

**Zespół Ekspertów
ds. Czynników Chemicznych i Pyłowych
Międzyresortowej Komisji
ds. NDS i NDN**

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego¹

CHLOROETEN (chlorek winylu)
[75-01-4]

NDS	2,6 mg/m³
NDSch	nie ustalono
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono
Carc. 1A	substancja rakotwórcza kategorii 1A

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 24-26.10.2017 r.
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN:

¹ Opracowano na podstawie wyników IV etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2017-2019 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Narodowe Centrum Badań i Rozwoju. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

STRESZCZENIE

Chloroeten (chlorek winylu, VCM) w normalnych warunkach ciśnienia i temperatury występuje w postaci gazowej. Chloroeten łatwo skrapla się pod ciśnieniem i w tej postaci w temperaturze 40-70°C polimeryzuje tworząc w wyniku reakcji egzotermicznej polichlorek winylu (PVC). Jest związkiem wielkotonażowym. Jego roczna światowa produkcja przekracza 40 mln t/rok. Około 98% całej produkcji chloroetenu jest wykorzystywana do wytwarzania polichloroku winylu (PVC) i kopolimerów. Pozostałą część produkcji chloroetenu wykorzystuje się do syntezy 1,1,1-trichloroetanu (metylochloroformu).

Narażenie na chloroeten występuje podczas syntezy i polimeryzacji oraz podczas plastyfikacji i przetwórstwa polimerów i kopolimerów. Przetwórstwo chloroetenu ma miejsce w wielu branżach, w tym przemyśle tworzyw sztucznych, obuwniczego, gumowego i farmaceutycznego.

W Polsce zawodowo narażonych na chloroeten w 2015 r. było 1301 osób (na podstawie informacji przesłanych do Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, ich Mieszaniny, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym, prowadzonego przez Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi). Przekroczenia wartości NDS chloroetenu (5 mg/m³) oraz NDSch (30 mg/m³), na podstawie danych GIS, dotyczyły przedsiębiorstw opisanych dwoma numerami PKD: 33.12.Z – naprawa i konserwacja maszyn i 2016Z – produkcja tworzyw sztucznych w formach podstawowych. W 2016 r. nie zanotowano przekroczeń wartości NDS chloroetenu na stanowiskach pracy w zakładach objętych nadzorem PIS (GIS 2016). Na uwagę zasługuje fakt, że odnotowano przekroczenia wartości NDSch, która w Polsce została ustalona na znacznie większym poziomie niż w większości państw. W latach 2012 ÷ 2016 zgłoszono tylko jeden przypadek choroby zawodowej spowodowanej narażeniem na chloroeten do Centralnego Rejestru Chorób Zawodowych prowadzonego przez Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi. Było to alergiczne zapalenie skóry, przy czym jako zakład pracy w którym powstała choroba wymieniono „działalność szpitalną”.

Narażenie ludzi na chloroeten może nastąpić inhalacyjnie, z wodą do picia oraz żywnością. Główną drogą narażenia zawodowego jest narażenie inhalacyjne. Wchłanianie chloroetenu przez drogi oddechowe jest bardzo szybkie. Po przerwaniu narażenia, poziom chloroetenu we krwi gwałtownie spada. Deponowanie chloroetenu w organizmie jest ograniczone wskutek jego szybkiego metabolizmu i wydalania. Najwięcej wchłoniętego chloroetenu gromadzi się w wątrobie, gdzie zachodzi jego biotransformacja. Produkty pośrednie metabolizmu chloroetenu, tlenek chloroetyleny i aldehyd chlorooctowy są najbardziej reaktywnymi metabolitami tego związku. Proces ich detoksykacji zachodzi w wątrobie i polega na ich sprzęganiu z glutationem. W wyniku dalszych przemian metabolitów pośrednich z glutationem powstają metabolity wydalone głównie z moczem. W małych stężeniach jest to główna droga wydalania. Wraz ze wzrostem stężenia ekspozycyjnego rośnie ilość chloroetenu wydalana przez płuca w postaci niezmienionej.

Chloroeten wykazuje bardzo małą toksyczność ostrą. U ludzi w wyniku ostrego narażenia inhalacyjnego obserwowano głównie zaburzenia neurologiczne i psychiatryczne. Narażenie ochotników na stężenia kilkudziesięciu tysięcy mg/m³ przez 5 min. wywoływało jedynie skutek narkotyczny (oszołomienie, zaburzenia widzenia, utrata przytomności), przy czym jednorazowe narażenie nie pozostawiało trwałych następstw w stanie zdrowia. U zwierząt w narażeniu ostrym na stężenia rzędu kilkudziesięciu-kilkuset tysięcy mg/m³ obserwowano również działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy. Badaniami histopatologicznymi ujawniono uszkodzenia wątroby, płuc, nerek, serca oraz zaburzenia krzepliwości krwi.

U pracowników przewlekłe narażonych na duże stężenia chloroetenu stwierdzono objawy chorobowe zwane zespołem lub chorobą chlorku winylu, na którą składają się m.in. objawy zespołu Raynauda (ból, drętwienie i mrowienie w kończynach górnych i dolnych, uczucie zimna w kończynach), zmiany twardzinopodobne skóry (pseudosklerodermia), akroosteoliza, alergiczne zapalenie skóry, polineuropatie obwodowe, zaburzenia neurologiczne, jak również skutki hepatotoksyczne. W badaniach na zwierzętach doświadczalnych w warunkach przewlekłej ekspozycji inhalacyjnej najlepiej udokumentowane jest działanie hepatotoksyczne związku, które zostało stwierdzone już w stosunkowo małym stężeniu (26 mg/m³/10 ppm). Istnieją dowody działania chloroetenu na układ naczyniowy i układ oddechowy. Działanie związku na kości, nerki, śledzionę, krew i skórę zwierząt jest słabiej udokumentowane.

Chloroeten posiada właściwości mutagenne/genotoksyczne, co stwierdzono zarówno w testach in vitro, bez jak i z aktywacją metaboliczną frakcją S9, oraz w testach in vivo. W testach in vitro wobec badanych szczepów bakterii aktywność chloroetenu była znacznie silniejsza z udziałem egzogenego układu metabolizującego. W badaniach epidemiologicznych u pracowników narażonych na chloroeten wykazano zwiększoną częstość aberracji chromosomowych, wymian chromatyd siostrzanych, występowania mikrojąder i uszkodzenia DNA w limfocytach krwi obwodowej. Największą

częstość skutków genotoksycznych obserwowano wśród operatorów reaktorów polimeryzacyjnych ulegających okresowemu narażeniu na bardzo duże stężenia chloroetenu.

Chloroeten został sklasyfikowany jako kancerogen przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem, IARC (grupa 1) i Unię Europejską (kategoria 1A). Uznano, że istnieją wystarczające dowody działania rakotwórczego chloroetenu u ludzi oraz wystarczające dowody działania rakotwórczego u zwierząt doświadczalnych. Działanie rakotwórcze chloroetenu ma podłoże genotoksyczne i wynika z powstawania reaktywnych metabolitów, głównie tlenku chloroetyleny i aldehydu chlorooctowego, które reagując z DNA działają mutagennie na komórki somatyczne, głównie komórki śródbłónka i w ten sposób odgrywają znaczącą rolę w etiologii naczyniakomięsaka – nowotworu złośliwego pochodzenia śródbłonkowego oraz innych nowotworów zarówno niezłośliwych, jak i złośliwych.

W badaniach epidemiologicznych wykazano istotny związek przyczynowo-skutkowy między narażeniem na chloroeten a zapadalnością na nowotwory wątroby: naczyniakomięsaka – ASL (*angiosarcoma of the liver*) i raka wątrobowokomórkowego – HCC (*hepatocellular carcinoma*). Badania epidemiologiczne wykazały korelację między liczbą zgonów z powodu nowotworów wątroby a czasem trwania i wielkością narażenia oraz długością okresu latencji, który w przypadku ASL wynosi od 10 do > 30 lat. Działanie rakotwórcze chloroetenu na: płuca, mózg, układ limfatyczny i krwionośny, skórę i układ pokarmowy (nowotwory inne niż nowotwory wątroby) jest słabiej udokumentowane i niejednoznaczne.

Rakotwórczość chloroetenu została potwierdzona w badaniach na zwierzętach, u których oprócz ASL i naczyniakomięsaków innych narządów stwierdzono: nerczaki niedojrzałe, nerwiaki niedojrzałe mózgu, gruczolaki i gruczolakoraki płuc, raki gruczołu Zymbala, sutka, skóry oraz szereg innych rzadszych postaci nowotworów o różnym umiejscowieniu. Indukcja naczyniakomięsaka (ASL) w badaniach na zwierzętach zależała od czasu trwania i wielkości narażenia na chloroeten. W badaniach na szczurach stwierdzono prostoliniową zależność skutku nowotworowego od wielkości narażenia w zakresie stężeń $26 \div 650 \text{ mg/m}^3 / 10 \div 250 \text{ ppm}$.

Istnieją doniesienia o działaniu związku na funkcje rozrodcze kobiet i mężczyzn oraz wadach wrodzonych ich potomstwa. Istniejące dane są obarczone błędami metodycznymi i nie stanowią jednoznacznych dowodów na działanie teratogenne i wpływ chloroetenu na rozrodczość u osób zawodowo narażonych na ten związek. W badaniach na zwierzętach chloroeten wpływał na funkcje rozrodcze i rozwój prenatalny szczurów przy dużych stężeniach ($\text{NOAEL} = 2860 \text{ mg/m}^3 / 1100 \text{ ppm}$).

Dostępne dane wskazują, że narządem docelowym działania toksycznego chloroetenu w narażeniu przewlekłym jest wątroba, a skutkiem krytycznym rozwój nowotworów wątroby. W badaniach epidemiologicznych najlepiej udokumentowany jest wpływ zawodowego skumulowanego narażenia (CED, *cumulative exposure dose*) na rozwój naczyniakomięsaka wątroby (ASL). Komitet Naukowy SCOEL w oparciu o dostępną ilościową ocenę ryzyka ASL opartą na wynikach badań epidemiologicznych i badań na zwierzętach przeprowadzoną przy użyciu modeli PBPK oszacował ryzyko wystąpienia ASL na poziomie $3 \cdot 10^{-4}$ w wyniku 40-letniego narażenia zawodowego na chloroeten w stężeniu $2,6 \text{ mg/m}^3 / 1 \text{ ppm}$. Uwzględniając powyższe wyliczenia, jak i akceptowany poziom ryzyka zawodowego dla czynników rakotwórczych zawarty w granicach od 10^{-4} do 10^{-3} , zaproponowano wartość NDS chloroetenu na poziomie $2,6 \text{ mg/m}^3 / 1 \text{ ppm}$. Oznacza to możliwość przyrostu liczby przypadków wystąpienia 3 nowotworów wątroby (ASL) na 10000 osób. Nie ma podstaw merytorycznych do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) i dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB). Proponuje się oznakować związek jako „Carc. 1A” - substancja rakotwórcza kategorii 1A.

Proponowana wartość jest zgodna z wartością przyjętą przez ACGIH i w Kanadzie oraz proponowaną przez SCOEL wartością wiążącą dla tego związku, jak również wartością wiążącą umieszczoną w dyrektywie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/2398 z dnia 12 grudnia 2017 r. zmieniającą dyrektywę 2004/37/WE w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów podczas pracy.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI

Ogólna charakterystyka substancji

Wzór sumaryczny:	C ₂ H ₃ Cl
Wzór strukturalny:	CH ₂ =CHCl
Masa cząsteczkowa:	62,50
Numer w rejestrze CAS*:	75-01-4
Nazwa chemiczna wg CAS:	chloroethylene
Nazwa wg IUPAC:	chloroethene
Numer w rejestrze RTECS:	KU9625000
Numer w rejestrze WE**:	200-831-0
Numer indeksowy:	602-023-00-7
Numer w rejestrze UN:	1086 (stabilizowany)
Synonimy polskie:	chlorek winylu, monomer chlorku winylu, VCM, chloroetylen, monochloroetylen
Synonimy angielskie:	<i>vinyl chloride, vinyl chloride monomer, chloroethylene, chloroethene, VCM, VC</i>

Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie zgodnie z tabelą 3.1. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz.Urz. WE L 353 z dnia 31 grudnia 2008 r., 1-1355 ze zm.) przedstawiono w tabeli 1 i na rysunku 1.

Tabela 1.
Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie chloroetenu (rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2002)

Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
Press. Gas Flam. Gas 1 Carc. 1A	H220 H350	GHS02 GHS08 Dgr	H220 H350	-	Note D Note U

Objaśnienia:

- Press. Gas – Gaz pod ciśnieniem
- H220 Skrajnie łatwopalny gaz
- Flam. Gas 1 – Gazy łatwopalne, kategoria zagrożenia 1
- Carc. 1A - Rakotwórczość, kategoria zagrożenia 1A
- H350 - Może powodować raka.
- Note D: dotyczy substancji ulegających spontanicznie polimeryzacji lub rozkładowi, które są wprowadzane do obrotu w postaci stabilizowanej. Jest to forma, w której substancja pojawia się w wykazie. W przypadku, gdy substancje takie wprowadzane są do obrotu w postaci niestabilizowanej, osoba wprowadzająca substancję do obrotu umieszcza na oznakowaniu, po nazwie substancji, wyraz „niestabilizowany”.
- Nota U: Przy wprowadzaniu na rynek, gazy muszą zostać zaklasyfikowane jako "gazy pod ciśnieniem", w jednej z grup gazów sprężonych, gazów skroplonych, schłodzonych gazów skroplonych lub gazów

rozpuszczonych. Grupa zależy od stanu fizycznego, w jakim gaz występuje, a w związku z tym musi być określana z osobna dla każdego z przypadków.



GHS02



GHS08

Rys. 1. Kod hasła ostrzegawczego „Dgr” - „niebezpieczeństwo”. Piktogramy określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

Właściwości fizykochemiczne (ICSC 2000; ACGIH 2001; ATSDR 2006; AEGL 2012, IARC 2012)

Postać:	gaz
Barwa:	bezbarwny
Zapach:	słodkawy
Próg wyczuwalności zapachu:	w powietrzu: 7800 mg/m ³ / 3000 ppm
Temperatura topnienia:	-153,8°C
Temperatura wrzenia:	-13,4°C
Prężność gazu:	337 kPa w temp. 20°C; 355 kPa w temp. 25°C
Gęstość:	8 g/l (15°C)
Gęstość względna:	0,9 (woda=1)
Temperatura zapłonu:	-78°C
Temperatura samozapłonu:	472°C
Granice stężeń wybuchowych,% obj. w powietrzu:	3,6 ÷ 33
Rozpuszczalność:	słaba - w wodzie (1100 ÷ 2763 mg/l); dobra - w większości rozpuszczalników organicznych
Współczynnik podziału n-oktanol/woda (log):	0,6
Współczynniki przeliczeniowe (w temp. 20 °C, ciśn. 101,3 kPa):	1 ppm ≈ 2,60 mg/m ³ ² 1 mg/m ³ ≈ 0,38 ppm

Chloroeten należy do rodziny halogenowych pochodnych etylenowych. W normalnych warunkach ciśnienia i temperatury chloroeten jest gazem 2,5-razy cięższym od powietrza, bezbarwnym, o słabym, słodkawym zapachu, skrajnie łatwopalnym. Łatwo skrapla się pod ciśnieniem. Z powietrzem tworzy mieszaniny łatwopalne i wybuchowe. Pod wpływem wysokich temperatur rozkłada się z wytworzeniem toksycznych i żrących dymów, w tym chlorowodoru i fosgenu. Przechowywany jest w postaci cieczy w pojemnikach pod ciśnieniem. Kontakt z ciekłym chloroetenem powoduje odmrożenia. Zbiorniki narażone na działanie ognia lub wysokiej temperatury mogą eksplodować. Substancja łatwo polimeryzuje w wyniku ogrzewania, pod wpływem powietrza, światła, w kontakcie z silnymi utleniaczami i metalami (np. miedzią i aluminium), powodując zagrożenie pożarowe/wybuchowe. Działa niszcząco na żelazo i stal w obecności wilgoci. Substancja może stanowić zagrożenie dla środowiska. Ponieważ próg wyczuwalności zapachu wielokrotnie przekracza wartość

² W całym tekście stężenia chloroetenu podawane przez autorów w ppm przeliczono na mg/m³, przyjmując, że 1 ppm odpowiada 2,60 mg/m³.

NDS, zapach substancji nie stanowi adekwatnego ostrzeżenia dla pracowników o panującym zagrożeniu (ICSC 2000).

Produkcja, zastosowanie, narażenie zawodowe

Produkcja

Chloroeten nie występuje naturalnie w przyrodzie, otrzymywany jest wyłącznie syntetycznie. W przemyśle stosuje się trzy zasadnicze metody syntezy chloroetenu:

1. chlorowodorowanie acetyleny;
2. tzw. zbilansowane chlorowanie mieszaniny etylenu i acetyleny;
3. zbilansowane chlorowanie i oksychlorowanie etylenu (Żłobińska 2006).

Światowa produkcja chloroetenu szacowana jest na 40 mln/t/rok. Według istniejących prognoz, globalna produkcja chloroetenu do 2020 r. będzie wzrastała o 2,7% rocznie (Franco 2010). W 2007 r. w krajach UE i w Norwegii wyprodukowano 7,2 mln t chloroetenu w 30 ÷ 40 fabrykach zlokalizowanych w 13 państwach członkowskich (Belgia, Republika Czeska, Niemcy, Hiszpania, Francja, Włochy, Węgry, Holandia, Polska, Rumunia, Słowacja, Szwecja i Wielka Brytania). W sumie, w UE znajduje się około 500 zakładów produkujących lub polimeryzujących chloroeten. Brak zamienników dla chloroetenu (KE 2016).

W Polsce do 1982 r. chloroeten produkowano wyłącznie metodą pierwszą. Po uruchomieniu „Kompleksu PCW” w Zakładach ANWIL S.A. we Włocławku spółka z Grupy ORLEN (dawniej Zakłady Azotowe), chloroeten wytwarza się w tych zakładach metodą trzecią do 300 tys. t rocznie i przerabia się go w całości na polichlorek winylu (Żłobińska 2006). W styczniu 2017 r. przedsiębiorstwo ANWIL wyprodukowało 6-milionową tonę chloroetenu.

Zastosowanie (AEGL 2012)

Chloroeten jest stosowany głównie do produkcji polichloru winylu (PVC) i kopolimerów winylowych, które z kolei są stosowane do produkcji tworzyw sztucznych, które dalej są wykorzystywane do produkcji: materiałów budowlanych i konstrukcyjnych, profili okiennych i drzwiowych, rur, wykładzin podłogowych, tapet, sidingu, zadaszeń, izolacji przewodów i kabli, materiałów opakowaniowych, urządzeń elektrycznych, medycznych, sztucznej skóry, taśm transporterowych, folii, artykułów gospodarstwa domowego, zabawek, części samochodowych i wielu innych.

Ok. 10000 t chloroetenu rocznie wykorzystuje się do produkcji 1,1,1-trichloroetanu i innych chlorowanych rozpuszczalników.

Narażenie zawodowe

Szybki rozwój przemysłu tworzyw sztucznych w ostatnich dziesięcioleciach spowodował potencjalne zwiększenie zagrożeń zdrowotnych wynikających z narażenia na chloroeten, głównie podczas syntezy i polimeryzacji oraz podczas plastyfikacji i przetwórstwa polimerów i kopolimerów (najczęściej w warunkach wysokiej temperatury), m.in. w przemyśle tworzyw sztucznych, obuwniczym, gumiarским, farmaceutycznym, samochodowym, wyrobów tekstylnych i innych branżach (np. metalowym) (Gromiec, Dobecki 1989).

Na największe stężenia są narażeni pracownicy zatrudnieni przy ręcznym usuwaniu zanieczyszczeń z reaktorów (autoklawów) polimeryzacyjnych. Obecnie zmniejsza się ryzyko narażenia m.in. przez wprowadzanie programów komputerowych

sterowania procesem polimeryzacji. W Zakładach Chemicznych w Oświęcimiu wprowadzono zmiany w procesie produkcji polichlorku winylu. Usprawniono sterowanie procesem produkcji PVC metodą emulsyjną. Spowodowało to zmniejszenie emisji toksycznego i wybuchowego chloroetenu. Również usprawniono proces blokowej polimeryzacji chloroetenu, stosując kaskadowy układ odgazowania z międzystopniowym podgrzewaniem lateksu z parą wodną, co pozwoliło też zmniejszyć emisję zanieczyszczeń niespolimeryzowanego chloroetenu do około 90% (Jakubiak 2006).

Zagrożenia zdrowotne występują nadal podczas awarii związanych przede wszystkim z operacjami ładowania materiałów do reaktorów polimeryzacyjnych, przeciekami z przeeksplotowanych urządzeń produkcyjnych, podczas demonomeryzacji oraz z bezciśnieniowych otwartych zbiorników pośrednich (Obłój-Muzaj i in. 1996). Zagrożenie może również dotyczyć pracowników zatrudnionych w salonach samochodowych. Źródłem obecności chloroetenu w powietrzu są części wyposażenia wykonane z PVC (tapicerka, tablica rozdzielcza, wykładzina podłogowa) (ATSDR 2006).

