| R. Kroes • | RIVM, Bilthoven, Netherlands |
| D. Kroese | RIVM, Bilthoven, Netherlands |
| 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 |
| R. Lauwerys* | Université Catholique de Louvain Brussels, Belgium |
| N. Loprieno* | Laboratory of Genetics, Pisa, Italy |
| E. Lyngé | 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 |
| M. Repetto* | Centro Regional de Toxicologia de Sevilla Sevilla, Spain |
| H. Roelfzema^ | Ministry of Welfare Health and Cultural Affairs Rijswijk, Netherlands |
| J. Rueff** | New University of Lisbon Lisbon, Portugal |

| | |
|--------------------------|---|
| S. Weiland | Institut für Sozial Medizin und Epidemiologie RUHR Universität Bochum Bochum, Germany |
| R. Wenning* | Laboratoire National de Santé Luxembourg, Grand Duché of Luxembourg |
| 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.

Πρόσθετες χημικές και βιοχημικές συμβουλές δόθηκαν στους εκδότες από τους:
P.O. Jocelyn, University of Edimburgh (retired) και M.V. Park, Heriot-Watt University

Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων

| | |
|---------------------------------------|---|
| A. Berlin | Commission of the European Communities Directorate-General Employment, Industrial Relations and Social Affairs Luxembourg, Grand Duché of Luxembourg |
| M.H. Draper | Latterly with International Programme on Chemical Safety, World Health Organization Geneva, Switzerland (Now retired) Edinburgh, United Kingdom |
| M. Limbourg | Commission of the European Communities Directorate-General for Internal Market and Industrial Affairs Brussels, Belgium |
| G. Mosselmans | Commission of the European Communities Directorate-General for Internal Market and Industrial Affairs Brussels, Belgium |
| M. Th. Van Der Venne (Chairperson) | Commission of the European Communities Directorate-General Employment, Industrial Relations and Social Affairs Luxembourg, Grand Duché of Luxembourg |

**ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΤΩΝ
ΤΟΜΩΝ Ι ΕΩΣ ΙΙΙ**

Περιεχόμενα των τόμων I-III

| | |
|----------------------------------|-----------|
| Αιθυλενοξειδίο | Τόμος I |
| Ακεταλδεϋδη | Τόμος III |
| Ακρυλονιτρίλιο | Τόμος I |
| Αμινοδιφαινύλιο και τα άλατά του | Τόμος I |
| Αμιτρόλη | Τόμος I |
| Ανθρακικό νικέλιο | Τόμος II |
| Αρσενικικό [V] ασβέστιο | Τόμος III |
| Αρσενικικό [V] κάλιο | Τόμος III |
| Αρσενικικό [V] νάτριο | Τόμος III |
| Αρσενικικό [V] οξύ | Τόμος III |
| Αρσενικός [V] μόλυβδος | Τόμος III |
| Αρσενικόδες [III] κάλιο | Τόμος III |
| Αρσενικόδες [III] νάτριο | Τόμος III |
| Αρσίνη | Τόμος III |
| Βενζιδίνη | Τόμος III |
| Βενζόλιο | Τόμος I |
| Βινυλοβρωμίδιο | Τόμος III |
| Βινυλοχλωρίδιο | Τόμος II |
| 1,3-Βουταδιένιο | Τόμος III |
| ο-Διανυσιδίνη | Τόμος I |
| Διβρωμοαιθάνιο | Τόμος I |
| 1,2-Διβρωμο-3-χλωροπροπάνιο | Τόμος I |
| Διμεθυλοκαρβαμυλοχλωρίδιο | Τόμος I |
| N,N'-Διμεθυλδραζίνη | Τόμος I |
| 1,4-Διοξάνη | Τόμος II |
| Διοξειδίο του νικελίου | Τόμος II |
| 1,2-Διχλωροαιθάνιο | Τόμος III |
| 3,3'-Διχλωροβενζιδίνη | Τόμος I |
| Διχλωρομεθάνιο | Τόμος II |
| 1,2-Διχλωροπροπάνιο | Τόμος III |
| 1,3-Διχλωροπροπένιο | Τόμος III |
| Δισ(2-αιθυλ)-εξυλφθαλεστέρας | Τόμος II |
| Δισ(χλωρομεθυλ)αιθέρας | Τόμος I |
| Επιχλωρυδρίνη | Τόμος I |
| Εξαμεθυλοφωσφορικό τριαμίδιο | Τόμος I |
| Θειϊκό κάδμιο | Τόμος III |
| Θειϊκός διαιθυλεστέρας | Τόμος I |
| Θειϊκός διμεθυλεστέρας | Τόμος I |

| | |
|------------------------------------|-----------|
| Θειουρία | Τόμος Ι |
| Θειούχο κάδμιο | Τόμος ΙΙΙ |
| Θειούχο νικέλιο | Τόμος ΙΙ |
| 4,4' -Μεθυλενο-δισ(2-χλωροανιλίνη) | Τόμος Ι |
| Μεδυλοβρωμίδιο | Τόμος ΙΙΙ |
| Μεδυλιωδίδιο | Τόμος Ι |
| Mirex | Τόμος ΙΙΙ |
| Μονοξειδίο του νικελίου | Τόμος ΙΙ |
| 2-Ναφθυλαμίνη και τα άλατά της | Τόμος Ι |
| Νικέλιο (μεταλλικό) | Τόμος ΙΙ |
| 5-Νιτροακεναφθένιο | Τόμος Ι |
| 4-Νιτροδιφαινύλιο | Τόμος Ι |
| 2-Νιτροναφθαλένιο | Τόμος Ι |
| 2-Νιτροπροπάνιο | Τόμος Ι |
| N-Νιτρωδοδιμεδυλαμίνη | Τόμος Ι |
| Οξειδίο του νικελίου [ΙΙ] | Τόμος ΙΙ |
| Οξικός μόλυβδος | Τόμος ΙΙΙ |
| Πεντοξειδίο του αρσενικού | Τόμος ΙΙΙ |
| Πολυβινυλοχλωρίδιο | Τόμος ΙΙ |
| Προπανολίδη | Τόμος Ι |
| 1,3-Προπανοσουλτόνη | Τόμος Ι |
| Προπυλενιμίνη | Τόμος Ι |
| Στυρόλιο | Τόμος ΙΙ |
| Τετρακαρβονυλονικέλιο | Τόμος ΙΙ |
| Τετραχλωράνθρακας | Τόμος ΙΙ |
| Τετραχλωροαιθυλένιο | Τόμος ΙΙ |
| ο-Τολιδίνη | Τόμος Ι |
| Τριοξειδίο του αντιμονίου | Τόμος Ι |
| Τριοξειδίο του αρσενικού | Τόμος ΙΙΙ |
| Τριχλωροαιθυλένιο | Τόμος ΙΙ |
| 2,4,6-Τριχλωροφαινόλη | Τόμος ΙΙ |
| Υδραζίνη | Τόμος ΙΙΙ |
| Υδροξειδίο του νικελίου | Τόμος ΙΙ |
| Υποθειούχο νικέλιο | Τόμος ΙΙ |
| Φωσφορικός μόλυβδος | Τόμος ΙΙΙ |
| Χλωριούχο κάδμιο | Τόμος Ι |
| Χλωρομεδυλο-μεδυλαιθέρας | Τόμος Ι |
| Χλωροφόρμιο | Τόμος ΙΙ |
| Χρωμικό ασβέστιο | Τόμος Ι |
| Χρωμικό στρόντιο | Τόμος Ι |
| Χρωμικός γευδάργυρος | Τόμος Ι |