Szacuje się, że w UE około 15000 pracowników zakładów chlorku winylu i PVC zatrudnionych głównie przy syntezie i polimeryzacji oraz plastyfikacji i przetwórstwie polimerów narażonych jest na wysokie poziomy ekspozycji. Ekspozycja poza tymi sektorami jest ograniczona i dotyczy około 5000 pracowników zatrudnionych min. przy produkcji wyrobów z kauczuku i tworzyw sztucznych oraz w transporcie wodnym i w sektorze badawczo-rozwojowym (KE 2016).

Informacje o liczbie zakładów pracy, które zgłosiły prace w kontakcie z chloroetenem oraz osób zawodowo narażonych na chloroeten w Polsce w latach 2005 ÷ 2015 na podstawie informacji przesłanych do Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, ich Mieszaniny, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym, prowadzonego przez Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi (CRD 2017), zestawiono w tabeli 2.

Tabela 2.

Narażenie zawodowe na chloroeten w Polsce w latach 2005 ÷ 2015 na podstawie danych z Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje, Mieszaniny, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym (CRD 2017)

Rok	Liczba województw	Liczba zakładów	Liczba mężczyzn	Liczba kobiet razem	Liczba kobiet < 45 lat	Liczba osób razem
2005	12	77	1291	330	bd	1621
2006	13	80	1489	431	bd	1920
2007	14	99	1602	421	bd	2023
2008	14	88	1937	509	bd	2446
2009	14	81	1650	618	bd	2268
2010	15	73	1193	319	bd	1512
2011	15	67	1386	318	bd	1704
2012	14	62	943	287	166	1230
2013	14	63	1153	374	244	1527
2014	15	64	1234	427	272	1661
2015	14	63	953	348	208	1301

Objaśnienia:

bd – brak danych

Dane dotyczące liczby narażonych osób powyżej obecnie obowiązującej wartości NDS chloroetenu, tj. 5 mg/m³, jak również powyżej proponowanej wartości NDS (2,6 mg/m³) w 2015 i 2016 r. zgodnie z danymi Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na

Substancje Chemiczne, ich Mieszaniny, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3.

Liczba osób narażonych na chloroeten powyżej obowiązującej i proponowanej wartości NDS w Polsce w latach 2015 i 2016 zgodnie z danymi CRD (2017)

Rok	> 5 mg/m ³	> 2,6 mg/m ³
2016	23 osoby	23 + 44 = 67 osób
2015	26 osób	26 + 37 = 63 osoby

Dane o narażeniu na chloroeten uzyskane z ogólnopolskiej bazy danych prowadzonej przez Wojewódzką Stację Sanitarно-Epidemiologiczną w Bydgoszczy oraz od Głównego Inspektoratu Sanitarnego (GIS) w 2015 i 2016 zestawiono w tabeli 4.

Tabela 4.

Zestawienie zbiorcze danych dotyczących liczby pracowników zatrudnionych w Polsce w różnych warunkach narażenia na chloroeten w 2015 i 2016 r. zgodnie z danymi GIS (2016)

PKD	2015 r.				2016 r.			
	Liczba pracowników zatrudnionych w warunkach				Liczba pracowników zatrudnionych w warunkach			
	> 0,1 NDS -0,5 NDS	> 0,5 NDS – NDS	> NDS	> NDSch	> 0,1 NDS -0,5 NDS	> 0,5 NDS – NDS	> NDS	> NDSch
13 – produkcja wyrobów tekstylnych	-	-	-	-	2	-	-	-
29 – produkcja pojazdów samochodowych, przyczep i naczep, z wyłączeniem motocykli	-	-	-	-	2	-	-	-
25 – produkcja metalowych wyrobów gotowych, z wyłączeniem maszyn i urządzeń	1	-	-	-	8	-	-	-
22 - produkcja wyrobów z gumy / tworzyw sztucznych	2	-	-		25 / 10	-	-	-
33.12.Z – naprawa i konserwacja maszyn	43	15	8	20	30	-	8	16
2016Z – produkcja tworzyw sztucznych w formach podstawowych	99	15	15	15	78	16	38	15
14.12.Z – produkcja odzieży roboczej	-	-	-		2	-	-	-
20.59.Z – produkcja pozostałych wyrobów chemicznych, gdziekolwiek nie sklasyfikowana	-	-	-	-	3	-	-	-
13.30.Z – wykończanie wyrobów włókienniczych	2	-	-	-	2	-	-	-
Ogółem:	147	30	23	35	162	16	46	31

Objaśnienia:

PKD - Polska Klasyfikacja Działalności Zakładu Pracy

Przekroczenia wartości NDS chloroetenu (5 mg/m³) oraz NDSch (30 mg/m³) dotyczyły przedsiębiorstw opisanych dwoma numerami PKD: 33.12.Z – naprawa i konserwacja maszyn i 2016Z – produkcja tworzyw sztucznych w formach

podstawowych (GIS 2016). Na uwagę zasługuje fakt, że odnotowano przekroczenia wartości NDSch, która w Polsce została ustalona na znacznie większym poziomie niż w większości państw (patrz tabela 15).

W latach 2012 ÷ 2016 zgłoszono tylko jeden przypadek choroby zawodowej spowodowanej narażeniem na chloroeten do Centralnego Rejestru Chorób Zawodowych prowadzonego przez Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi. Było to alergiczne zapalenie skóry, przy czym jako zakład pracy w którym powstała choroba wymieniono „działalność szpitalną” (Dane CRChZ 2017).

Narażenie pozazawodowe

Do najważniejszych pozazawodowych źródeł narażenia należy emisja chloroetenu z zakładów produkcyjnych i przetwórczych chlorek winylu/PVC, a także emisja ze ścieków i odpadów przemysłowych w wyniku degradacji rozpuszczalników chloroetylenowych (trichloroetylen, tetrachloroetylen) (Kielhorn i in. 2000; ATSDR 2006).

Oszacowano, że w Niemczech, gdzie według danych z 1987 r. produkuje się około 1,5 mln t chloroetenu rocznie, 330 t jest uwalniane do atmosfery, z czego 9% pochodzi z produkcji monomeru, a 91% z produkcji PVC. Ze ściekami do środowiska przedostaje się 25 ÷ 30 t rocznie, z czego 7% podczas syntezy monomeru, a 93% w trakcie produkcji PVC. Chloroeten nie kumuluje się w wodzie, w wyniku gwałtownego parowania przedostaje się do atmosfery. Rozkład abiotyczny w atmosferze w wyniku reakcji fotochemiczno-oksydacyjnych uważany jest za główną drogę degradacji chloroetenu, z okresem półtrwania 2,2 ÷ 2,7 dnia (BUA 1992).

Na podstawie danych o wielkości emisji ze znanych źródeł emisji chloroetenu, oceniono, że poziom tego związku w Europie Zachodniej wynosi 0,0001 ÷ 0,0005 mg/m³, a średnie stężenie chloroetenu wokół dobrze kontrolowanych źródeł emisji oceniono na 0,01 mg/m³ w promieniu 1 km i na 0,001 ÷ 0,01 mg/m³ w promieniu 1 ÷ 5 km (WHO 1999). Podwyższony poziom chloroetenu w powietrzu (0,005 ÷ 0,008 mg/m³) stwierdzono także w pobliżu miejsc składowania odpadów przemysłowych, zawierających chloroeten (ATSDR 2006). Badania przeprowadzone w USA ujawniły obecność chloroetenu w wodzie pitnej i powierzchniowej w stanie New York (odpowiednio 50 mg/m³ i 10 mg/m³). Źródłem obecności chloroetenu w wodzie lub w powietrzu wokół wysypisk może być m.in. rozkład tetrachloroetanu i trichloroetanu (chloroeten jest produktem pośrednim rozkładu tych związków). Według danych EPA 0,9% populacji USA jest narażone na chloroeten zawarty w wodzie pitnej w stężeniu ≥ 1,0 mg/m³, a 0,3% populacji na chloroeten w stężeniu ≥ 5 mg/m³ (ATSDR 2006; BUA 1992). Dodatkowym źródłem zanieczyszczenia wody może być jej przepływ przez system rur z PVC. Największe odnotowane stężenie chloroetenu w wodzie pitnej w Niemczech wynosiło 1,7 mg/m³. W jednym z badań w USA stwierdzono, że zawartość chloroetenu w wodzie przepływającej przez nowo zainstalowane rury z PVC była większa (1,4 mg/m³) niż w wodzie przepływającej przez 9-letnie rury (0,03 ÷ 0,06 mg/m³) (ATSDR 2006).

W przeszłości potencjalnym źródłem narażenia pozazawodowego było zanieczyszczenie żywności monomerem migrującym z opakowań z PVC. Badania przeprowadzone w latach 70-tych wykazały obecność chloroetenu w alkoholu, occie i oleju przechowywanych w opakowaniach z PVC. Obecnie w wyniku rygorystycznego zaostrożenia wymagań dotyczących dopuszczalnych stężeń chloroetenu w polimerze, problem ten został zażegnany (Błędzki, Nowaczek 1995; ATSDR 2006).

Chloroeten występuje w dymie papierosowym ($1,3 \div 16,0$ ng/papieros). Nałogowi palacze podczas palenia pobierają dodatkowo 0,0005 mg chloroetenu w ciągu dnia (WHO 1999).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

W narażeniu ostrym poniżej 2600 mg/m^3 chloroeten nie wywiera wyraźnie odczuwalnego działania. Narażenie na stężenia ($31200 \div 52000 \text{ mg/m}^3$) / $12000 \div 20000 \text{ ppm}$) przez 5 min. wywołuje słabe skutki anestetyczne, w tym zawroty i bóle głowy, mdłości (Lester i in. 1963), a w stężeniach $175000 \div 250000 \text{ mg/m}^3$ wywołuje narkozę wymaganą w czasie operacji chirurgicznych. Ekspozycja na bardzo duże stężenia (500000 mg/m^3) może skutkować nagłym zgonem (OECD 2001).

W tabeli 5. zestawiono skutki ostrego narażenia inhalacyjnego na chloroeten obserwowane w badaniach na ochotnikach.

Tabela 5.

Skutki ostrego narażenia inhalacyjnego ochotników na chloroeten (ATSDR 2006, OECD 2001)

Stężenie w mg/m^3 / ppm	Czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmienictwo
163000 / 65000	3 min.	zawroty głowy, dezorientacja i uczucie pieczenia stóp; większość objawów mijała szybko po zakończeniu narażenia, ale pozostawał ból głowy	Patty i in. 1930
65000 / 25000	5 min.	zawroty głowy, dezorientacja w odniesieniu do przestrzeni i wielkości, uczucie pieczenia w stopach, uporczywy ból głowy	Patty i in. 1930
52000 / 20000	5 min.	6/6 - zawroty głowy, nudności, zaburzenia wzrokowe i słuchowe, 1/6 - uporczywy ból głowy	Lester i in. 1963
41600 / 16000	5 min.	5/6 - zawroty głowy, uczucie pustki w głowie, nudności	Lester i in. 1963
31200 / 12000	5 min.	zaburzenia wzrokowe i słuchowe; 1/6 - brak skutków u jednego ochotnika, 1/6 - zataczanie się, 1/6 - lekkie zawroty głowy	Lester i in. 1963
< 20800 / < 8000	5 min.	stężenie było dobrze tolerowane, nie zaobserwowano żadnych skutków narażenia	OECD 2001

Związek w narażeniu ostrym oprócz wpływu ma ośrodkowy układ nerwowy może skutkować podrażnieniem błon śluzowych dróg oddechowych i oczu, zapaleniem płuc. Bezpośredni kontakt z ciekłym chloroetenem lub wyciekającym gazem może spowodować odmrożenia ciała (Easter, Von Burg 1994). Niedawne doniesienie o zatruciu 93 pracowników służb ratowniczych biorących udział w akcji ratowniczej po wykolejeniu cystern pociągu wypełnionych chloroetenem w New Jersey (wielkość narażenia nieznana) wskazują, że najczęstszymi objawami zatrucia były bóle głowy (26%) oraz objawy dotyczące górnych (26%) i dolnych dróg oddechowych (22%). Wśród innych zgłaszanych objawów wymieniono: kaszel, objawy neurologiczne, nudności i wymioty, przekrwienia błony śluzowej oskrzeli, wzmożone wydzielanie śluzu, ból i pieczenie oczu, podrażnienie, ból i pieczenie skóry oraz biegunkę (Brinker i in. 2015).

Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła

Zawodowe długotrwałe narażenie na duże stężenia chloroetenu (2600 mg/m^3 / 1000 ppm) powoduje wystąpienie specyficznego zespołu patologicznego zwanego

"chorobą chlorkowinyłową", na którą składa się: objawy zespołu Raynauda, w tym drętwienie i mrowienie palców rąk, zmiany twardzinopodobne skóry (zmiany skórne typu sklerodermii, pseudosklerodermia), akroosteoliza paliczków paznokciowych, skutki hepatotoksyczne. Zmiany naczyniowe objawiają się zaburzeniami prawidłowego przepływu krwi przez tkanki w odsiebnych odcinkach kończyn (tabela 6).

Tabela 6.
Skutki przewlekłego narażenia zawodowego na chloroeten

Liczba badanych	Czas narażenia w latach	Stężenie chloroetenu w mg/m ³	Skutek toksyczny	Piśmienictwo
13	1 ÷ 13 (średnio 5,1)	2,6 ÷ 54,0 / 1 ÷ 20	zaburzenia czynnościowe wątroby, wzrost aktywności transaminazy glutaminowo-pirogronowej, hepatomegalia (u 4 osób), hepatosplenomegalia (u 4 osób), splenomegalia (u 2 osób), stłuszczenie wątroby (u 9 osób), nudności, zawroty głowy, spadek ciężaru ciała, utrata apetytu	Ho i in. 1991
155 mężczyzn 45 kobiet	1 ÷ 25 (średnio 14)	brak danych	niedowłady (u 54 osób), objawy piramidowe (u 52 osób), objawy mózdkowe (u 38 osób), neuropatia nerwu trójdzielnego (u 24 osób), objawy pozapiramidowe (u 3 osób), piramidowe i mózdkowe (u 12 osób), nerwu trójdzielnego i piramidowe (u 7 osób), nerwu trójdzielnego i mózdkowe (u 5 osób), bóle głowy (u 48%), nerwowość (u 26%), osłabienie (u 16%), utrata pamięci (u 14%), zaburzenia snu, zmiany twardzinopodobne skóry u 10 osób, w tym u 6 z nich stwierdzono zaburzenia neurologiczne, zaburzeniom neurologicznym towarzyszyła akroparestezja, objawy zespołu Raynauda, stany euforii i stany narkotyczne (u 62% osób z zaburzeniami neurologicznymi i u 24% osób bez zaburzeń neurologicznych)	Langauer-Lewowicka i in. 1983
330	1 ÷ 10	brak danych	objawy zespołu Raynauda (u ok. 15%), akroosteoliza (u ok. 2%), zmiany twardzinopodobne skóry (u ok. 1%)	Głuszc 1982
114	1 ÷ 28 (średnio 7,5 ± 4)	brak danych	zaburzenia ze strony układu nerwowego, głównie pod postacią zespołu obwodowo-vegetatywnego, zwykle z towarzyszącymi objawami zespołu Raynauda; zmiany obwodowe przejawiały się głównie upośledzeniem czucia powierzchniowego w odsiebnych odcinkach kończyn; zespół tych objawów stał się podstawą do rozpoznania u 52 (45,6%) badanych przewlekłego zatrucia chloroetenem; patologiczny zapis EEG stwierdzono u 75 (65,8%) badanych; jako charakterystyczne uznano częste występowanie zapisów niskonapięciowych; zaproponowano wykorzystanie zapisów EEG we wczesnej diagnostyce zatrucia chloroetenem	Sińczuk-Walczak, Głuszc 1982
93	brak danych	brak danych	przeprowadzono badania angiograficzne rąk 19 pracowników, u których wystąpiły objawy zespołu Raynauda, bóle i inne zmiany patologiczne; badania ujawniły zmiany patologiczne naczyń rąk i palców o różnej ostrości: zamknięcie światła naczyń (u 17), zwężenie światła naczyń (u 9), nitkowaty wygląd tętnic palców (u 6) z rozwojem krążenia obocznego, wydłużenie i wężykowaty przebieg tętnic palców (u 14 pacjentów)	Koischwitz i in. 1980

Liczba badanych	Czas narażenia w latach	Stężenie chloroetenu w mg/m ³	Skutek toksyczny	Piśmienictwo
48	brak danych	140 ÷ 1200 / 54 ÷ 462	podrażnienie dróg oddechowych, zapalenie wątroby, podwyższony poziom hemoglobiny (u 23 osób)	IARC 1979
70	0,5 ÷ 21 (średnio 7,7)	brak danych	objawy zespołu Raynauda (u 8,6%), akroosteoliza (u 8,6%), zmiany twardzinopodobne skóry (u 11,4%), hepatomegalia (u 57%), trombocytopenia; po ustaniu narażenia obserwowano cofanie się zmian skórnych i kostnych, trombocytopenia utrzymywała się nadal	Veltman i in. 1975
168	brak danych	brak danych	zaburzenia ze strony układu nerwowego, objawy zespołu Raynauda (u 6% w 1962 r. i u 2,9% w 1966 r.), hepatomegalia (u 30%), splenomegalia (u 6%), zmiany twardzinopodobne skóry (u 3,6%), zmiany naczyniowe u ponad połowy badanych, kilka przypadków anemii i leukopenii	Suciu i in. 1975
267 + 87 byłych pracowników	< 2 ÷ > 20	brak danych	objawy zespołu Raynauda (u 5,7%), zmiany twardzinopodobne skóry (u 6,4%), hepatomegalia (u 15%), splenomegalia (u 3,4%), kilka przypadków akroosteolizy	Lilis i in. 1975
13	1,75 ÷ 18	brak danych	zmiany twardzinopodobne skóry, histologicznie charakteryzujące się pogrubieniem włókien sprężystych (u 8 osób), opuszki palców dłoni przybierają kształt pałeczek dobosza (u 7 osób), zaburzenia w krążeniu krwi (u 11 osób), objawy zespołu Raynauda (u 4 osób), akroosteoliza (rozpływne zanikanie kości paliczek i paznokciowych dłoni) (u 6 osób), hepatomegalia (u 12 osób), zaburzenia czynnościowe wątroby (u 11 osób)	Lange i in. 1974

Objawy zespołu Raynauda

Występowanie objawów zespołu Raynauda obserwowano w bardziej zaawansowanych przypadkach, głównie u osób narażonych przewlekłe na duże stężenia chloroetenu np. u pracowników zatrudnionych przy czyszczeniu reaktorów polimeryzacyjnych. Pomimo, iż ta grupa pracowników stanowiła niewielki procent wszystkich narażonych na chloroeten, to liczba przypadków z objawami zespołu Raynauda w grupie badanej była istotnie większa niż w grupie referencyjnej (Laplanche i in. 1992; Ostlere i in. 1992; ATSDR 2006). Choroba na wczesnych etapach rozwoju charakteryzuje się nadwrażliwością na zimno, następnie występują parestezje, w tym mrowienie i drętwienie palców, ponadto osłabienie czucia dotyku w palcach, rozpiekający ból w palcach oraz towarzyszące im napadowe blednięcie, a następnie zsinienie skóry palców, a nawet całych dłoni i stóp. Zmiany naczyniowe znacznie rzadziej dotyczą odsłoniętych części skóry twarzy i klatki piersiowej (Głuszc 1982, ATSDR 2006). Badaniami angiograficznymi i anatomopatologicznymi wykazano pogrubienie ścian drobnych naczyń tętniczych skóry, zwężenie światła tętnic łuku dłoniowego i tętnic palców, zamknięcie światła tętnic, wężykowaty przebieg tętnic, nadmierne unaczynienie, zapalenie tętniczek, złogi "produktów" immunologicznych w śródbłonku naczyniowym i upośledzenie mikrokrążenia w naczyniach krwionośnych (Głuszc 1982; ATSDR 2006). Istnieją doniesienia świadczące o stopniowej remisji objawów zespołu Raynauda po przerwaniu ekspozycji na chloroeten (Freudiger i in. 1988). Fontana in. (2006) w oparciu o badania genetyczne na grupie osób zawodowo narażonych na chloroeten we Francji (58 osób z objawami i 247 osób bez objawów

zespołu Raynauda) uznali, że polimorfizm genetyczny S-transferaz glutationowych zaangażowanych w metabolizmie chloroetenu może predysponować do wystąpienia tych objawów, a zatem dotyczy tylko części narażonych osób.

Lopez i in. (2013) w badaniach 761 emerytowanych pracowników wykazali rezydualne zaburzenia w mikrokrażeniu krwi po średnio 15 latach od narażenia na chloroeten (okres zatrudnienia: średnio $29,8 \pm 1,9$ lat). Częstość występowania zmian kapilaroskopowych w grupie badanej była istotnie statystycznie większa w porównaniu z 35 osobową grupą referencyjną: powiększenie kapilar (19% vs. 0%, $p < 0,001$), dystrofia (28,6% vs. 0%, $p = 0,0012$) i zwiększona długość kapilar (33% vs. 0%, $p < 0,001$).

Zmiany kostne

Zmiany kostne obserwowano u niewielkiej części pracowników narażonych na chloroeten, głównie u czyszczących reaktory polimeryzacyjne (IARC 2008; Zocchetti i in. 2010). Akroosteoliza dotyczyła głównie paliczków paznokciowych dłoni, w nielicznych przypadkach także paliczków stóp, kości ramion, nóg, miednicy i żuchwy (ATSDR 2006). Opuszki palców dłoni miały kształt pałeczek dobosza, a płytki paznokciowe kształt szkiełka zegarowego z poprzecznym rowkowaniem (Głuszczyk 1982). W obrazie radiologicznym, w bardziej zaawansowanych przypadkach obserwowano resorpcję kości paliczków. Rozwój akroosteolizy był często poprzedzony objawami zespołu Raynauda (Freudiger i in. 1988; ATSDR 2006). Niektóre doniesienia świadczą o częściowej odwracalności powstałych zmian kostnych po przerwaniu narażenia, inne doniesienia nie potwierdzają tych obserwacji (ATSDR 2006).

Zmiany skórne

Zmiany skórne w zespole przewlekłego zatrucia chloroetenem najczęściej są ograniczone do skóry dłoni i nadgarstków oraz wewnętrznej powierzchni przedramion, niekiedy dotyczą twarzy, szyi i odsłoniętych części klatki piersiowej (dekoltu). Skóra jest twarda, zgrubiała, mało elastyczna, słabo przesuwalna względem podłoża, obrzmiała. W naskórku są obserwowane grudkowe płasko-wyniosłe lub zlewające się wykwity. Obraz histologiczny skóry ma wiele cech wspólnych z obrazem jednego ze stadiów sklerodermii, stąd obserwowane zmiany skóry nazwano zmianami typu sklerodermii lub zmianami twardzinopodobnymi skóry. Badaniami histologicznymi wykazano zcieńczenie i stwardnienie naskórka z zatarciem prawidłowej budowy, miejscową hyperkeratozę, zgrubienie skóry właściwej poprzez napężnienie i homogenizację pasm kolagenowych, otoczenie kolagenem przydatków skóry takich jak gruczoły i ciałka czuciowe, obrzęk w przestrzeniach pozakomórkowych oraz nacieki limfocytarne wokół naczyń i między pęczkami kolagenu (Głuszczyk 1982; Hamilton ... 2015). Analiza biochemiczna ujawniła szybsze tempo syntezy kolagenu w eksponowanych na chloroeten częściach skóry (Jayson i in. 1976). Zmiany skórne były prawie wyłącznie obserwowane u osób, u których stwierdzono objawy zespołu Raynauda. U pracowników zatrudnionych przy polimeryzacji chloroetenu obserwowano także: dermatozy alergiczne, zsinienie skóry palców, nadmierne rogowacenie skóry dłoni i stóp, wzmożoną potliwość dłoni i nieprawidłowy kształt paznokci tzn. wypukłe paznokcie z poprzecznym rowkowaniem (Głuszczyk 1982).

Zaburzenia czynnościowe wątroby

Zaburzenia czynnościowe wątroby są minimalne w pierwszych latach narażenia zawodowego. Uszkodzenia wątroby rozwijają się bardzo powoli i skrycie. Działanie

toksyczne chloroetenu na wątrobę zostało ujawnione dopiero w wyniku intensywnych badań nad toksycznością tego związku w latach 70-tych, w których stwierdzono zależność między przewlekłą ekspozycją na chloroeten a naczyniakomięsakiem wątroby (ASL, *angiosarcoma of the liver*) (Ho i in. 1991; Liss i in. 1985; Tamburro i in. 1984; ATSDR 2006).

Liczba przypadków zaburzeń wątroby i ich ostrość korelowała z czasem trwania (Gedigke i in. 1975; Lillis i in. 1975) i wielkością narażenia (Mastrangelo i in. 2004). Badaniem przedmiotowym stwierdzono powiększenie i bolesność uciskową wątroby (Głuszczyk 1982; Ho i in. 1991, ATSDR 2006). W badaniach laparoskopowych ujawniono zgrubienie i zwłóknienie torebki wątroby ze zwiększoną liczbą naczyń krwionośnych w torebce (u 86% badanych) i ziarnistą powierzchnią wątroby (u 50% badanych) (Marsteller i in. 1975). Biopsja wątroby wykazała nasilony rozrost kolagenu w ścianie naczyń zatokowych (u 80%), rozrost komórek wyściełających zatoki (u 90%), ogniskowe włóknienie (u 30%) i zwyrodnienia hepatocytów. W badaniach Mastrangelo i in. (2004) stwierdzono zależność między narażeniem na chloroeten a zachorowaniami na marskość wątroby. Przy każdym dodatkowym zwiększeniu skumulowanego narażenia (CED, *cumulative exposure dose*) na chloroeten o $2600 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy} / 1000 \text{ ppm} \cdot \text{lata pracy}$ obserwowano zwiększenie ryzyka zachorowania na marskość wątroby o 37% (iloraz szans OR, *odd ratio* = 1,37; 95-procentowy przedział ufności (CI – *confidence interval*) CI: 1,13 ÷ 1,69). Reanaliza przyczyn zgonów 1658 robotników płci męskiej zatrudnionych w fabryce VC/PVC zlokalizowanej w Porto Marghera (Włochy) przy użyciu wewnętrznej grupy referencyjnej pracowników fabryki narażonych na małe lub zerowe stężenia chloroetenu, wykazała istotne statystycznie, ponad dwukrotne, zwiększenie zachorowań na marskość wątroby (ryzyko względne RR, *relative risk* = 2,8; 95-procentowy CI) wśród robotników obsługujących autoklawy (Gennaro i in. 2008).

Inni autorzy podważają zależność zachorowań na marskość wątroby od narażenia zawodowego na chloroeten (Lotti 2017; Frullanti i in. 2012). Meta-analiza siedmiu badań epidemiologicznych, która dotyczyła kohorty 40000 pracowników narażonych na chloroeten w Ameryce Północnej i Europie (203 przypadki zgonów z powodu marskości wątroby) nie wykazała istotnego zwiększenia umieralności z powodu marskości wątroby (RR = 0,73, 95-procentowy CI: 0,61 ÷ 0,87) (Frullanti i in. 2012). W badaniach Gedigke i in. (1975) zmiany zwyrodnieniowe hepatocytów były mniej ostre u pracowników, którzy w ostatnim czasie nie byli narażeni na chloroeten, natomiast zmiany w zatokach naczyniowych wątroby nie zależały od długości okresu od ostatniej ekspozycji. W badaniach Cave i in. (2010) stwierdzono zwiększoną częstość występowania stłuszczeniowego zapalenia wątroby w wyniku narażenia na stężenia większe niż przyjęta w USA wartość TLV-TWA chloroetenu ($2,6 \text{ mg/m}^3/1 \text{ ppm}$). Oceny dokonano w oparciu o wyniki biopsji wątroby 25 nieotyłych pracowników narażonych na duże stężenia chloroetenu. Wyłoniono dwie grupy referencyjne. Pierwszą z nich stanowiło 26 zdrowych niepijących alkoholu pracowników zakładów tworzyw sztucznych narażonych na bardzo małe lub zerowe stężenia chloroetenu, dostosowanych pod względem wieku, płci i masy ciała do grupy badanej. Drugą grupę referencyjną stanowiło 11 zdrowych niepijących alkoholu osób nie zatrudnionych w przemyśle tworzyw sztucznych. W grupie badanych pracowników narażonych na duże stężenia częstość występowania stłuszczeniowego zapalenia wątroby wynosiła 80%, w tym u 55% stwierdzono zwłóknienie wątroby, a u czterech ASL.

Badaniami biochemicznymi ujawniono zmiany aktywności enzymów wskazujące na zaburzenia czynnościowe wątroby, zwiększenie stężenia kwasów żółciowych, spadek stężenia haptoglobiny w surowicy, a także zwiększone wydalenie koproporfiryn w

moczu (*Krajewska i in. 1984; Liss i in. 1985; Szerszenowicz i in. 1984*). Przewlekłe zaburzenie czynnościowe wątroby w przemianie metabolicznej porfiryn stwierdzono u 36 pracowników zawodowo narażonych na chloroeten. Autorzy wskazują, że porfiryria może mieć wartość diagnostyczną dla początkowej fazy zatrucia chloroetenem. Aktywność dekarboksylazy uroporfirynogenowej w erytrocytach badana w sześciu przypadkach z wyjściową przewlekłą porfirią była prawidłowa, co sugeruje, że chloroeten wpływa głównie na ten enzym w wątrobie (*Doss i in. 1984*). *Cheng i in. (1999)* badali zależność między ekspozycją na chloroeten a zwiększonym ryzykiem uszkodzenia wątroby. W badaniach, którymi objęto 251 mężczyzn uwzględniono przebieg pracy zawodowej, historię choroby, palenie tytoniu i spożywanie alkoholu. Jako wskaźniki uszkodzenia wątroby zastosowano ocenę aktywności aminotransferazy alaninowej w surowicy (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST) i gamma-glutamylotransferazy (GGT). Nie stwierdzono związku między ekspozycją na chloroeten a aktywnością GGT, natomiast ekspozycja na umiarkowany lub niski poziom chloroetenu powodowała zwiększenie ryzyka nieprawidłowej aktywności enzymów AST i ALT. Stwierdzono, że nawet stężenia $< 2,6 \text{ mg/m}^3$ / $< 1 \text{ ppm}$ mogą spowodować uszkodzenie wątroby, ale z uwagi na obecność w miejscu pracy innego związku hepatotoksycznego (dichlorku etylenu) autorzy dopuszczają działanie addytywne obu związków w małych stężeniach.

Zaburzenia neurologiczne i psychiatryczne

W narażeniu przewlekłym chloroeten może wywołać zaburzenia neurologiczne i psychiatryczne, w tym polineuropatie czuciowo-ruchowe, neuralgie nerwu trójdzielnego, nieznaczne objawy piramidowe i mózdkowe, zaburzenia pozapiramidowe, zespół neurasteniczny lub depresyjny. Zaburzenia czynnościowe układu nerwowego objawiają się zaburzeniami snu, patologicznym zapisem EEG, ataksją, bólami i zawrotami głowy, sennością, zmęczeniem, drażliwością, nerwowością, zaburzeniami w widzeniu i słyszeniu, pogorszeniem pamięci, spowolnieniem psychoruchowym, objawami piramidowymi i mózdkowymi. Brak danych o wielkościach narażenia wywołujących powyższe objawy (*Ho i in. 1991; ATSDR 2006*). Nie jest jasne, czy polineuropatie obwodowe: mrowienie w kończynach, drętwienie palców, osłabienie odruchów, uczucie ciepła w kończynach i ból w palcach, są związane z niedotlenieniem tkanek z powodu niedomogi naczyniowej, czy są wynikiem bezpośredniego działania toksycznego chloroetenu na nerwy obwodowe (*ATSDR 2006*). *Podoll i in. (1990)* podkreślają, że rokowania zaburzeń neurologicznych i psychiatrycznych w chorobie chlorkowinylowej nie są jasne. Badania 56-letniego pacjenta po 16 latach od zawodowego narażenia na chloroeten wykazały nieznaczną polineuropatię czuciową, dwustronną hiposmię, znaczne objawy nerwicy neurastenicznej, typowe zmiany EEG i atrofię kory mózgowej stwierdzoną w badaniach tomografii komputerowej. W badaniach *Perticoni i in. (1986)* polineuropatię obwodową obserwowano u 70% pracowników badanych. Najcięższe przypadki dotyczyły kończyn górnych i dolnych. Neuropatię obwodową kończyn dolnych obserwowano u pracowników przewlekłe narażonych na stężenia poniżej 130 mg/m^3 / 100 ppm .

Zaburzenia immunologiczne

Badania surowicy krwi, wykazały wysoką korelację pomiędzy ostrością objawów choroby "chlorku winylu" a stopniem zaburzeń immunologicznych (*Grainger i in. 1980; ATSDR 2006*). U osób z objawami choroby chlorkowinylowej obserwowano zwiększenie stężenia kompleksów immunologicznych i krioglobulinemii (*Bogdanikowa, Zawilska*

1984), a w przypadku osób z ciężkimi objawami klinicznymi, rozrost limfocytów B, hiperimmunoglobulinemię (Ward 1976) oraz aktywację dopełniacza (Grainger i in. 1980; ATSDR 2006). Uznano, że zespół chorobowy "chlorku winylu" (objawy zespołu Raynauda, akroosteoliza, bóle mięśni i stawów, odkładanie się złogów kolagenu, zeszytnienie palców dłoni i zmiany rzekomotwardzinowe skóry) ma podłoże immunologiczne (ATSDR 2006). W grupie 136 osób narażonych zawodowo na chloroeten wykazano statystycznie istotny wzrost stężenia kompleksów immunologicznych w porównaniu z 41-osobową grupą referencyjną. Zwiększenie stężenia kompleksów immunologicznych było większe u kobiet niż u mężczyzn. We krwi kobiet, zatrudnionych na wydziale syntezy chloroetenu stwierdzono istotne zwiększenie stężenia immunoglobuliny G (IgG) w porównaniu z grupą referencyjną (Bogdanikowa, Zawilska 1984). Na podstawie dowodów świadczących o strukturalnej zmianie immunoglobuliny G (IgG), wysunięto hipotezę, że chloroeten (lub jego metabolity) wiąże się z IgG, a powstały kompleks może być antygenem substancji wyzwalającej reakcję immunologiczną (ATSDR 2006).

Zaburzenia czynnościowe układu oddechowego

Dane pochodzące z badań epidemiologicznych nie wskazują jednoznacznie na wpływ chloroeten na czynności układu oddechowego (ATSDR 2006). Istnieją doniesienia o wzroście przypadków rozedmy płuc (Suciu 1975; Wong i in. 1991), zmniejszeniu objętości oddechowej, pojemności życiowej płuc, upośledzeniu wentylacji typu restrykcyjnego, częściowej niewydolności oddechowej, włóknieniu płuc (Suciu 1975), duszności, nieprawidłowym obrazie radiologicznym płuc (Lilis i in. 1975). Inne doniesienia pochodzące z badań epidemiologicznych nie potwierdzają tych obserwacji (Laplanche i in. 1987).

Interpretacja danych dotyczących wpływu chloroetenu na układ oddechowy pracowników jest utrudniona ze względu na jednoczesne narażenie na pył PVC oraz inne substancje chemiczne.

Zmiany hematologiczne

Innym skutkiem przewlekłego narażenia na chloroeten mogą być zmiany hematologiczne: trombocytopenia (Marsteller i in. 1975; Veltman i in. 1975) oraz zwiększenie stężenia białek (α_1 i α_2 - globulin) (Suciu 1975; ATSDR 2006). W innych badaniach u narażonych osób stwierdzono splenomegalię (Ho i in. 1991).

Zaburzenia układu pokarmowego

Obserwacje dotyczące wpływu przewlekłego narażenia na układ pokarmowy są ograniczone. U osób narażonych na chloroeten istniejące doniesienia wskazują na występowanie: nudności i pobolewania w nadbrzuszu (Głuszc 1982; Ho i in. 1991), nieżyty żołądka, wrzodów żołądka i dwunastnicy, krwawienia żołądkowo-jelitowego (Lilis i in. 1975) oraz brak apetytu (Głuszc 1982; Ho i in. 1991).

Choroby sercowo-naczyniowe

Reanaliza przyczyn zgonów 1658 robotników fabryki VC/PVC w Porto Marghera (Włochy) (Gennaro i in. 2008), wykazała u pakowaczy istotne statystycznie zwiększenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych PVC (RR = 2,25; 95-procentowy CI: 1,08 ÷ 4,70, 12 zgonów).

Interpretacja danych dotyczących zmian sercowo-naczyniowych jest utrudniona ze względu na jednoczesne narażenie na pył PVC oraz inne substancje chemiczne.

Badania epidemiologiczne

W tabeli 7 zestawiono wyniki wybranych badań epidemiologicznych. Znacząca większość tych badań prowadzona była pod kątem działania rakotwórczego C chloroetenu. Większość raportów nie zawierała danych odnośnie możliwych poziomów narażenia.

Tabela 7.

Wyniki badań epidemiologicznych pracowników narażonych na chloroeten

Kohorta badana / kohorta referencyjna	Wyniki, RR (95-procentowy CI), HR (95-procentowy CI), SMR	Piśmien- nictwo
10109 mężczyzn narażonych na chloroeten ≥ 1 rok, w latach 1942 ÷ 1972; zgony w latach 1942 ÷ 1995; 37 zakładów, USA / populacja stanu Massachusetts	nowotwory wątroby i dróg żółciowych: 80 zgonów, SMR = 3,59 (2,84 ÷ 4,46); <i>staż pracy w narażeniu na chloroeten (w latach):</i> 1 ÷ 4: 7 zgonów, SMR = 0,83 (0,33 ÷ 1,71); 5 ÷ 9: 10 zgonów, SMR = 2,15 (1,03 ÷ 9,26); 10 ÷ 19: 39 zgonów, SMR = 6,79 (4,83 ÷ 3,96); ≥ 20: 24 zgony, SMR = 6,88 (4,40 ÷ 10,23); <i>okres latencji (w latach):</i> 10 ÷ 19: 9 zgonów, SMR = 2,87 (1,31 ÷ 5,44); 20 ÷ 29: 21 zgony, SMR = 3,23 (2,00 ÷ 4,93); ≥ 30: 50 zgonów, SMR = 4,34 (3,22 ÷ 5,72); <i>pierwsze narażenie (rok):</i> ≤ 1950 r.: 48 zgonów, SMR = 4,99 (3,68 ÷ 6,62); 1950 ÷ 1959: 23 zgony, SMR = 3,11 (1,97 ÷ 4,67) najsilniejsza korelacja między liczbą nowotworów a stażem pracy; ASL: 48 przypadków, z czego 33 śmiertelne w stosunku do 15 zgodnie ze Światowym Rejestrem Naczyniakomiesaka <i>staż pracy w narażeniu na chloroeten (w latach):</i> 1 ÷ 4: 3 zgony; 5 ÷ 9: 6 zgonów, HR = 3,7 (0,9 ÷ 14,7); 10-19: 26 zgonów, HR = 15,9 (4,6 ÷ 54,8); ≥ 20: 13 zgonów, HR = 9,7 (2,6 ÷ 36,4); uwzględniono czynniki zakłócające: wiek pracowników w momencie pierwszej ekspozycji, czas narażenia i rok pierwszej ekspozycji	Mundt i in. 2000
12700 mężczyzn narażonych na chloroeten przez ≥ 1 rok w latach 1950 ÷ 1985; zgony w latach 1955 ÷ 1997; 19 zakładów chloroeten /PVC, Włochy, Norwegia, Szwecja, Wlk. Brytania / populacje krajowe	nowotwory wątroby: 53 zgony, SMR = 2,40 (1,80-3,14) <i>staż pracy w narażeniu na chloroeten (w latach):</i> 1 ÷ 9: 15 zgonów, RR = 1,00; 10 ÷ 16: 17 zgonów, RR = 2,58 (1,28 ÷ 5,24); 17 ÷ 20: 9 zgonów, RR = 3,48 (1,49 ÷ 8,15); 21 ÷ 25: 18 zgonów, RR = 8,21 (3,98 ÷ 16,9); ≥ 26: 12 zgonów, RR = 9,39 (4,17 ÷ 21,1) <i>okres latencji (w latach):</i> 0 ÷ 20: 17 zgonów, RR = 1,00; 21 ÷ 25: 13 zgonów, RR = 2,44 (1,09 ÷ 5,45); 26 ÷ 30: 12 zgonów, RR = 2,99 (1,26 ÷ 7,09); 31 ÷ 36: 17 zgonów, RR = 5,58 (2,34 ÷ 13,3); ≥ 37: 12 zgonów, RR = 6,20 (2,30 ÷ 16,7); <i>CED (mg/m³ · lata pracy) / (ppm · lata pracy):</i> 0 ÷ 1908,4 / 0 ÷ 734: 13 zgonów, RR = 1,00; 1911 ÷ 6185,4 / 735 ÷ 2379: 12 zgonów, RR = 3,97 (1,81 ÷ 8,71); 6188 ÷ 13488,8 / 2380 ÷ 5188: 15 zgonów, RR = 7,55 (3,57 ÷ 15,9); 13491,4 ÷ 19580,6 / 5189 ÷ 7531: 13 zgonów, RR = 14,0 (6,43 ÷ 30,7); $\geq 19583,2 / \geq 7532$: 15 zgonów, RR = 28,27 (12,84 ÷ 62,25)	Ward i in. 2001

Kohorta badana / kohorta referencyjna	Wyniki, RR (95-procentowy CI), HR (95-procentowy CI), SMR	Piśmien- nictwo
	ASL: <i>okres trwania narażenia (w latach):</i> 1 ÷ 9: 7 zgonów, RR = 1,00; 10 ÷ 16: 8 zgonów, RR = 3,01 (1,06 ÷ 8,54); 17 ÷ 20: 2 zgony, RR = 2,04 (0,41 ÷ 10,3); 21 ÷ 25: 12 zgonów, RR = 15,7 (5,60 ÷ 44,0); ≥ 26: 8 zgonów, RR = 19,67 (6,28 ÷ 61,59); <i>okres latencji (w latach):</i> 0 ÷ 20: 10 zgonów, RR = 1,00; 21 ÷ 25: 6 zgonów, RR = 2,77 (0,89 ÷ 8,69); 26 ÷ 30: 7 zgonów, RR = 4,80 (1,47 ÷ 15,7); 31 ÷ 36: 10 zgonów, RR = 10,38 (3,09 ÷ 34,9); ≥ 37: 4 zgony, RR = 7,99 (1,71 ÷ 37,3) <i>CED (mg/m³ · lata pracy) / (ppm · lata pracy):</i> 0 ÷ 1908,4 / 0 ÷ 734: 4 zgony, RR = 1,00 1911 ÷ 6185,4 / 735 ÷ 2379: 6 zgonów, RR = 6,56 (1,85 ÷ 23,3); 6188 ÷ 13488,8 / 2380 ÷ 5188: 8 zgonów, RR = 13,6 (4,05 ÷ 45,5); 13491,4 ÷ 19580,6 / 5189 ÷ 7531: 7 zgonów, RR = 28,0 (8,00 ÷ 98,2); ≥ 19583,2 / ≥ 7532: 12 zgonów, RR = 88,2 (26,4 ÷ 295) rak wątrobowokomórkowy HHC: <i>okres trwania narażenia (w latach):</i> 1 ÷ 9, 1 zgon, RR = 1,00; 10 ÷ 16: 3 zgony, RR = 6,94 (0,71 ÷ 67,5); 17 ÷ 20: 2 zgony, RR = 12,6 (1,11 ÷ 143); 21 ÷ 25: 1 zgon, RR = 7,34 (0,44 ÷ 122); ≥ 26: 3 zgony, RR = 35,5 (3,34 ÷ 377) <i>okres latencji (w latach):</i> < 26: 2 zgony, RR = 1,00; 26 ÷ 30: 1 zgon, RR = 3,72 (0,29 ÷ 48,3); 31 ÷ 36: 3 zgony, RR = 15,9 (1,86 ÷ 135); ≥ 37: 4 zgony, RR = 35,7 (3,56 ÷ 359) <i>CED (mg/m³ · lata pracy)/(ppm · lata pracy):</i> 0 ÷ 1908,4 / 0 ÷ 734: 3 zgony, RR = 1,0 1911 ÷ 6185,4 / 735 ÷ 2379: 2 zgony, RR = 3,02 (0,50 ÷ 18,1); 6188 ÷ 13488,8 / 2380 ÷ 5188: 1 zgon, RR = 2,47 (0,26 ÷ 23,9); 13491,4 ÷ 19580,6 / 5189 ÷ 7531: 1 zgon, RR = 5,33 (0,54 ÷ 52,5); ≥ 19583,2 / ≥ 7532: = 20,27 (2,98 ÷ 138)	
3293 mężczyzn narażonych na chloroeten przez ≥1 rok w latach 1950 ÷ 1992, zgony w latach 1985 ÷ 1997, 6 zakładów PVC, Tajwan, Chiny / krajowa kohorta utworzona na podstawie danych Biura Ubezpieczeń Pracowniczych	nowotwory złośliwe wątroby: <i>okres trwania narażenia (w latach):</i> < 10: 13 zgonów, SMR = 2,45 (1,30 ÷ 4,19) 10 ÷ 19: 10 zgonów, SMR = 1,76 (0,84 ÷ 3,24) <i>okres latencji (w latach):</i> < 15: 8 zgonów, SMR = 1,29 (0,56 ÷ 2,54) 15 ÷ 24: 7 zgonów, SMR = 1,46 (0,58 ÷ 3,61) ≥ 25: 10 zgonów, SMR = 3,13 (1,50 ÷ 5,75) <i>pierwsze narażenie (rok):</i> < 1970: 11 zgonów, SMR = 4,82 (2,41 ÷ 8,63) 1970 ÷ 1979: 8 zgonów, SMR = 1,92 (0,83 ÷ 3,79) po 1980: 6 zgonów, SMR = 0,78 (0,28 ÷ 1,69) <i>wiek pracowników w momencie pierwszego narażenia (w latach):</i> < 30: 10 zgonów, SMR = 2,24 (1,07 ÷ 4,12) 30 ÷ 39: 6 zgonów, SMR = 1,78 (0,65 ÷ 3,88) ≥ 40: 9 zgonów, SMR = 1,43 (0,65 ÷ 2,71) ekspozycja w wieku poniżej 30 roku życia zwiększała ryzyko wystąpienia raka wątroby; wskaźnik SMR dla nowotworów	Wong i in. 2002

Kohorta badana / kohorta referencyjna	Wyniki, RR (95-procentowy CI), HR (95-procentowy CI), SMR	Piśmien- nictwo
	złośliwych wątroby zmniejszał się wraz z wiekiem w momencie pierwszej ekspozycji; zależność była mniej wyraźna dla pracowników, którzy rozpoczęli pracę przed 1970 r. (SMR = 4,82); wg. dokumentacji medycznej: większość nowotworów złośliwych wątroby zdiagnozowano jako HHC	
1658 pracowników narażonych na chloroeten w latach 1950 ÷ 1985 r., Włochy / populacja regionalna	pierwotny rak wątroby: 17 zgonów, SMR = 2,78 (1,86 ÷ 4,14); ASL: 6 zgonów, SMR = 21,1 (3,5 ÷ 128,7) HHC: 12 zgonów, SMR = 3,5 (1,4 ÷ 9,2) po uwzględnieniu czynników zakłócających (wiek pracowników, kalendarzowy okres narażenia, okres latencji) HHC i ASL: $CED (mg/m^3 \cdot lata\ pracy) / (ppm \cdot lata\ pracy):$ $0 \div 1908,4 / 0 \div 734: 3\ zgony, RR = 10,0$ $1911 \div 6185,4 / 735 \div 2379: 1\ zgon, RR = 18,6$ $6188 \div 13488,8 / 2380 \div 5188: 7\ zgony, RR = 191,7$ $13491,4 \div 19580,6 / 5189 \div 7531: 1\ zgon, RR = 62,8$ wskaźnik SMR zwiększał się wraz ze wzrostem okresu latencji i CED; nie stwierdzono przypadków ASL, gdy: - okres narażenia < 12 lat; - przed upływem 10 lat (okres latencji); $CED < 6185,4\ mg/m^3 \cdot lata\ pracy / < 2379\ ppm \cdot lata\ pracy;$ rak płuca: umieralność była wyższa od oczekiwanej tylko w przypadku pakowaczy, RR = 2,31 (1,15 ÷ 4,61) po uwzględnieniu czynników zakłócających (wiek pracowników, kalendarzowy okres narażenia, okres latencji)	Pirastu i in. 2003
1658 pracowników narażonych na chloroeten, Włochy / 224 osoby z badanej kohorty, u których nie stwierdzono raka	rak płuca: 31 przypadków histologicznie zweryfikowanych; u pakowaczy PVC narażonych na bardzo duże stężenia frakcji respirabilnej PVC - ryzyko raka płuca zwiększało się o 20% z każdym kolejnym rokiem pracy na stanowisku pakowacza $OR = 1,2003 (1,0772 \div 1,3469), p=0,001$, po uwzględnieniu czynników zakłócających: wieku i palenia tytoniu; badania wskazują, że praca na stanowisku pakowacza PVC dłuższa niż 3,5 roku dwukrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia raka płuca	Mastrangelo i in. 2003
2200 mężczyzn narażonych na chloroeten przez ≥1 rok w latach 1942 ÷ 1972; zgony w latach 1942 ÷ 1995; 37 zakładów w Ameryce Pn / populacja stanu Kentucky oraz wykorzystana w badaniach Mundt i in. 2000	nowotwory wątroby i dróg żółciowych: <i>okres trwania narażenia (w latach):</i> $1 \div 4: 2\ zgony, SMR = 0,91 (2,19\ oczekiwanych);$ $5 \div 9: 2\ zgony, SMR = 2,20 (0,91\ oczekiwanych);$ $10 \div 19: 14\ zgonów, SMR = 10,85 (1,29\ oczekiwanych);$ $\geq 20: 6\ zgonów, SMR = 3,64 (1,65\ oczekiwanych)$ <i>okres latencji (w latach):</i> $1-9: 0\ zgonów, SMR = 0 (0,27\ oczekiwanych)$ $10-19: 5\ zgonów, SMR = 6,49 (0,77\ oczekiwanych)$ $20-29: 10\ zgonów, SMR = 6,94 (1,44\ oczekiwanych)$ $\geq 30: 9\ zgonów, SMR = 2,55 (3,53\ oczekiwanych)$ <i>pierwsze narażenie (rok):</i> przed 1950: 12 zgonów, SMR = 3,57 (3,36 oczekiwanych); 1950 ÷ 1959: 10 zgonów, SMR = 4,76 (2,10 oczekiwanych); 1960 ÷ 1972: 2 zgony, SMR = 3,51 (0,57 oczekiwanych); w badaniach uwzględniono takie czynniki zakłócające jak: wiek pracowników i kalendarzowy okres narażenia	Lewis i in. 2003
1658 mężczyzn narażonych na chloroeten w latach	zwiększona umieralność wśród: ogółu robotników narażonych: 229 zgonów, RR = 1,55 (1,03 ÷ 2,35);	Gennaro i in. 2008

Kohorta badana / kohorta referencyjna	Wyniki, RR (95-procentowy CI), HR (95-procentowy CI), SMR	Piśmien- nictwo
1950 ÷ 1985; zgoni w latach 1972 ÷ 1999 / populacja użyta w badaniach Ward i in 2001 i Gennaro i in. 2003	• pakowaczy PVC: 49 zgonów, RR = 1,72 (1,04 ÷ 2,83); • formulatorów PVC: 72 zgoni, RR = 1,71 (1,09 ÷ 2,67) rak wątroby • operatorzy autoklawów: 7 zgonów, RR = 9,57 (3,71 ÷ 24,68); • pakowacz PVC: 1 zgon, RR = 0,82 (0,23 ÷ 2,93); • formulatorzy PVC: 5 zgonów; RR = 2,46 (0,94 ÷ 6,42); uwzględniono możliwy wpływ czynników zakłócających: wieku narażonych, kalendarzowego okres narażenia, czas trwania narażenia, okresu latencji	
3336 mężczyzn narażonych na chloroeten w latach 1980 ÷ 2007, 6 zakładów produkcyjnych PVC, Tajwan / populacja mężczyzn na Tajwanie	umieralność z powodu raka wątroby w latach: 1989 ÷ 1994: SMR = 1,90 (1,01 ÷ 3,25); 1991 ÷ 1996 (szczyt): SMR = 2,31 (1,39 ÷ 3,61); 1994 ÷ 1999 (nieistotna nadwyżka): SMR = 1,42 (0,80 ÷ 2,34); umieralność z powodu białaczki w latach: 1984 ÷ 1989: SMR = 6,06 (1,24 ÷ 17,53); 1985 ÷ 1990 (szczyt): SMR = 7,56 (2,06 ÷ 19,35); 1991 ÷ 1996 (nieistotna nadwyżka): SMR = 3,24 (0,39 ÷ 11,69); trend umieralności z powodu raka hemo-limfopoetycznego był podobny do trendu z powodu białaczki	Hui-I Hsieh i in. 2011
9951 mężczyzn narażonych na chloroeten w latach 1942 ÷ 1972, 35 zakładów CHLOREK WINYLU/PVC, USA; zgoni do 31 grudnia 2013 r. / populacja USA	nowotwory wątroby : SMR = 2,87 (2,40 ÷ 3,40); ASL, HCC : CED ≥ 2249 mg/m ³ · lata pracy / ≥ 865 ppm · lata pracy; ASL : HR = 36,3 (13,1 ÷ 100,5); CED ≥ 2249 mg/m ³ · lata pracy / ≥ 865 ppm · lata pracy; HCC : HR = 5,3 (1,6 ÷ 17,7); CED ≥ 5904,6 mg/m ³ · lata pracy / ≥ 2271 ppm · lata pracy; nowotwory tkanek łącznych i miękkich : SMR = 2,43 (1,48 ÷ 3,75); międzybłoniak : SMR = 2,29 (1,18 ÷ 4,00); umieralność z powodu czerniaka, nowotworu złośliwego mózgu, raka płuc i chłoniaka nieziarniczego nie zwiększyła się i nie była związana z narażeniem na CHLOREK WINYLU; duże wartości CED silnie korelowały zarówno ze zwiększoną częstością występowania ASL jak i HCC ; częstość występowania ASL i HCC nie zwiększyła się, gdy CED wynosiło < 2600 mg/m ³ · lata pracy / < 1000 ppm · lata pracy, natomiast znacznie zwiększyła się, gdy CED wynosiło > 13000 mg/m ³ · lata pracy / > 5000 ppm · lata pracy	Mundt i in. 2017

Objaśnienia:

SMR, *standardized mortality rate* - standaryzowany wskaźnik umieralności;

RR, *relative risk* - ryzyko względne;

HR, *hazard ratio* - współczynnik ryzyka;

OR, *odd ratio* - iloraz szans;

CI, *confidence interval* - przedział ufności;

ALT - aminotransferaza alaninowa;

AST - aminotransferaza asparaginowa;

AST/ALT - wskaźnik de Ritis - współczynnik określający stosunek poziomu AST do poziomu ALT, sugeruje m.in. toksyczne uszkodzenie wątroby;

ASL, *angiosarcoma of the liver* - naczyniakomięsak wątroby;

HCC, *hepatocellular carcinoma* - rak wątrobowokomórkowy;

CED, *cumulative exposure dose* - skumulowana dawka narażenia

Nowotwory wątroby

Tezę o rakotwórczym działaniu chloroetenu u ludzi wysunęli w 1974 r. Creech i Johnson publikując raport opisujący trzy przypadki zgonów z powodu ASL w zakładach w Louisville, USA (Creech, Johnson 1974). Biorąc pod uwagę fakt, iż w całej populacji USA odnotowuje się 25 ÷ 30 przypadków tego nowotworu rocznie, obserwacja ta

zaalarmowała środowisko naukowe i opinię publiczną. Miało to miejsce po około 40 latach od rozpoczęcia produkcji chloroetenu w USA. Od tego czasu podjęto kilkanaście badań kohortowych, głównie pracowników zakładów produkujących chloroeten i PVC. Wielkość kohort wynosiła od 454 do ponad 10000 osób. Uzyskane wyniki wskazują na zwiększone ryzyko umieralności z powodu nowotworów wątroby – naczyniakomięsaka (ASL, *angiosarcoma of the liver*) i raka wątrobowokomórkowego – HCC, *hepatocellular carcinoma*) (Thériault i in. 1981; Jones i in. 1988; Laplanche i in. 1987; Laplanche i in. 1992; Mundt i in. 2000; Ward i in. 2001; Wong i in. 2002; Mastrangelo i in. 2004; Hui-I Hsieh i in. 2011; Mundt i in. 2017). Potwierdzają je również duże metaanalizy (Doll 1988; Simonato i in. 1991; Ward i in. 2001). W badaniach Mastrangelo i in. (2004) stwierdzono zależność między narażeniem na chloroeten a zachorowaniami na HHC. Przy każdym dodatkowym zwiększeniu CED o $2600 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy} / 1000 \text{ ppm} \cdot \text{lata pracy}$ obserwowano zwiększenie ryzyka wystąpienia HHC o 71% (iloraz szans OR, *odds ratio* = 1,71, 95-procentowy CI: 1,28 ÷ 2,44).

Na podstawie reanalizy przyczyn zgonów 1658 robotników (mężczyzn) zatrudnionych w fabryce VC/PVC zlokalizowanej w Porto Marghera (Włochy) przy użyciu wewnętrznej grupy referencyjnej pracowników tej fabryki narażonych na małe lub zerowe stężenia chloroetenu (Gennaro i in. 2008) stwierdzono istotne statystycznie zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego wątroby, w tym ASL (ryzyko względne RR = 9,57, 95-procentowy CI: 3,71 ÷ 24,68, 7 zgonów) u pracowników obsługujących autoklawy i HHC (RR = 2,46) wśród formulatorów PVC.

W licznych badaniach obserwowano wzrost ryzyka umieralności z powodu ASL wraz z wydłużeniem czasu trwania (Simonato i in. 1991; Waxweiler i in. 1976) i wielkości narażenia (Jones i in. 1988; Rinsky i in. 1988; Simonato i in. 1991). W szeregu badań nie uzyskano możliwości określenia postaci anatomopatologicznej nowotworów wątroby, stwierdzając jedynie nadwyżkę nowotworów tego narządu (Monson in. 1975; Rinsky i in. 1988).

Przypadki ASL w populacji mieszkającej w niewielkim sąsiedztwie od zakładów emitujących chloroeten wskazuje, że długotrwałe narażenie na małe stężenia może skutkować zwiększeniem ryzyka zachorowań na ten nowotwór (Vianna i in. 1981; Brady i in. 1977; Block 1974).

Rak płuca

Hipotezę, że ekspozycja na chloroeten może powodować zwiększenie ryzyka raka płuca, wysunął Monson w 1975 r. opisując 13 przypadków tego nowotworu przy 7,9 oczekiwanych w badaniu umieralności proporcjonalnej 161 pracowników zakładu produkcji chloroetenu w USA (Monson i in. 1975). W badaniach Waxweiler i in. (1976) obserwowano istotne nadwyżki zgonów z powodu raka płuca w kohorcie z 15-letnim okresem latencji. Stwierdzono raki wielkokomórkowe nieodróżniane i gruczolakoraki – typy histologiczne raka płuca zwykle nie łączone z paleniem. Buffler i in. (1979) w liczącej 464 osób grupie pracowników produkcyjnych chloroeten również zaobserwował nadwyżki nowotworów układu oddechowego. Ryzyko wzrastało wraz z wydłużeniem okresu trwania i wielkości narażenia na chloroeten z uwzględnieniem ryzyka wynikającego z palenia tytoniu. Istotne nadwyżki raka płuca obserwował również Heldaas w podobnych badaniach w Norwegii (Heldaas i in. 1984). Z drugiej strony w badaniach Thériault i in. (1981) obserwowano bardzo małe wartości wskaźnika SMR dla raka płuca i jednocześnie bardzo wysokie dla ASL. W innych badaniach zwiększone ryzyko wystąpienia raka płuca nie było istotne statystycznie (Fox, Collier 1977, Jones i in. 1988). Doll (1988) zaobserwował, że istnieje tendencja do

zwiększenia ryzyka zachorowania na raka płuca w grupach osób z ponad 20-letnim stażem pracy oraz wśród tych, którzy podjęli pracę przed 1956 r. W nowszych badaniach pracowników zakładów chloroeten/PVC we Włoszech stwierdzono zwiększenie ryzyka raka płuca o 20% z każdym kolejnym rokiem pracy na stanowisku pakowacza PVC (iloraz szans OR = 1,20; 95-procentowy CI: 1,08 ÷ 1,35; p = 0,001) po uwzględnieniu wieku i palenia tytoniu. Wykazano, że praca na stanowisku pakowacza PVC dłuższa niż 3,5 roku dwukrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia raka płuca (*Mastrangelo* i in. 2003). Reanaliza przyczyn zgonów 1658 robotników (mężczyzn) zatrudnionych w fabryce VC/PVC zlokalizowanej w Porto Marghera (Włochy) przy użyciu wewnętrznej grupy referencyjnej pracowników tej fabryki narażonych na małe lub zerowe stężenia chloroetenu wykazała istotne statystycznie zwiększenie ryzyka zachorowań na raka płuca (ryzyko względne RR = 3,13, CI 95-procentowy) jedynie wśród pakowaczy granulatów PVC (*Gennaro* i in. 2008).

Nowotwory mózgu

W meta-analizie danych z kilku kohort stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie ryzyka umieralności wśród pracowników po powyżej 30-letnim okresie latencji. Nadwyżka ta była ograniczona jedynie do narażenia w latach 1945 ÷ 1954. W badaniach nie uwzględniono innych czynników wykazujących działanie rakotwórcze chloroetenu na ośrodkowy układ nerwowy (*Waxweiler* i in. 1976). W badaniach *Fox, Collier* (1977) u narażonych zawodowo na chloroeten nie stwierdzono nadwyżki nowotworów mózgu.

Nowotwory układu limfatycznego i krwiotwórczego

Podobne ograniczenia prezentują badania, w których odnotowano nadwyżki z powodu nowotworów układu limfatycznego i krwiotwórczego (*Monson* i in. 1975; *Rinsky* i in. 1988; *Smulevich* i in. 1988; *Waxweiler* i in. 1976). *Smulevich* i in. (1988) odnotował szczególną wrażliwość kobiet na powstanie tego typu nowotworów. Reanaliza przyczyn zgonów 1658 robotników fabryki VC/PVC w Porto Marghera (Włochy) w latach 1972 ÷ 1999 ujawniła białaczki i chłoniaki głównie wśród pakowaczy PVC (4 zgony), formulatorów PVC (4 zgony) i innych robotników tej fabryki (6 zgonów) (*Gennaro* i in. 2008). Badania epidemiologiczne dotyczące 2 okresów zatrudnienia od 1980 do 1997 r. i od 1998 do 2007 r. i obejmujące 3336 pracowników z 6 zakładów PVC na Tajwanie wykazały zwiększenie umieralności z powodu białaczki, istotne statystycznie w latach 1984 ÷ 1989 (SMR = 6,06; 95-procentowy CI: 1,24 ÷ 17,53), osiągające szczyt w latach 1985 ÷ 1990 (SMR = 7,56; 95-procentowy CI: 2,06 ÷ 9,35). Umieralność z powodu raka hemo- limfopoetycznego wykazywała podobny trend do białaczki (*Hui-I Hsieh* i in 2011).

Czerniak złośliwy

Zwiększone ryzyko wystąpienia czerniaka złośliwego zaobserwowali *Lundberg* i in. (1993) i *Heldaas* i in. (1984). Danych tych nie potwierdzono innymi badaniami.

Nowotwory jelita cienkiego i trzustki

Doniesienia o zachorowaniach na nowotwory jelita cienkiego (*Chiazze* i in. 1977) i raka trzustki (*Selenskas* 1995) są pojedyncze i słabo udokumentowane.

Podsumowując, wyniki badań epidemiologicznych wskazują głównie na związek przyczynowo-skutkowy między narażeniem na chloroeten a zachorowaniami na ASL. Pamiętać należy o bardzo długim (średnio 22-letnim) okresie latencji tego nowotworu

oraz korelacji między CED uwzględniającym wielkość i czas trwania narażenia na chloroeten a ryzykiem rozwoju tego nowotworu. Wpływ narażenia na ryzyko wystąpienia raka wątrbowokomórkowego jest słabiej udokumentowany i budzi wątpliwości m.in. z uwagi na inne czynniki ryzyka, które w przypadku tej pospolitej formy nowotworu nie zawsze można uwzględnić. Możliwość wystąpienia innych nowotworów w wyniku narażenia na chloroeten wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach epidemiologicznych uwzględniających działanie czynników zakłócających.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i krótkoterminowa

W tabeli 8. przedstawiono wartości median dawek i stężeń śmiertelnych chloroetenu.

Tabela 8.

Wartości median dawek i stężeń śmiertelnych chloroetenu ustalonych w badaniach na zwierzętach doświadczalnych (RTECS 2017, ATSDR 2006)

Gatunek	Droga podania	Dawka/Stężenie (LC ₅₀ /LD ₅₀ /)
szczur	inhalacyjnie	390000 mg/m ³ 150000 ppm / 2 h
mysz	inhalacyjnie	294000 mg/m ³ /113077 ppm/30 min
świnka morska	inhalacyjnie	594000 mg/m ³ /228461 ppm /2 h
królik	inhalacyjnie	295000 mg/m ³ /113462 ppm/ 2 h
szczur	dożyłdkowo	500 mg/kg mc.

Przedstawione dane świadczą o bardzo niskiej toksyczności ostrej chloroetenu dla zwierząt doświadczalnych w warunkach narażenia inhalacyjnego. Zmiany histopatologiczne stwierdzono w: płucach, wątrobie i nerkach, jednakże śmierć zwierząt przypisano depresji ośrodkowego układu nerwowego wynikającej z narkotycznego działania chloroetenu. Pokarmowa droga podania jest mało prawdopodobna, głównie ze względu na wysoką prężność gazu. Wartość LD₅₀ ustalona eksperymentalnie na szczurach (podanie przez zgłębnik) wynosiła 500 mg/kg mc. (DFG 1995).

W tabeli 9 przedstawiono wyniki badań toksyczności ostrej i podostrej chloroetenu u zwierząt laboratoryjnych w warunkach narażenia inhalacyjnego.

Tabela 9.

Toksyczność ostra i krótkoterminowa chloroetenu u zwierząt laboratoryjnych w warunkach narażenia inhalacyjnego (ATSDR 2006)

Gatunek	Stężenie mg/m ³ / ppm	Czas narażenia	Skutki narażenia
szczur	780000 / 300000	30 min	skutek śmiertelny: 5/5
szczur	381225 / 14625	2 h	skutek śmiertelny: 7/30
myszy	520000 / 200000	30 min	skutek śmiertelny: 1/5
myszy	279565 / 106235	2 h	skutek śmiertelny: 15/61
świnki morskie	780000 / 300000	30 min	skutek śmiertelny: 1/5
świnki morskie	584545 / 222127	2 h	skutek śmiertelny: 1/6
szczur	584545 / 222127	2 h	skutek śmiertelny: 1/4
Toksyczność układowa			
świnki morskie	26000 / 10000	8 h	układ nerwowy: nie obserwowano skutków toksycznych
świnki morskie	≥65000 / ≥ 25000	8 h	układ nerwowy: szybka utrata przytomności

Gatunek	Stężenie mg/m ³ / ppm	Czas narażenia	Skutki narażenia
szczur	780000 / 300000	30 min	skutek śmiertelny: 5/5
szczur	381225 / 14625	2 h	skutek śmiertelny: 7/30
myszy	520000 / 200000	30 min	skutek śmiertelny: 1/5
myszy	279565 / 106235	2 h	skutek śmiertelny: 15/61
świnki morskie	780000 / 300000	30 min	skutek śmiertelny: 1/5
świnki morskie	584545 / 222127	2 h	skutek śmiertelny: 1/6
szczur	584545 / 222127	2 h	skutek śmiertelny: 1/4
Toksyczność układowa			
myszy, szczury	260000 / 100000	30 min	układ nerwowy: utrata przytomności poprzedzona pobudzeniem ruchowym, brakiem koordynacji ruchu, drgawkami
świnki morskie, myszy, szczury	780000 / 300000	30 min	układ oddechowy: nasilone przekrwienie, obrzęk płuc, krwotok płuc (u wszystkich gatunków) nerki: przekrwienie wątroba: przekrwienie, ciężkie zwyrodnienie tłuszczowe
	520000 / 200000	30 min	układ oddechowy: przekrwienie nerki: zmiany zwyrodnieniowe (u myszy 1/5)
	260000 / 100000	30 min	układ nerwowy: utrata przytomności układ oddechowy: niewielkie przekrwienie
myszy	130000 / 50000	1 h	układ nerwowy: ataksje, drgania wątroba: po 18 miesiącach od narażenia stwierdzono przerost hepatocytów
myszy	13000 / 5000	1 h	układ nerwowy: nie obserwowano skutków toksycznych wątroba: po 18 miesiącach od narażenia stwierdzono przerost hepatocytów
szczury	390000 / 150000	2 h	układ oddechowy: obrzęk i przekrwienie płuc
szczury	260000 / 100000	6 h	wątroba: wakuolizacja hepatocytów centralnej części zrazików wątrobowych zmiany biochemiczne: niewielkie zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej w surowicy
szczury	130000 / 50000	6 h	wątroba: nie stwierdzono zmian toksycznych
myszy	13000 / 5000	6 dni (4 h/dzień)	krew: zwiększenie liczby zasadochłonnych ziarnistości w erytrocytach
	26000 / 10000	5 dni (4 h/dzień)	
szczury	130000 / 50000	19 dni (8 h/dzień)	wątroba: przerost hepatocytów, wakuolizacja hepatocytów, zwężenie zatok krew: zmniejszenie liczby leukocytów skóra: zcieńczenie skóry oraz łuski na ogonie (u samców)

Mastromatteo i in. (1960) w badaniach na myszach, szczurach i świnkach morskich eksponowanych inhalacyjnie na chloroeten w stężeniach 260000 ÷ 780000 mg/m³/100000 ÷ 300000 przez 30 min obserwowali zależność śmiertelności zwierząt od poziomu narażenia. W narażeniu ostrym obserwowano przede wszystkim działanie chloroetenu na ośrodkowy układ nerwowy badanych zwierząt (psy, myszy, szczury, świnki morskie). U psów narażonych na duże stężenia chloroetenu (≥ 260000 mg/m³ / ≥ 100000 ppm) obserwowano anestezje oraz zaburzenia rytmu serca (ATSDR 2006). Narażenie przez 0,5 ÷ 6 h na stężenia ≥ 65000 mg/m³/ ≥ 25000 powodowało utratę przytomności u narażonych zwierząt, poprzedzoną ataksją, zwiększeniem aktywności

motorycznej, brakiem koordynacji ruchu i drgawkami (Jaeger i in. 1974; Lilis i in. 1975; Mastromatteo i in. 1960). Narażenie myszy na chloroeten w stężeniu 130000 mg/m³ przez 1 h wywoływało ataksje i drgania, natomiast 1-godzinne narażenie na stężenie 13000 mg/m³ nie miało wpływu na układ nerwowy tych zwierząt (Hehir i in. 1981). Narażenie na chloroeten w stężeniu 780000 mg/m³/300000 ppm przez 30 min. powodowało obrzęki i krwotoki płuc, w stężeniach 520000 ÷ 780000 mg/m³/200000 ÷ 300000 ppm nasilone przekrwienia dróg oddechowych, a w stężeniu 260000 mg/m³ / 100000 ppm – niewielkie przekrwienie dróg oddechowych (Mastromatteo i in. 1960). U zwierząt narażonych na duże stężenia chloroetenu obserwowano działanie hepatotoksyczne. Narażenie chloroeten w stężeniu 260000 mg/m³ / ≥100000 ppm przez 6 h powodowało u szczurów wakuolizację hepatocytów oraz niewielkie zwiększenie aktywności α-ketoglutarynowej transaminazy alaninowej (Jaeger i in. 1974).

19-dniowe narażenie na chloroeten w stężeniu 130000 mg/m³/50000 ppm powodowało u szczurów przerost i wakuolizację hepatocytów i zwężenie zatok wątroby, zmniejszenie liczby leukocytów oraz zcieńczenie skóry (Lester i in. 1963). U myszy eksponowanych przez kilka dni na chloroeten w stężeniu 13000 ÷ 26000 mg/m³/5000 ÷ 10000 ppm obserwowano zwiększenie zasadochłonnej ziarnistości w erytrocytach (Kudo 1990).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

W tabeli 10. przedstawiono wyniki badań toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej na zwierzętach laboratoryjnych w warunkach narażenia inhalacyjnego. Istniejące dane dotyczą głównie szczurów i myszy, jak również świnek morskich, królików i psów. Okres narażenia w badaniach wynosił od 3 do 13 miesięcy, a stężenie od 13 do 260000 mg/m³/od 5 do 100000 ppm.

Tabela 10.

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła chloroetenu u zwierząt laboratoryjnych w warunkach narażenia inhalacyjnego

Gatunek	Sposób podania	Stężenie (mg/m ³ / ppm)	Czas ekspozycji	Skutki działania	Piśmien- nictwo
świnki morskie	2 h/dzień	260000 / 100000	3 miesiące	masa ciała: zmniejszenie przyrostu wątroba: rozrost fibroblastów i komórek Kupffera nerki: zwiększenie masy, umiarkowane uszkodzenia kłębuszków i znaczne uszkodzenie kanalików nerkowych śledziona: zanik czerwonej miazgi (znaczny do całkowitego) płuca: zwłóknienie przerwanie narażenia powodowało do pewnego stopnia odwracalność zmian w wątrobie i nerkach	Prodan i in. 1975
szczury	4 h/dzień 5 dni/tydz.	78000 / 30000	12 miesięcy	wątroba: zwiększenie masy, ogniska martwicy mięszu, stłuszczenie, włóknienie, zapalenie śródmiąższowe, rozrost komórek Kupffera nerki: zwyrodnienie kanalików i śródmiąższowe zapalenie mózg: cechy ostrego i przewlekłego schorzenia neuronów, odczynowy rozrost gleju, cechy zwyrodnienia gleju skóra łap: hiperkeratoza, wakuolizacja i zwyrodnienie warstwy podstawowej	Vianna i in. 1981

Gatunek	Sposób podania	Stężenie (mg/m ³ / ppm)	Czas ekspozycji	Skutki działania	Piśmien- nictwo
				naskórka, obrzęk naskórka kości: metaplasja chrzęstna kości śródstopia	
szczury	4 h/dzień 5 dni/tydz.	78000 / 30000	12 miesiące	układ nerwowy: po 10 miesiącach narażenia szczury wykazywały osłabioną reakcję na bodźce zewnętrzne i zakłócenie równowagi. badania histopatologiczne ujawniły szerokie zwyrodnienie szarej i białej istoty mózgu i rdzenia. zakończenia nerwów obwodowych były otoczone i nacieczone tkanką włóknistą układ naczyniowy: pogrubienie ścian małych naczyń tętniczych charakteryzujące się rozrostem śródbłonna i zamknięciem światła niektórych naczyń układ kostny: zmiany w kościach szkieletu skóra łap: wzmożone rogowacenie, pogrubienie naskórka, obrzęk, rozpad kolagenu, fragmentacja włókien elastynowych układ oddechowy: śródmiąższowe zapalenie płuc, krwotoki płuc brak danych odnośnie grupy referencyjnej; brak analizy statystycznej	Viola 1970; Viola i in. 1971
szczury	5 h/dzień 5 dni/tydz.	52000 / 20000	10 miesiące	masa ciała: zmniejszenie przyrostu wątroba: zwiększenie masy, zwiększenie polimorfizmu jąder hepatocytów i rozrost komórek układu siateczkowo-śródbłonkowego, zmiany ultrastruktury hepatocytów, ogniska zwyrodnieniowe cytoplazmy, rozrost gładkiej siatki endoplazmatycznej, obrzęk pojedynczych mitochondriów, pojawienie się olbrzymich mitochondriów z uszkodzonymi grzebieniami i wgłębieniami błony jądrowej zmiany biochemiczne: niewielkie zwiększenie aktywności enzymów wskaźnikowych, uszkodzenia wątroby w surowicy krwi nerki: zwiększenie masy śledziona: zwiększenie masy jądra: zwiększenie masy serce: zwiększenie masy	Sokal i in. 1980
szczury	8 h/dzień 5 dni/tydz.	52000 / 20000	3 miesiące	wątroba: zwiększenie masy, przerost hepatocytów, wakuolizacja hepatocytów, zwężenie zatok śledziona: zmniejszenie masy krew: zmniejszenie liczby leukocytów	Lester i in. 1963
szczury	7 h/dzień 5 dni/tydz.	13000 / 5000	52 tygodnie	masa ciała: zmniejszenie przyrostu wątroba: zwiększenie masy, zwyrodnienie wodniczkowe hepatocytów zmiany biochemiczne: zwiększona zawartość potasu w surowicy, zwiększona zawartość azotu mocznikowego we krwi nerki: zwiększenie względnej masy, zwyrodnienie nabłonka kanalików nerkowych śledziona: zwiększenie masy, zwiększenie aktywności krwiotwórczej serce: zwiększenie masy	Feron, Kroes 1979; Feron i in. 1979

Gatunek	Sposób podania	Stężenie (mg/m ³ / ppm)	Czas ekspozycji	Skutki działania	Piśmien- nictwo
				układ krwionośny: skrócenie czasu krzepnięcia, wzmożona hematopoeza w śledzionie układ oddechowy: rozrost nabłonka węchowego, zwiększenie liczby przypadków krwotoków płuc brak analizy statystycznej	
szczury	6 h/dzień 6 dni/tydz.	7800 / 3000	12 miesiące	masa ciała: zmniejszenie przyrostu wątroba: zwiększenie masy nerki: zwiększenie masy śledziona: zwiększenie masy serce: zwiększenie masy gonady męskie: zmniejszenie masy, uszkodzenie kanalików nasiennych z cechami zwyrodnienia i martwicy komórek nabłonka plemnikotwórczego	Bi i in. 1985
mysz	5 h/dzień 5 dni/tydz.	6500 / 2500	5 ÷ 6 miesiące	układ oddechowy: rozrost i przerost komórek rzęskowych i komórek clara oskrzeli, rozrost komórek nabłonka pęcherzykowego, zwyrodnienie komórek przegród pęcherzykowych, u niektórych osobników - okołoskrzelowe i oskrzelowe zapalenie płuc, nadmierne wydzielanie śluzu, mobilizacja makrofagów pęcherzykowych. zmiany te obserwowano zarówno po 2, jak i 37 dniach od narażenia, co wskazywało, że nie są one łatwo odwracalne. słabe strony tych badań to mała liczba testowanych zwierząt i brak analizy statystycznej	Suzuki 1980; Suzuki 1981
mysz	5 h/dzień 5 dni/tydz.	6500 / 2500	6 miesiące	wątroba: rozrost hepatocytów, pobudzenie komórek zatokowych wątroby	Schaffner 1978
szczury	7 h/dzień 6 dni/tydz.	2600 / 1000	2, 3 i 4 miesiące	wątroba: po 4-miesięcznej ekspozycji - rozrost komórek Browicza-Kupffera; po 2, 3-miesięcznej ekspozycji - nie stwierdzono zmian strukturalnych zmiany biochemiczne: zwiększenie zawartości bilirubiny, tłuszczów całkowitych i trójglicerydów oraz aktywności frakcji wątrobowej dehydrogenazy mleczanowej w osoczu krwi wraz z wydłużeniem czasu trwania narażenia	Dura i in. 1979
szczury	5 h/dzień 5 dni/tydz.	1300 / 500	10 miesiące	masa ciała: zmniejszenie przyrostu wątroba: zwiększenie masy, zmiany histologiczne i ultrastrukturalne (podobne do stwierdzonych w stężeniu 52000 mg/m ³), obrzmienie hepatocytów, zwyrodnienie hepatocytów, rozrost komórek układu siateczkowo-śródbłonkowego zmiany biochemiczne: niewielkie zwiększenie aktywności niektórych enzymów wskaźnikowych uszkodzenia wątroby w surowicy krwi nerki: zwiększenie masy śledziona: zwiększenie masy gonady męskie: uszkodzenie nabłonka	Sokal i in. 1983

Gatunek	Sposób podania	Stężenie (mg/m ³ / ppm)	Czas ekspozycji	Skutki działania	Piśmien- nictwo
				plemnikotwórczego, zaburzenie spermatogenezy	
szczury	7 h/dzień 5 dni/tydz.	1300 / 500	4,5 miesiąca	wątroba: zwiększenie masy, przyćmienie miąższowe centralnej strefy zrazików, zwyrodnienie kropelkowo-szkliste hepatocytów nerki: zwyrodnienie nabłonka kanalików, nacieki śródmiąższowe	<i>Torkelson i in. 1961</i>
szczury, świnki morskie, króliki	7 h/dzień 5 dni/tydz.	520 / 198	6 miesięcy	wątroba: zwiększenie masy (u szczurów), zwyrodnienie hepatocytów centralnej strefy zrazików (u samców szczurów) i martwica okołoportalna oraz odczynowe zapalenie (u samic królików)	<i>Torkelson i in. 1961</i>
szczury	6 h/dzień 6 dni/tydz.	260 / 100	12 miesięcy	masa ciała: zmniejszenie przyrostu wątroba: zwiększenie względnej masy (obserwowano już po 6 miesiącach) serce: zwiększenie masy gonady męskie: obniżenie masy, uszkodzenie kanalików nasiennych z cechami degeneracji i martwicy komórek nabłonka plemnikotwórczego	<i>Bi i in. 1985</i>
szczury, świnki morskie, króliki	7 h/dzień 5 dni/tydz.	260 / 100	6 miesięcy	wątroba: zwiększenie masy (u szczurów)	<i>Torkelson i in. 1961</i>
szczury	5 h/dzień 5 dni/tydz.	130 / 50	10 miesięcy	masa ciała: zmniejszenie przyrostu wątroba: zmiany ultrastrukturalne, podobne do tych stwierdzonych w stężeniu 1300 i 52000 mg/m ³ (niewielkiego stopnia stłuszczenie drobnokropelkowe i rozrost retikulum endoplazmatycznego gładkiego) śledziona: zwiększenie masy serce: zwiększenie masy zmiany biochemiczne: niewielkie zwiększenie zawartości białka i aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy krwi	<i>Sokal i in. 1980</i>
szczury, świnki morskie, króliki	7 h/dzień 5 dni/tydz.	130 / 50	6 miesięcy	nie stwierdzono zmian integralnych wskaźników toksyczności	<i>Torkelson i in. 1961</i>
szczury	7 h/dzień 5 dni/tydz.	130 / 50	10 miesięcy	wątroba: zwyrodnienie tłuszczowe i rozrost retikulum endoplazmatycznego gładkiego	<i>Wiśniewska-Knypl i in. 1980</i>
szczury	6 h/dzień 6 dni/tydz.	26 / 10	12 miesięcy	wątroba: zwiększenie masy serce: obniżenie masy	<i>Bi i in. 1985</i>
szczury	6 h/dzień 6 dni/tydz.	26 / 10	6 miesięcy	wątroba: zwiększenie względnej masy serce: zwiększenie względnej masy	<i>Bi i in. 1985</i>
szczury	5 h/dzień 5 dni/tydz.	13 / 5	10 miesięcy	nie stwierdzono zmian integralnych wskaźników toksyczności	<i>Sokal i in. 1981</i>

Zmiany w wątrobie

W badaniach na zwierzętach najlepiej udokumentowane jest działanie hepatotoksyczne chloroetenu (*Bi i in. 1985; Dura i in. 1979; Feron, Kroes 1979; Feron i in. 1979; Lester i in. 1963; Prodan i in. 1975; Schaffner 1978; Sokal i in. 1980; Torkelson i in. 1961; Vianna 1981; Wiśniewska-Knypl i in. 1980*). W przeciwieństwie do narażenia ostrego, w warunkach ekspozycji przewlekłej chloroeten działał hepatotoksycznie już w stosunkowo małym stężeniu ($26 \text{ mg/m}^3/10 \text{ ppm}$) (*Bi i in. 1985*). W stężeniu $13 \text{ mg/m}^3/5 \text{ ppm}$ nie obserwowano zmian toksycznych u narażonych przez 10 miesięcy szczurów (*Sokal i in. 1981*).

Przewlekłe narażenie powodowało u większości badanych zwierząt powiększenie względnej masy wątroby (*Bi i in. 1985; Feron, Kroes 1979; Feron i in. 1979; Lester i in. 1963; Sokal i in. 1980; Sokal i in. 1981; Vianna 1981*). Badania histopatologiczne ujawniły: zwłóknienie i stłuszczenie wątroby, ogniska martwicy mięszu, martwicę okołoportalną, zapalenie śródmiąszowe, przyćmienie miąższowe centralnej części zrazików, przerost hepatocytów, obrzmienie hepatocytów ze zwężeniem zatok wątrobowych, rozrost i cechy obrzmienia komórek Kupffera. Badania ultrastruktury hepatocytów wykazały rozrost gładkiego retikulum endoplazmatycznego, ogniska zwyrodnienia cytoplazmy, obrzęk pojedynczych mitochondriów, zwyrodnienie wodniczkowe hepatocytów (ATSDR 2006). Jednocześnie ze zmianami toksycznymi w wątrobie obserwowano stosunkowo niewielkie zwiększenie aktywności enzymów wskaźnikowych uszkodzenia wątroby w surowicy krwi, przede wszystkim dehydrogenazy mleczanowej i fosfatazy zasadowej (*Dura i in. 1979*).

Wśród badanych zwierząt, szczury wykazywały większą wrażliwość na chloroeten niż psy i świnki morskie. Narażenie w stężeniu $260 \div 520 \text{ mg/m}^3/100 \div 200 \text{ ppm}$ (6 miesięcy, 7 h/dzień, 5 dni/tydzień) powodowało zwiększenie masy wątroby i niewielkie (odwracalne) zmiany histopatologiczne wątroby u szczurów, nie powodowało jednak zmian w wątrobie u psów i świnek morskich; u królików zmiany te obserwowano po narażeniu na chloroeten w stężeniu $520 \text{ mg/m}^3/200 \text{ ppm}$ (*Torkelson i in. 1961; BUA 1992*).

Popper i in. (1981) porównywali dane z badań histopatologicznych wątroby gryzoni (*Kandala i in. 1990*) z wynikami biopsji wątroby pracowników przewlekłe narażonych na ten związek. U ludzi i zwierząt obserwowano rozrost i przerost hepatocytów i/lub komórek zatok. Stopień włóknienia wątroby był większy u ludzi niż u zwierząt.

Zmiany w układzie nerwowym

U zwierząt narażonych przez 12 miesięcy na duże stężenia chloroeten ($78000 \text{ mg/m}^3/30000 \text{ ppm}$ 4 h/dzień, 5 dni/tydzień) obserwowano osłabioną reakcję na bodźce zewnętrzne i zakłócenie równowagi. Badania histopatologiczne ujawniły uszkodzenie neuronów, zanik warstwy ziarnistej mózdzku oraz odczynowe nacieki z komórek mikrogleju (*Vianna 1981*). Obserwacje te były potwierdzone w innych badaniach (*Viola 1970; Viola i in. 1971*).

Zmiany w układzie oddechowym

Badania histopatologiczne układu oddechowego u szczurów i myszy eksponowanych na duże stężenia chloroetenu ($650 \div 78000 \text{ mg/m}^3/250 \div 30000 \text{ ppm}$) przez 6 ÷ 12 miesięcy ujawniły zmiany w układzie oddechowym: rozrost komórek nabłonka węchowego (*Feron, Kroes 1979; Feron i in. 1979*), rozrost i przerost komórek nabłonka oskrzelików, wzmożone wydzielanie śluzu, wzmożoną aktywność makrofagów

pęcherzykowych, zwiększenie krwotoków płucnych (*Feron, Kroes 1979; Feron i in. 1979*) oraz śródmiąższowe zapalenie płuc (*Viola 1970; Viola i in. 1971*). Zmiany histopatologiczne w płucach myszy po narażeniu na chloroeten w stężeniu 6500 mg/m³/2500 ppm 5 h/dzień, 5 dni/tydzień przez 5 ÷ 6 miesięcy, obserwowano zarówno po 2, jak i po 37 dniach od narażenia, co wskazywałoby na to, że zmiany te nie były łatwo odwracalne (*Suzuki 1980; Suzuki 1981*).

Zmiany w układzie sercowo-naczyniowym

Badania na gryzoniach narażonych inhalacyjnie na duże stężenia chloroetenu ujawniły zmiany w układzie sercowo-naczyniowym tych zwierząt. U szczurów narażonych na chloroeten w stężeniu 78000 mg/m³/30000 ppm (4 h/dzień, 5 dni/tydzień, przez 1 rok) obserwowano pogrubienie ścian małych naczyń tętniczych, prowadzące w niektórych przypadkach do zamknięcia tych naczyń (*Viola 1970; Viola i in. 1971*). Narażenie na chloroeten w stężeniu 13000 mg/m³/5000 ppm (7 h/dzień, 5 dni/tydzień przez 1 rok) powodowało u szczurów zwiększenie obszaru zwyrodnienia mięśnia sercowego i pogrubienie ścian naczyń krwionośnych (*Feron, Kroes 1979*). Zwiększenie względnej masy serca obserwowano u szczurów narażonych na chloroeten w stężeniu 26 mg/m³/10 ppm (6 h/dzień, 6 dni/tydzień przez 6 miesięcy) oraz w stężeniu 260 mg/m³/100 ppm (6 h/dzień, 6 dni/tydzień przez 3 miesiące) (*Bi i in. 1985*).

Zmiany w nerkach

Chociaż wpływ przewlekłego narażenia na nerki nie został w pełni udokumentowany to istnieją dane wskazujące na zwiększenie masy nerek (*Bi i in. 1985; Feron i in. 1979, Sokala i in. 1980*) oraz ich uszkodzenie (*Feron, Kroes 1979; Feron i in. 1979, Torkelson i in. 1961*). U szczurów narażonych na chloroeten w stężeniu 1300 mg/m³/500 ppm (7 h/dzień, 5 dni/tydzień przez 4,5 miesiąca) obserwowano zwyrodnienie nabłonka kanalików i zapalenie śródmiąższowe nerek (*Torkelson i in. 1961*).

Zmiany we krwi

U gryzoni przewlekłe narażonych inhalacyjnie na duże stężenia chloroetenu obserwowano zwiększenie zasadochłonnej ziarnistości w erytrocytach (*Kudo i in. 1990*), zmniejszenie liczby leukocytów (*Lester i in. 1963*), wzmożoną hematopoezę w śledzionie (*Feron, Kroes 1979; Feron i in. 1979*), zanik czerwonej miazgi w śledzionie (*Prodan i in. 1975*), zwiększenie masy śledziony (*Bi i in. 1985, Feron, Kroes 1979; Feron i in. 1979, Sokal i in. 1980*) oraz zaburzenia w krzepliwości krwi (*Mastromatteo i in. 1960*).

Zmiany w kościach szkieletu i w skórze

Badania *Viola (1970)* i *Vianna (1981)* ujawniły zmiany w kościach szkieletu, a także hyperkeratozę, obrzęk i zwyrodnienie naskórka oraz fragmentację włókien sprężystych u szczurów narażonych na chloroeten w stężeniu 78000 mg/m³/30000 ppm (4 h/dzień, 5 dni/tydzień) przez 12 miesięcy. W badaniach *Sokala i in. (1980)* nie obserwowano zmian kostnych u szczurów eksponowanych na chloroeten w stężeniu 52000 mg/m³/20000 ppm (5 h/dzień, 5 dni/tydzień przez 10 miesięcy).

Podsumowując, chloroeten wykazuje działanie hepatotoksyczne u zwierząt w wyniku przewlekłego narażenia inhalacyjnego już w stosunkowo małych stężeniach (26 ÷ 130 mg/m³/10 ÷ 50 ppm), powodując zwiększenie masy wątroby, zwyrodnienie tłuszczowe i rozrost retikulum endoplazmatycznego gładkiego. W bardzo dużych

stężeniach rzędu kilkudziesięciu-kilkuset mg/m³ oprócz w/w zmian chloroeten powodował: stłuszczenie i włóknienie wątroby, zapalenie śródmiażdżowe wątroby, rozrost komórek Kupffera i inne. Przewlekłe narażenie na duże stężenia powodowało ponadto zmiany w układzie: nerwowym, oddechowym, sercowo-naczyniowym, w nerkach, we krwi, w kościach szkieletu i w skórze narażonych zwierząt.

ODLEGŁE SKUTKI TOKSYCZNE

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Badania *in vitro*

Wyniki badań działania mutagennego i genotoksycznego chloroetenu wykonane w warunkach *in vitro* przedstawiono w tabeli 11.

Tabela 11.

Działanie mutagenne/genotoksyczne chloroetenu w badaniach *in vitro* (ATSDR 2006)

Rodzaj testu	Organizm lub linia komórkowa	Wynik		Piśmiennictwo
		z aktywacją metaboliczną	bez aktywacji metabolicznej	
Mutacje powrotne	<i>Salmonella typhimurium</i>	+	-	<i>Rannug i in. 1974</i>
		+	+	<i>Bartsch i in. 1975, 1976</i>
		+	+	<i>Andrews i in. 1976</i>
		+	+	<i>Simmon i in. 1977</i>
		nie testowano	-	<i>Elmore i in. 1976</i>
		+	+	<i>Poncelet i in. 1980</i>
		+	+	<i>de Meester i in. 1980</i>
		+	+	<i>Victorin, Stahlberg 1988a</i>
		+	nie testowano	<i>McCann i in. 1975</i>
		+	+	<i>Rannug i in. 1976</i>
Mutacje powrotne typu zastępowania par zasad	<i>Salmonella typhimurium</i> TA100, TA1535	+	+	<i>duPont 1992a, 1992b</i>
		+	nie testowano	<i>Malaveille i in. 1975</i>
Mutacje powrotne typu zmiany fazy odczytu	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA1537, TA1538	-	-	<i>duPont 1992a, 1992b</i>
	<i>Escherichia coli</i>	nie dotyczy	+	<i>Jacobsen i in. 1989</i>
Mutacja powodująca zmianę bądź utratę aktywności białka (<i>forward mutation</i>)	<i>Schizosaccharomyces pombe</i>	-	+	<i>Loprieno i in. 1977</i>
Konwersja genowa	Komórki jajnika chomika chińskiego	nie dotyczy	+	<i>Huberman i in. 1975</i>
		+	nie testowano	<i>Drevon i in. 1978</i>
		+	-	<i>duPont 1992c</i>
Naprawa uszkodzenia DNA	<i>Bacillus subtilis</i>	nie testowano	-	<i>Elmore i in. 1976</i>
Tworzenie adduktów RNA	Mikrosomy wątroby szczurów	nie dotyczy	+	<i>Laib, Bolt 1977</i>
Hamowanie syntezy DNA	QT6 (komórki ptaków)	nie dotyczy	+	<i>Kandala i in. 1990</i>

Objaśnienia:

- + wynik dodatni
- wynik ujemny

Analiza przedstawionych danych wskazuje na genotoksyczne/mutagenne działanie chloroetenu w warunkach *in vitro*. U *Salmonella typhimurium* aktywność mutagenną stwierdzono zarówno w testach z zastosowaniem, jak i bez udziału frakcji mikrosomalnej S-9, przy czym działanie to w obecności egzogenego systemu metabolizującego było znacznie silniejsze. Mutacje powrotne u *Salmonella typhimurium* bez aktywacji metabolicznej obserwowano jedynie w przypadku bardzo dużych stężeń (520000 mg/m³ / 200000 ppm) (Bartsch i in. 1979).

W komórkach drożdży *Saccharomyces pombe* i *S. cerevisiae* obserwowano zwiększenie częstości występowania mutacji jedynie w następstwie aktywacji metabolicznej (Loprieno i in. 1977). Także w komórkach chomika chińskiego V79 eksponowanych na stężenia chloroetenu wynoszące: 130000, 260000, 520000, 780000 mg/m³/50000, 100000, 200000, 300000 ppm mutacje pierwotne obserwowano dopiero po aktywacji metabolicznej (Drevon, Kuroki 1979; duPont 1992c). Natomiast w komórkach jajnika chomika chińskiego V79 działanie mutagenne chloroetenu obserwowano bez udziału aktywacji metabolicznej (Huberman i in. 1975).

W badaniach na *Drosophila melanogaster* istotne zwiększenie częstości recesywnych mutacji letalnych związanych z płcią stwierdzono w pierwszym i w drugim pokoleniu po ekspozycji na chloroeten w stężeniu 26000 ÷ 520000 mg/m³ / 10000 ÷ 200000 ppm (Magnusson, Ramel 1978). Częstość występowania mutacji letalnych u *D. melanogaster* zwiększała się wraz ze wzrostem poziomu i czasu trwania ekspozycji (Verburt, Vogel 1977). Najmniejsze stężenie chloroetenu, przy którym obserwowano mutacje, wynosiło 2180 mg/m³ /839 ppm w przypadku 2-dniowej ekspozycji i 80 mg/m³/31 ppm w przypadku 17-dniowej ekspozycji.

Badania in vivo

Wyniki badań w warunkach *in vivo* na zwierzętach doświadczalnych przedstawiono w tabeli 12.

Tabela 12.

Wyniki badań genotoksyczności chloroetenu *in vivo* na zwierzętach doświadczalnych (ATSDR 2006)

Organizm	Rodzaj testu	Wynik	Piśmiennictwo
Mysz	test mikrojądrowy	+	Richardson i in. 1983
	test dominujących mutacji letalnych	-	Anderson i in. 1976
Szczur	test dominujących mutacji letalnych	-	Short i in. 1977
		-	Anderson i in. 1976
		-	Purchase i in. 1975
Szczur	testy aberracji chromosomowych	+	Anderson, Richardson 1981
Chomik chiński	testy aberracji chromosomowych	+	Basler, Rohrborn 1980
		+	Sinues i in. 1991
	test wymiany chromatyd siostrzanych	+	Basler, Rohrborn 1980
Szczur	testy wykrywające uszkodzenia DNA (alkilacja zasad DNA)	+	Laib i in. 1989
		+	Green, Hathway 1978
		+	Gwinner i in. 1983
		+	Singer i in. 1987
		+	Bolt i in. 1986
		+	Ciroussel i in. 1990
		+	Eberle i in. 1989
Mysz	testy wykrywające uszkodzenia DNA (alkilacja zasad DNA)	+	Osterman-Golkar i in. 1977
	test na wykrywanie adduktów w DNA	+	Fedtke i in. 1990
		+	Ciroussel i in. 1990

		+	<i>Swenberg i in. 1992</i>
		+	<i>Bolt i in. 1986</i>
		+	<i>Morinello i in. 2002a, 2002b</i>
		+	<i>Eberle i in. 1989</i>

Objaśnienia:

+ wynik dodatni - wynik ujemny

Aberracje chromosomowe stwierdzono u chomików chińskich (*Basler, Rohrborn 1980*) i u szczurów (*Anderson, Richardson 1981*). Znaczne zwiększenie częstości aberracji chromosomowych obserwowano w komórkach rdzenia kręgowego u chomika po ekspozycji na stężenia: 6400 mg/m³/2462 ppm, 12800 mg/m³/4923 ppm (*Sinues i in. 1991*) oraz 32000, 64000 lub 128000 mg/m³/12308, 24615, 49231 ppm (*Basler, Rohrborn 1980*). *Richardson i in. (1983)* obserwowali zwiększenie częstości występowania mikrojąder w komórkach rdzenia kręgowego myszy eksponowanych na chloroeten w stężeniu 128000 mg/m³/49231 ppm przez 6 h. W innych badaniach stwierdzono zwiększenie częstości wymiany (SCE, *sister chromatid exchange*) u chomików chińskich V79 (*Basler, Rohrborn 1980*) oraz alkilację zasad DNA u szczurów (*Bolt i in. 1986; Gwinner i in. 1983; Laib i in. 1989, Singer i in. 1987*) i myszy (*Osterman-Golkar i in. 1977; Walles i in. 1988*).

Nie obserwowano dominujących mutacji letalnych u myszy narażonych na chloroeten w stężeniu 7700, 25600 lub 76800 mg/m³/2961, 9846, 29538 ppm (6 h/dzień przez 5 dni) (*Anderson i in. 1976; Anderson, Richardson 1981*). Także u szczurów eksponowanych na chloroeten nie obserwowano dominujących mutacji letalnych (*Short i in. 1977*).

Działanie genotoksyczne u ludzi

Wyniki badań genotoksyczności chloroetenu *in vivo* w limfocytach ludzi zawodowo narażonych na chloroeten przedstawiono w tabeli 13.

Tabela 13.

Wyniki badań genotoksyczności chloroetenu *in vivo* w limfocytach ludzi (ATSDR 2006)

Rodzaj testu	Wynik	Piśmiennictwo
test wymiany chromatyd siostrzanych	-	<i>Hansteen i in. 1978</i>
	+	<i>Kucerova i in. 1979</i>
	+	<i>Sinues i in. 1991</i>
	+	<i>Fučić i in. 1990</i>
	+	<i>Fučić i in. 1992</i>
	+	<i>Fučić i in. 1995</i>
	+	<i>Fučić i in. 1996a</i>
	+	<i>Fučić i in. 1996b</i>
	+	<i>Zhao i in. 1994</i>
testy wykrywające uszkodzenia DNA	+	<i>Awara i in. 1998</i>
	+	<i>Du i in. 1995</i>
test mikrojądrowy	+	<i>Fučić i in. 1990a</i>
	+	<i>Garaj-Vrhovac i in. 1990</i>
	+	<i>Sinues i in. 1991</i>
	+	<i>Vaglenov i in. 1999</i>
testy aberracji chromosomowych	+	<i>Hansteen i in. 1978</i>
	+	<i>Kucerova i in. 1979</i>
	+	<i>Purchase i in. 1978</i>
	+	<i>Ducatman i in. 1975</i>
	+	<i>Anderson i in. 1980, 1981</i>

	+	<i>Fučić i in. 1990</i>
	+	<i>Fučić i in. 1995</i>
	+	<i>Fučić i in. 1996a</i>
	+	<i>Funes-Craviato i in. 1975</i>
	+	<i>Hrivnak i in. 1990</i>
	+	<i>Garaj-Vrhovac i in. 1990</i>
	+	<i>Anderson 1999</i>
	+	<i>Becker i in. 2001</i>
	+	<i>Hüttner i in. 1998</i>
	+	<i>Hüttner i in. 1999</i>
	+	<i>Hüttner, Nikolowa 1998</i>
	+	<i>Fučić i in. 1992</i>
	+	<i>Vaglenov i in. 1999</i>

Objaśnienia:

+ wynik dodatni - wynik ujemny

W limfocytach krwi obwodowej pracowników zawodowo narażonych na chloroeten przez okres 11 ÷ 15 lat obserwowano zwiększoną częstość występowania aberracji chromosomowych, zwykle typu chromatydowego, ale także typu chromosomowego (inwersje, ringi, translokacje), zwiększenie częstości wymian chromatyd siostrzanych (SCE, *sister chromatid exchange*) oraz częstości występowania mikrojąder w porównaniu z grupą referencyjną (Suzuki 1981; Hrivnak i in. 1990; Fučić i in. 1990; Sinues i in. 1991; Zhao i in. 1994; Wang i in. 2010; Qiu i in. 2008). Częstość występowania aberracji chromosomowych w limfocytach krwi obwodowej była najwyższa u operatorów autoklawów, którzy okresowo narażeni byli na bardzo duże stężenia chloroetenu (Purchase i in. 1978).

Analiza cytogenetyczna limfocytów krwi obwodowej pobranej od 43 pracowników narażonych na chloroeten przez średnio 11,2 roku (grupa referencyjna: 22 osoby) wykazała zwiększenie częstości aberracji chromosomowych w grupie pracowników narażonych (Hrivnak i in. 1990). W innych badaniach obserwowano istotne zwiększenie częstość aberracji chromosomowych u pracowników narażonych na chloroeten w stężeniu 65 mg/m³/25 ppm. Częstość aberracji chromosomowych w badaniach Hansteen i in. (1978) uległa zmniejszeniu do poziomu w grupach referencyjnych, gdy wielkość narażenia została zmniejszona do 2,6 mg/m³ / 1 ppm. W badaniach Purchase i in. (1978) stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy częstością aberracji chromosomowych a czasem trwania oraz wielkością narażenia, która w latach 1945 ÷ 1955 była bardzo duża (2600 mg/m³/1000 ppm), a od 1975 r. została zmniejszona do 13 mg/m³/5 ppm.

Badania kohorty 67 pracowników narażonych na chloroeten w stężeniu ok. 13 mg/m³ z okresowym krótkotrwałym wzrostem do 5200 mg/m³, ujawniły nieprzypadkowy rozkład pęknięć chromatydowych i bichromatydowych. Stwierdzono istnienie wzdłuż chromosomu wysoce wrażliwych i wysoce odpornych miejsc na działanie chloroetenu i jego metabolitów. Częstość SCE u pracowników narażonych na chloroeten była istotnie większa w porównaniu z grupą referencyjną (Fučić i in. 1990).

W badaniach Wang i in. (2011) stwierdzono zależność typu dawka-odpowieź między skumulowanym narażeniem (CED, *cumulative exposure dose*) na chloroeten a uszkodzeniami chromosomów. Wyniki badań ujawniły istotnie większą częstość występowania mikrojąder w grupie narażonej (229 pracowników) vs. grupy referencyjnej (138 osób), która korelowała ze zwiększeniem CED wyrażonym iloczynem stężenia chloroetenu i lat pracy. Liczba osób (%), u których stwierdzono wzrost częstości mikrojąder w zależności od CED wynosiła:

$$0 < CED \leq 5 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy} - \text{liczba osób} = 4 \text{ (2,7 \%)}$$

$5 < CED \leq 20 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy} / - \text{liczba osób} = 3 \text{ (15,0 \%)}$
 $20 < CED \leq 50 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy} / - \text{liczba osób} = 8 \text{ (25,8 \%)}$
 $50 < CED \leq 300 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy} / - \text{liczba osób} = 43 \text{ (37,7 \%)}$
 $CED \geq 300 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy} / - \text{liczba osób} = 25 \text{ (46,3 \%)}.$

W innych badaniach, 52 robotników zawodowo narażonych na chloroeten podzielono na 2 grupy w oparciu o wielkość narażenia na ich stanowiskach pracy 4 tygodnie przed pobraniem próbek krwi. Pierwsza grupa (31 osób) była narażona na stężenia $3,4 \div 43,4 \text{ mg/m}^3$, a druga (21 osób) na stężenia w zakresie $0,8 \div 19,0 \text{ mg/m}^3$. Grupę referencyjną stanowiło 41 nienarażonych mężczyzn. W limfocytach dwóch grup badanych wykazano zarówno zwiększenie częstości SCE jak i częstości mikrojąder w limfocytach krwi obwodowej. Częstości SCE i mikrojąder były istotnie większe w grupie narażonej na większe stężenia chloroetenu w porównaniu z grupą referencyjną (Sinues i in. 1991).

Badania pokazały, że polimorfizm niektórych genów (np. związanych z metabolizmem lub z procesem apoptozy) wiąże się z reguły z większą wrażliwością na chloroeten i może być krytyczny w procesie kancerogenezy. Zhu i in. (2005) przeprowadzili badania pracowników w Chinach (zakłady polimeryzacji chloroetenu), narażonych na chloroeten. Analizowano związek między polimorfizmem genetycznym enzymów metabolicznych, a podatnością genetyczną na uszkodzenia wątroby. Nawet jeśli stężenia chloroeten były mniejsze od wówczas obowiązujących normatywów higienicznych w Chinach (STEL, *short-term exposure limit* = 30 mg/m^3 do 2002 r.) wykazano istotny wzrost częstości występowania: neurastenii, podrażnienia gardła, nieprawidłowości w obrazie USG wątroby i nieprawidłowości hemoglobiny w grupie narażonej w stosunku do grupy referencyjnej, a względne ryzyko (RR, *relative risk* 95-procentowy przedział ufności CI) wynosiło 1,74 ($1,06 \div 2,85$), 1,97 ($1,56 \div 2,48$), 10,69 ($4,38 \div 26,12$) i 2,07 ($1,20 \div 3,57$), odpowiednio. Częstość występowania polimorfizmu w obrębie genu CYP2E1 c1c2/c2c2 była istotnie statystycznie skorelowana z uszkodzeniami wątroby (iloraz szans OR, *odds ratio* = 3,29; 95-procentowy CI: $1,51 \div 7,20$, $p < 0,01$). Częstość występowania neurastenii i nieprawidłowości w obrazie ultrasonograficznym wątroby znacznie zwiększała się wraz ze wzrostem CED. Autorzy uznali, że genotypy enzymów metabolicznych odgrywają ważną rolę w metabolizmie chloroetenu. Polimorfizm cytochromu P450 (CYP2E1), transferazy S-glutationowej (GSTT1) i dehydrogenazy alkoholowej (ADH2) mogą być główną przyczyną nieodporności genetycznej na uszkodzenie wątroby wywołane przez chloroeten. Schindler i in. (2007) uznali, że polimorfizmem genetycznym enzymów metabolicznych może prowadzić do wzrostu poziomów reaktywnych związków pośrednich chloroetenu, a tym samym zwiększonego ryzyka wystąpienia mutacji i raka w wyniku ekspozycji. W badaniach Feng i in. (2017) wykazano istotną statystycznie zależność typu dawka-odpowiedź pomiędzy narażeniem na chloroeten, a uszkodzeniami chromosomów oraz związek między polimorfizmem genetycznym w genach związanych z procesem apoptozy, a częstością występowania mikrojąder w limfocytach krwi obwodowej u pracowników narażonych na działanie chloroetenu w Chinach.

Badania przypadku 78-letniego mężczyzny, który przez 6 lat w latach 1961 ÷ 1966 pracował jako operator autoklawów (CED: $10660 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy} / 4100 \text{ ppm} \cdot \text{lata pracy}$, największe stężenie: $1950 \text{ mg/m}^3/\text{rok} / 750 \text{ ppm/rok}$) ujawniły występowanie HHC i ASL bez marskości wątroby i z wykluczeniem wszystkich innych znanych czynników ryzyka przewlekłej choroby wątroby. Pacjent zmarł w 2014 r. Badania histologiczne HHC i otaczającej go tkanki wątrobowej wykazały powstawanie mikrojąder. W genie KRAS G12D ASL wykazano obecność mutacji, co jest uważane za

charakterystyczne działanie chloroetenu. Niniejszy przypadek wskazuje na genotoksyczny mechanizm powstawania zarówno HHC, jak i ASL (Guido i in. 2016).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Badania ludzi

Doniesienia o skutkach zdrowotnych zawodowej ekspozycji na chloroeten sugerują, że związek ten może wpływać na rozrodczość zarówno kobiet (Bao i in. 1988; Makarov i in. 1984), jak i mężczyzn (Makarov 1984; Walker 1976). U kobiet narażanych na chloroeten w stężeniu $0,5 \div 340 \text{ mg/m}^3$ obserwowano zaburzenia cyklu miesięczkowego, zwiększenie liczby przypadków obrzęków i nadciśnienia krwi u ciężarnych kobiet (Bao i in. 1988). U $20 \div 35\%$ badanych mężczyzn stwierdzono obniżoną potencję seksualną (Suci i in. 1975; Veltman i in. 1975, Walker 1976), u 8% obniżenie poziomu androgenów we krwi (Walker 1976). W badaniach Mur i in. (1992), którymi objęto 534 mężczyzn zawodowo narażonych na chloroeten i ich żony, nie stwierdzono znaczącego związku pomiędzy samoistnymi poronieniami a narażeniem ojców na chloroeten (z uwzględnieniem czynników zakłócających). Natomiast w innych badaniach (Infante i in. 1976a, 1976b) ryzyko poronień u żon pracowników narażonych na chloroeten było większe niż w grupie referencyjnej. Największe ryzyko dotyczyło kobiet, których mężowie nie ukończyli 30 roku życia (20% w grupie narażonej, $5,3\%$ w grupie referencyjnej).

W starszych pracach (Edmonds i in. 1978; Infante 1976; Rosenman i in. 1989; Thériault i in. 1983) u potomstwa osób zawodowo narażonych na chloroeten i/lub zamieszkujących w pobliżu zakładów produkujących chloroeten/PVC, stwierdzono statystycznie istotne zwiększenie częstości wad wrodzonych. Wady rozwojowe dotyczyły głównie ośrodkowego układu nerwowego, górnej części przewodu pokarmowego i stóp (Infante 1976; Infante i in. 1976b), układu mięśniowo-szkieletowego i układu moczowo-płciowego (Thériault i in. 1983). Stwierdzono sezonową zmienność liczby wad wrodzonych u potomstwa osób zamieszkujących tereny w pobliżu zakładów chloroeten/PVC związaną z sezonową zmiennością wielkości emisji (Thériault i in. 1983). Inne badania, które dotyczyły wad u potomstwa osób mieszkających w pobliżu dwóch zakładów chloroetenu w New Jersey w USA, urodzonych w latach $1977 \div 1980$ wskazują na prawdopodobny związek przyczynowo-skutkowy między częstością wad ośrodkowego układu nerwowego a odległością od źródła zanieczyszczeń i ilością emitowanego chloroetenu. Wskaźniki częstości wad rozwojowych były większe u dzieci, których rodzice mieszkali w bliższej odległości od źródeł emisji chloroetenu (Rosenman i in. 1989). Wyniki powyższych badań zostały uznane za niejednoznaczne ze względu na małą liczbę badanych osób oraz błędy metodyczne.

Badania na zwierzętach doświadczalnych

Sokal i in. (1980) obserwowali większą częstość uszkodzeń nabłonka plemnikotwórczego i zaburzeń spermatogenezy u szczurów ekspozowanych na chloroeten w stężeniu $1300 \text{ mg/m}^3/500 \text{ ppm}$, 5 h/dzień , 5 dni/tydzień przez 10 miesięcy. U szczurów ekspozowanych na chloroeten w stężeniu $260 \text{ mg/m}^3/100 \text{ ppm}$ przez 6 h/dzień , 6 dni/tydzień przez 12 miesięcy ujawniono znaczne zmniejszenie liczby spermatocytów. Nie stwierdzono zmian w narządach rozrodczych u szczurów ekspozowanych na chloroeten w stężeniu $26 \text{ mg/m}^3/10 \text{ ppm}$ (Bi i in. 1985). Badania Short i in. (1977) wskazują na obniżenie płodności samców szczurów ekspozowanych

na chloroeten w stężeniu 650 mg/m³ / 250 ppm przez 6 h/dzień, 5 dni/tydzień przez 11 tygodni.

Badania wykazały, że chloroeten indukuje wady rozwojowe u potomstwa w stężeniach, toksycznych dla matek. *John* i in. (1977, 1981) eksponowali szczury i króliki na chloroeten w stężeniach 0, 1300, 6500 mg/m³/0, 500 i 2500 ppm, a myszy w stężeniach 0, 130, 1300 mg/m³/0, 50, 500 ppm w okresie organogenezy. Stwierdzono, że gatunkiem najbardziej wrażliwym (z badanych) były myszy. U myszy eksponowanych na chloroeten w stężeniu 1300 mg/m³ / 500 ppm, toksyczność matczyzna przejawiała się mniejszym dobowym spożyciem paszy, zmniejszeniem przyrostów masy ciała i zwiększoną śmiertelnością. U płodów samic eksponowanych na chloroeten w stężeniu 1300 mg/m³/500 ppm odnotowano opóźnienie procesu kostnienia. U szczurów, eksponowanych na chloroeten w stężeniu 1300 mg/m³/500 ppm obserwowano zmniejszenie przyrostów masy ciała matek, zmniejszenie masy płodów i wyrostki rzekome kręgów lędźwiowych (*vertebral lumbar spurt*). Jedynym skutkiem obserwowanym u matek eksponowanych na chloroeten w stężeniu 6500 mg/m³/2500 ppm było mniejsze dobowe spożycie paszy, a u płodów opóźnienie procesu kostnienia. Powyższych skutków nie obserwowano u królików eksponowanych na chloroeten w stężeniu 6500 mg/m³ / 2500 ppm. Ponieważ grupa eksponowana w stężeniu 6500 mg/m³ / 2500 ppm była mniej liczna niż ta eksponowana w stężeniu 1300 mg/m³ / 500 ppm (5 vs 20) niemożliwe było wyciągnięcie jednoznacznych wniosków odnośnie zależności typu dawka-odpowiedź.

Thornton i in. (2002) badali działanie embriotoksyczne i fetotoksyczne chloroetenu u szczurów eksponowanych inhalacyjnie na związek. Samice szczurów Sprague-Dawley eksponowano na chloroeten w stężeniach 0, 26, 260, 2860 mg/m³ / 0, 10, 100 i 1100 ppm 6 h/dzień przez okres od 6 do 19 dnia ciąży. Nie stwierdzono działania embrio- i fetotoksycznego (liczba implantacji, masa płodu, opóźnienie rozwoju). Chloroeten powodował zmniejszenie przyrostu masy ciała matek eksponowanych we wszystkich stężeniach, jednakże nie stwierdzono różnic w wielkości spożycia paszy, zmian klinicznych ani zmian patologicznych podczas autopsji, stwierdzono natomiast zwiększenie względnej masy wątroby i nerek.

Ciężarnym myszom w 6 dniu ciąży wstrzyknięto dootrzewnowo chloroeten w dawkach 200, 400, 600 mg/kg mc. a następnie w 10 dniu pobrano zarodki. Wyniki wykazały, że dawki chloroetenu większe niż 400 mg/kg mc. zwiększały częstość występowania wad rozwojowych, zwłaszcza wad cewy nerwowej (*Quan* i in 2014).

Działanie rakotwórcze

Di Lorenzo i in. (2012) ustalili związek przyczynowo-skutkowy między śmiertelnym przypadkiem ASL a wcześniejszym narażeniem na chloroeten w latach 1968 ÷ 1979. Ekspozycję podczas czyszczenia autoklawów oceniono jako średnio-dużą lub bardzo dużą w porównaniu z danymi zgłoszonymi w tamtych latach przez zakłady w Europie i Stanach Zjednoczonych. Okres latencji trwał około 40 lat. Włoski Urząd INAIL (Włoski Zakład Ubezpieczeń z tytułu wypadków przy pracy) uznał zawodowe pochodzenie tej choroby.

Hozo i in. (2000) opisali dwa przypadki nowotworów wątroby pochodzenia śródbłonkowego u pracowników narażonych na duże stężenia chloroetenu w Chorwacji. U jednego z nich, który pracował przy czyszczeniu autoklawów polimeryzacyjnych w latach 1969-1971 (narażenie: 13 ÷ 260 mg/m³/5 ÷ 100 ppm), a następnie w latach 1971-1973 jako brygadzysta (narażenie do 2600 mg/m³ / 1000 ppm), w 1987 r.

stwierdzono ASL, a u drugiego, który pracował przez 7 lat przy przetwórstwie granulatu PVC (narażenie: $13 \div 260 \text{ mg/m}^3/5 \div 100 \text{ ppm}$) badaniami histologicznymi stwierdzono obłąniaka (*hemangiopericytoma*).

Liczne badania nad toksykokinetyką, metabolizmem i genotoksycznością chloroetenu dostarczyły przekonujących dowodów na to, że rakotwórczość chloroeten jest powodowana działaniem genotoksycznym jego metabolitów, co stwierdzono zarówno u ludzi, jak i w badaniach na zwierzętach doświadczalnych.

Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących działania rakotwórczego chloroetenu przedstawiono w rozdziale „Badania epidemiologiczne”, a skutki działania rakotwórczego u zwierząt doświadczalnych w rozdziale „Działanie toksyczne na zwierzęta/Toksyczność podprzewlekła i przewlekła”.

Istnieją silne dowody na działanie rakotwórcze chloroetenu na wątrobę, słabsze dotyczą działania rakotwórczego na mózg, płuca, tkankę limfatyczną i krwiotwórczą. Dobrze udokumentowane badania epidemiologiczne, wskazujące na indukowanie przez chloroeten naczyniakomięsaka wątroby (ASL) i raka wątrobowokomórkowego (HHC). ASL jest bardzo rzadką formą nowotworu złośliwego, wywodzącą się z komórek śródbłonna, należy do grupy mięsaków tkanek miękkich. Najbardziej znanym czynnikiem ryzyka w rozwoju tego nowotworu jest narażenie zawodowe na chloroeten. Natomiast HHC to pospolita forma raka, wywodzący się z hepatocytów, a narażenie na chloroeten może być tylko jednym z wielu czynników ryzyka (wśród nich: wirusowe zapalenie wątroby, nadużywanie alkoholu, palenie papierosów, narażenie na aflatoksyny, cukrzyca, niektórych rzadkie zespoły metaboliczne i uwarunkowania genetyczne). Włoscy badacze *Dragani, Zocchetti* (2008) w wyniku meta-analizy istniejących badań epidemiologicznych uznali, że rozwój HHC w wyniku narażenia na chloroeten nie jest jednoznaczny i wymaga dalszych badań epidemiologicznych i badań na modelach zwierzęcych. Także *Sherman* (2009) w oparciu o re-analizę istniejących badań epidemiologicznych uznał, że zwiększenie ryzyka HHC w wyniku narażenia na chloroeten nie jest przekonujące. Odmienne stanowisko zajmuje Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC 1974, 1979, 1987, 2008, 2012). Eksperti IARC po przeanalizowaniu istniejących danych, w tym także z ostatnich lat potwierdzili, że istnieją wystarczające dowody, aby uznać, że chloroeten stanowi czynnik ryzyka HHC.

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem zaklasyfikowała chloroeten do grupy 1 czynników rakotwórczych (wystarczający dowód działania rakotwórczego u ludzi). Ocena taka oznacza uznanie przez Grupę Roboczą IARC istnienia związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy narażeniem na chloroeten a rozwojem ASL i HHC u ludzi. Uznano, że istnieją silne dowody na to, że chloroeten jest kancerogenem genotoksycznym, a jego rakotwórczość wynika z kancerogenności metabolitów. Chloroeten został uznany za czynnik bezprogowy, czyli taki, dla którego nie można określić bezpiecznego stężenia nie powodującego skutków rakotwórczych. Oznacza to, że każda ekspozycja na ten czynnik niesie możliwość wywoływania nowotworów.

W Polsce, podobnie jak w Unii Europejskiej uznano chloroeten za substancję rakotwórczą kategorii 1A.

W tabeli 14 przedstawiono ocenę działania rakotwórczego chloroetenu dokonaną przez wiodące organizacje międzynarodowe.

Tabela 14

Ocena działania rakotwórczego chloroetenu (IARC 2012; DFG 2016; ACGIH 2015; EPA 2000; NIOSH 2010; HSDB 2017)

Organizacja	Grupa/kategoria rakotwórczości	Opis / uwagi
Unia Europejska	kategoria 1A	ma potencjalne działanie rakotwórcze dla ludzi, przy czym dowody przemawiające za daną klasyfikacją opierają się przede wszystkim na danych dotyczących ludzi
IARC	kategoria 1. substancja o działaniu rakotwórczym dla człowieka.	kategoria jest stosowana jedynie wtedy, kiedy istnieją wystarczające dowody działania rakotwórczego na ludzi; w przypadku chloroeten Agencja uznała, że istnieją wystarczające dowody działania rakotwórczego tego związku u ludzi oraz wystarczające dowody działania rakotwórczego u zwierząt doświadczalnych
DFG	kategoria 1.	kategoria dotyczy substancji, które powodują raka u człowieka i substancji, co do których przyjmuje się, że znacząco wpływają na ryzyko wystąpienia raka; badania epidemiologiczne dostarczają wystarczających dowodów na pozytywny związek przyczynowo-skutkowy między narażeniem ludzi a wystąpieniem raka
ACGIH	grupa A1. czynnik o potwierdzonym działaniu rakotwórczym na ludzi.	kategoria dotyczy substancji wykazujących działanie rakotwórcze na ludzi potwierdzone dowodami pochodzącymi z badań epidemiologicznych
EPA	kategoria A. czynnik o potwierdzonym działaniu rakotwórczym na ludzi.	kategoria dotyczy substancji w przypadku których istnieją wystarczające dowody, aby stwierdzić, że może powodować raka u ludzi
NIOSH	Ca. potencjalny kancerogen zawodowy.	kategoria dotyczy substancji lub mieszanin substancji, które powodują zwiększenie zachorowalności na łagodne lub złośliwe nowotwory lub istotne skrócenie okresu latencji pomiędzy narażeniem a wystąpieniem nowotworów u ludzi albo u jednego lub więcej gatunków ssaków, w wyniku narażenia którakolwiek z dróg: oralną, oddechową lub przez skórę, lub jakiegokolwiek innego narażenia, które powoduje indukcję nowotworów w miejscu innym niż miejsce podania; definicja ta obejmuje także każdą substancję, która jest metabolizowana przez ssaka do jednego lub więcej potencjalnych kancerogenów zawodowych; w celach profilaktycznych NIOSH zaleca, aby narażenie zawodowe na kancerogeny było ograniczone do najniższego stężenia; w celu maksymalnej obrony przed kancerogenem zaleca stosowanie respiratorów, jako najbardziej niezawodnych ochron dróg oddechowych
OSHA	Ca. Kancerogen	narażenie zawodowe na te substancje powinno być kontrolowane przez niezbędny nadzór techniczny, czynności zawodowe powinny być wykonywane prawidłowo, a robotnicy wyposażeni w ochrony osobiste z respiratorami włącznie
NTP	R.	kategoria dotyczy substancji o działaniu rakotwórczym u człowieka

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Chloroeten wchłania się do organizmu z dróg oddechowych i przewodu pokarmowego oraz w niewielkim stopniu przez skórę. Droga oddechowa jest główną drogą wchłaniania tego związku w warunkach narażenia zawodowego.

Wchłanianie drogą oddechową

Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że związek ten bardzo szybko wchłaniany jest przez drogi oddechowe do krwiobiegu. W badaniach na szczurach obecność radioaktywności ^{14}C -chloroetenu w wątrobie, nerkach i przewodzie pokarmowym stwierdzono już po 10 min. od rozpoczęcia ekspozycji na stężenie 52000 mg chloroetenu/ m^3 . Równowaga pomiędzy stężeniem chloroetenu w powietrzu i stężeniem tego monomeru w organizmie jest osiągana w czasie nie przekraczającym 30 min. (Jędrychowski, Chmielnicka 1985).

Wchłanianie drogą pokarmową

Badania na szczurach wykazały, że wchłanianie chloroetenu z przewodu pokarmowego następuje bardzo szybko i praktycznie całkowicie. Maksymalne stężenie we krwi osiągane jest już po 10 ÷ 20 min. od podania wodnych lub olejowych roztworów tego związku, a rodzaj rozpuszczalnika nie miał wpływu na szybkość wchłaniania (Jędrychowski, Chmielnicka 1985).

Wchłanianie przez skórę

Z badań na zwierzętach doświadczalnych wynika, że wchłanianie chloroetenu przez skórę jest niewielkie. U dwóch małych eksponowanych na chloroeten o stężeniu 2080 lub 18200 mg/ m^3 przez 2 lub 2,5 h ilość wchłoniętego chloroetenu stanowiła odpowiednio 0,031% i 0,023 % (Jędrychowski, Chmielnicka 1985).

Nie znaleziono danych ilościowych dotyczących wchłaniania tego związku przez skórę u ludzi.

Rozmieszczenie w ustroju

W czasie ekspozycji inhalacyjnej stężenie chloroetenu we krwi wzrasta szybko do ustalenia się pewnego poziomu, na którym utrzymuje się przez cały okres narażenia, aż do jego zakończenia. Po zakończeniu narażenia poziom chloroetenu we krwi gwałtownie spada. Badania na szczurach wykazały, że wielkość całkowitej retencji chloroetenu u zwierząt jest stosunkowo mała na skutek jego szybkiego metabolizmu i wydalania, przy czym narządem o najwyższej zawartości chloroetenu lub jego metabolitów jest wątroba (Jędrychowski, Chmielnicka 1985). W badaniach na ochotnikach eksponowanych inhalacyjnie na chloroeten w stężeniu 60 mg/ m^3 , 30 mg/ m^3 , 15 mg/ m^3 lub 7,5 mg/ m^3 przez 6 h wielkość retencji chloroetenu w płucach nie zależała od stężenia i osiągnęła największą wartość 46% w pierwszych 15 min. narażenia (Krajewski i in. 1980).

Po podaniu dożołądkowym chloroetenu w oleju kukurydzianym (w dawkach od 0,05 do 100 mg/kg mc.), stężenia chloroetenu w wątrobie były od 2 do 5 razy większe niż w innych tkankach (skóra, osocze, mięśnie, płuca, tkanka tłuszczowa, szkielet) (ATSDR 2006).

Metabolizm (Jędrychowski, Chmielnicka 1985; ATSDR 2006)

W warunkach narażenia inhalacyjnego szczurów na małe stężenia chloroetenu (26 mg/ m^3 / 10 ppm), związek ten ulegał prawie całkowicie przemianie metabolicznej (98,4% wchłoniętej dawki), w przypadku narażenia na bardzo duże stężenia (1300 mg/ m^3 / 500 ppm) metabolizm był znacznie mniej wydajny i wynosił 44,5% wchłoniętej dawki (Watanabe i in. 1978 a,b). Jeszcze większe różnice w wydajności metabolizmu

chloroetenu w zależności od wielkości dawki dotyczyły narażenia drogą pokarmową. Stwierdzono, że częstość występowania nowotworów wątroby u szczurów oraz wydajność wiązania się metabolitów chloroetenu z białkami w wątrobie były proporcjonalne nie do stężenia chloroetenu, a do ilości zmetabolizowanego związku.

Chloroeten jest metabolizowany w wątrobie przy udziale cytochromu P450. Pierwotnym produktem utleniania chloroetenu przez ten cytochrom jest tlenek chloroetyleny (CEO). Jest to związek wysoce nietrwały, szybko ulega przegrupowaniu do aldehydu chlorooctowego (CAA) oraz hydrolizie do aldehydu glikolowego, który ulega dalszej przemianie poprzez kwas glikolowy do utworzenia CO₂. CEO i CAA uważane są za najbardziej reaktywne produkty przemiany metabolicznej chloroetenu – czynniki odpowiedzialne za genotoksyczność związku. Proces ich detoksykacji zachodzi w wątrobie i polega na ich sprzęganiu z glutationem (GSH) przy udziale cytoplazmatycznej S-transferazy GSH (aldehyd chlorooctowy i kwas chlorooctowy) i mikrosomalnej S-transferazy GSH (tlenek chloroetyleny). W wyniku dalszych przemian produktów sprzęgania tlenu chloroetyleny, aldehydu chlorooctowego i kwasu chlorooctowego z GSH powstają metabolity wydalone z moczem.

Z badań przeprowadzonych na szczurach wynika, że w małych stężeniach (130 ÷ 273 mg/m³ / 50 – 105 ppm) główna droga przemian chloroetenu prowadzi przez kolejne oksydacje do chloroetanolu, aldehydu chlorooctowego i kwasu chlorooctowego, przy udziale dehydrogenazy alkoholowej. W większych stężeniach (> 520 mg/m³ / > 198 ppm) następuje epoksydacja chloroetenu z udziałem mikrosomalnych monooksygenaz, prowadząca do powstania epoksydu chloroetyleny. Metabolizm chloroetenu przebiega zgodnie z reakcją pierwszego rzędu tylko w zakresie małych stężeń, przy stężeniach większych ulega wysyceniu.

Wydalanie

Badania na zwierzętach wykazały, że główna droga wydalania chloroetenu zależy od wielkości wchłoniętej dawki (*Watanabe, Gehring 1976; Watanabe i in. 1978a, 1976b*). W przypadku narażenia na małe stężenia, metabolity chloroetenu były wydalone głównie z moczem. W przypadku większych stężeń, po przekroczeniu nasycenia metabolicznego, chloroeten było wydychany w postaci niezmienionej. U szczurów, po narażeniu inhalacyjnym na chloroeten w stężeniu 26 mg/m³/10 ppm, stężenie niezmienionego chloroetenu w powietrzu wydychanym wynosiło mniej niż 2% wielkości stężenia ekspozycyjnego, a dla narażenia w stężeniu 13000 mg/m³/5000 ppm – ponad 50% (*Jędrychowski, Chmielnicka 1985*). U szczurów okres połowicznego wydalania wynosił 20 ÷ 30 min dla narażenia na chloroeten w zakresie stężeń 26 ÷ 13000 mg/m³/10 ÷ 5000 ppm (*Watanabe i in. 1978a,b*). W badaniach ochotników eksponowanych inhalacyjnie na chloroeten w stężeniach 15 ÷ 60 mg/m³ przez 6 h, 30 min po zakończeniu ekspozycji jego stężenie w powietrzu wydychanym gwałtownie spadało i wyniosło ok. 5% stężenia ekspozycyjnego (*Krajewski i in. 1980*).

Wydalanie z moczem metabolitów chloroetenu u szczurów po narażeniu inhalacyjnym przebiegało dwufazowo. Półokres wydalania dla szybkiej fazy wynosił ok. 4,4 h dla narażenia w zakresie stężeń 26 ÷ 13000 mg/m³ / 10 ÷ 5000 ppm. Druga faza (wolna) stanowiła mniej niż 3% ogólnej ilości metabolitów chloroetenu wydanych z moczem: nie oznaczono czasu trwania tej fazy (*Watanabe i in. 1978a*).

Do metabolitów chloroetenu wydanych z moczem szczurów należą głównie kwas tiodwuglikolowy, *N*-acetylo-S-(2-hydroksyetylo)-cysteina oraz niezidentyfikowany związek. Proporcje tych metabolitów u szczurów były stałe, niezależnie od wielkości

narażenia (*Watanabe* i in. 1978a,b). W moczu ludzi eksponowanych inhalacyjnie na chloroeten stwierdzono obecność kwasu tioglikolowego i kwasu hydroksyetylmerkapturowego (*Heger* i in. 1982).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie toksyczne chloroetenu przypisuje się jego reaktywnym metabolitom, tlenkowi chloroetylenowi (CEO) i aldehydowi chlorooctowemu (CAA), które mogą wiązać się kowalencyjnie z kwasami nukleinowymi i białkami. W wyniku reakcji z kwasami nukleinowymi CEO i CAA tworzą etenopochodne oraz wiązania krzyżowe. Wśród adduktów zasad DNA powstałych w wyniku działania chloroetenu można wyróżnić 7-(2-oksoetylo)guaninę (7oeG), $N^2,3$ -etenoguaninę ($N^2,3$ -εG), 3, N^4 -etenocytozynę (3, N^4 εC, εC) oraz 1, N^6 -etenoadeninę (1, N^6 εA, εA) (*Mroczkowska-Słupska, Kuśmerek* 1994, *Krowisz* 2010).

Powstawanie zalkilowanych zasad kwasów nukleinowych uważa się za podstawę działania mutagennego i rakotwórczego chloroetenu, przy czym reaktywność chemiczna i biologiczna tlenku chloroetylenu jest znacznie większa niż aldehydu chlorooctowego, ale nie jest on stabilny w roztworze wodnym i ulega rozkładowi. Aldehyd chlorooctowy natomiast, chociaż mniej reaktywny jest związkiem stabilnym w fazie wodnej, co pozwala na jego migrację z wątroby do innych tkanek. Udowodniono, że reaktywne metabolity chloroetenu są w stanie przeniknąć przez błony komórkowe zachowując swe właściwości alkilujące, co zgodne jest z hipotezą, według której przemiana metaboliczna chloroetenu do jego rakotwórczych metabolitów zachodzi w hepatocytach, skąd metabolity wydostają się i działają na sąsiednie komórki śródbłonka indukując naczyńniakomięsaka (*Jędrychowski, Chmielnicka* 1985).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Chloroeten – alkohol etylowy

Grupy ciężarnych myszy CF-1, szczurów Sprague-Dawley i białych królików nowozelandzkich eksponowano na chloroeten w stężeniu 1300 mg/m³ / 500 ppm przez 7 h/dzień w okresie organogenezy. Następnie inne grupy myszy były podobnie narażone na działanie chloroetenu o stężeniu 130 mg/m³ / 50 ppm, a szczury i króliki były narażone na stężenie 6500 mg/m³/2500 ppm. Podczas gdy obserwowano toksyczność matczyną, nie wykazano działania toksycznego na rozwój zarodków i płodów u żadnego z trzech gatunków w badanych stężeniach. Jednoczesne narażenie inhalacyjne ciężarnych zwierząt na chloroeten plus podawanie 15% etanolu w wodzie pitnej powodowało toksyczne skutki większe niż te obserwowane u wszystkich trzech gatunków przy narażeniu na działanie samego chloroetenu. Skutki toksyczne dla płodu były podobne do tych opisanych dla tych trzech gatunków po podaniu etanolu bez narażenia na chloroeten (*John* i in. 1981). U szczurów jednoczesne długotrwałe podawanie alkoholu etylowego i jednoczesne narażenie na chloroeten powodowały zwiększenie częstości nowotworów wątroby i innych tkanek w porównaniu ze zwierzętami eksponowanymi tylko na chloroeten (*Radike* 1981).

Chloroeten – octan winylu

Chloroeten i octan winylu działały addytywnie w warunkach narażenia ostrego u zwierząt doświadczalnych (w oparciu o kryteria śmiertelności, działanie drażniące na drogi oddechowe oraz działanie neurotoksyczne). W badaniach na szczurach, które

narażono na chloroeten o stężeniu 200 mg/m³, octan winylu o stężeniu 100 mg/m³ i ich mieszaninę (200 mg chloroetenu/m³, 100 mg octanu winylu/m³), 5h dziennie, 5 dni/tydz przez 10 miesięcy wykazano, że w tych warunkach narażenia obydwa związki działały niezależnie od siebie (Sokal i in. 1981).

Chloroeten – fenol

Badano toksyczność mieszaniny chloroetenu i fenolu w powietrzu (obie substancje wchodzi w skład tworzyw sztucznych). Doświadczenie przeprowadzono na 4 grupach białych szczurów – samców szczepu Wistar. Liczebność grup narażonych wynosiła po 18 osobników, a grupy kontrolnej – 30 osobników. Chloroeten w stężeniu 1 mg/m³ obniżał sprawność ośrodkowego układu nerwowego i wydłużał czas krzepnięcia krwi, natomiast fenol w tym stężeniu obniżał sprawność ośrodkowego układu nerwowego. Mieszanina obu substancji w stężeniu 1 mg/m³ podawana drogą oddechową nie wywoływała u szczurów zmian w żadnym z zastosowanych testów. Wyniki badań świadczą, że obie substancje podawane równocześnie mogą nawzajem osłabić swoje działanie na ośrodkowy układ nerwowy w zakresie „uczenia” zwierząt (Chyba 1981a).

Chloroeten – formaldehyd

Badania przeprowadzono na białych szczurach (samcach) w celu oceny toksyczności mieszaniny chloroetenu i formaldehydu. Doświadczenie przeprowadzono na 4 grupach po 14 osobników w każdej (I grupa kontrolna, II grupa – chloroeten w stężeniu 1 mg/m³, III grupa – formaldehyd w stężeniu 1 mg/m³, IV grupa – mieszanina obu związków w stężeniu 1 mg/m³). W warunkach doświadczenia, obecność formaldehydu w stężeniu 1 mg/m³ nie wpływała w sposób istotny na toksyczność chloroetenu podawanego szczurom drogą oddechową. Zarówno chloroeten w stężeniu 1 mg/m³, jak i mieszanina chloroeten i formaldehydu w stężeniu 1 mg/m³, spowodowały u szczurów obniżenie sprawności ośrodkowego układu nerwowego i wydłużenie czasu krzepnięcia krwi (Chyba 1981b).

Chloroeten – dichlorek etylenu

Cheng i in. (1999) badali, czy łączne narażenie na dichlorek etylenu i chloroeten powoduje zwiększone ryzyko uszkodzenia wątroby. Jako wskaźniki uszkodzenia wątroby zastosowano ocenę aktywności aminotransferazy alaninowej w surowicy (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST) i gamma-glutamylotransferazy (GGT). W warunkach łącznego narażenia na dichlorek etylenu i chloroeten wykazano zależność aktywności ALT od stężenia. Autorzy stwierdzili, że już stosunkowo małe stężenia (< 2,6 mg/m³ / < 1 ppm) obu związków mogą spowodować uszkodzenia wątroby. W oparciu o wcześniejsze prace stwierdzono, że oba związki są metabolizowane przez cytochrom CYP2E1 do związków toksycznych uszkadzających wątrobę. W małych stężeniach oba związki zwiększają aktywność enzymów AST i ALT, natomiast w dużych stężeniach może dojść do konkurencji o CYP2E1 co powoduje mniejsze uszkodzenia wątroby. Z drugiej strony, autorzy rozważają, że S-transferaza glutationowa i dehydrogenaza aldehydowa odpowiedzialne za detoksyfikację reaktywnych metabolitów obu związków mogą ulec wysyceniu, co prowadzi do większego uszkodzenia wątroby.

Chloroeten – nieorganiczny arsen, 1,2-dichloroetan (DCE), trichloroetylen (TCE)

Nieorganiczny arsen, DCE, chloroeten i TCE są często identyfikowane jako zanieczyszczenia wód gruntowych w pobliżu miejsc składowania odpadów niebezpiecznych. Choć rakotwórczość każdej z tych substancji była szczegółowo badana,

niewiele jest informacji dotyczących ich rakotwórczego potencjału jako mieszaniny. Autorzy zbadali zdolność do rakotwórczego działania mieszaniny arsenu, DCE, chloroetenu i TCE po wielokrotnym podaniu. Wyniki wykazały antagonistyczne działanie tej czteroskładnikowej mieszaniny na rozwój przednowotworowych zmian wątroby, hiperplazję oskrzelowo-płucną i tworzenie gruczolaka (Pott i in. 1998).

Chloroeten – pirazol

Metabolizm chloroetenu został zahamowany poprzez podanie pojedynczej dawki 320 mg/kg mc. pirazolu na godzinę przed narażeniem inhalacyjnym na chloroeten (HSDB 2017).

Chloroeten - wirusowe zapalenie wątroby typu B i spożywanie alkoholu

Tajwańskie badania kliniczne na kohorcie 4096 mężczyzn z 6. zakładów polimeryzacji PVC (Wong i in. 2003) wykazały zwiększone ryzyko rozwoju raka wątroby u pracowników zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) w stosunku do pracowników nie zakażonych tym wirusem.

W innych badaniach kohortowych (1658 pracowników narażonych na chloroeten zatrudnionych w zakładach we Włoszech) wykazano, że ekspozycja na chloroeten jest niezależnym czynnikiem ryzyka dla rozwoju raka wątrobowokomórkowego i marskości wątroby synergistycznie działającą ze spożywaniem alkoholu i dodatkowo z wirusowym zapaleniem wątroby (Mastrangelo i in. 2004). Badania przeprowadzono w oparciu o 13 przypadków raka wątrobowokomórkowego i 40 przypadków marskości wątroby, które porównywano z grupą referencyjną, którą stanowiło 139 osób pochodzących z kohorty 1658 pracowników, u których nie stwierdzono ani przewlekłej choroby wątroby ani raka. Po uwzględnieniu czynników zakłócających (wiek, palenie tytoniu), każde zwiększenie CED na chloroeten o $2600 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy}/1000 \text{ ppm} \cdot \text{lata pracy}$ zwiększało ryzyko wystąpienia raka wątrobowokomórkowego o 71% (iloraz szans OR = 1,71; 95-procentowy CI: 1,28 ÷ 2,44) i ryzyko wystąpienia marskości wątroby o 37% (OR = 1,37, 95-procentowy CI: 1,13 ÷ 1,69). Skumulowane narażenia na chloroeten powyżej $6500 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy}/2500 \text{ ppm} \cdot \text{lata pracy}$ i spożywanie alkoholu powyżej 60 g/dzień powodowało, dodatkowe zwiększenie ryzyka wystąpienia raka wątrobowokomórkowego (OR = 409, 95-procentowy CI: 19,6 ÷ 8553) i marskości wątroby (OR = 752, 95-procentowy CI: 55,3 ÷ 10248), co sugeruje skutek synergistyczny chloroetenu i alkoholu etylowego. Skumulowane narażenia na chloroeten powyżej $6500 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy} / 2500 \text{ ppm} \cdot \text{lata pracy}$ i wirusowe zapalenie wątroby również skutkowało dodatkowym zwiększeniem ryzyka wystąpienia raka wątrobowokomórkowego (OR = 210, 95-procentowy CI: 7,13 ÷ 6203) i marskości wątroby (OR = 80,5, 95-procentowy CI: 3,67 ÷ 1763) (Mastrangelo i in. 2004).

Metabolity chloroetenu - lipopolisacharyd (LPS) - endotoksyna

Myszom szczepu C57Bl/6J podano chloroetanol (CE) – główny metabolit chloroetenu i po 24 h lipopolisacharyd (LPS) – endotoksynę stanowiącą amfifilowy integralny składnik zewnętrznej błony komórkowej osłony bakterii gram-ujemnych i cyjanobakterii. U myszy, narażenie na działanie samego CE nie spowodowało uszkodzenia wątroby. Narażenie na LPS powodowało stan zapalny wątroby, stres oksydacyjny, gromadzenie się lipidów i wyczerpywanie się glikogenu. Wpływ wszystkich tych zmiennych był potęgowany przez wcześniejsze narażenie na CE. Badania in vitro sugerują, że aldehyd chlorooctowy (CAA) – metabolit chloroetenu bezpośrednio uszkadza mitochondria. Co więcej, łączna ekspozycja komórek na CAA i

TNF α (ang. *tumor necrosis factor*, czynnik martwicy nowotworu) powodowała zwiększoną śmiertelność komórek. Podsumowując, narażenie na metabolity chloroetenu na poziomie, który nie jest jawnie hepatotoksyczny może wzmocnić uszkodzenie wątroby wywołane przez inny hepatotoksykant. Jest to dowód na to, że hepatotoksyczność chloroetenu może być modyfikowana przez dodatkowy stres metaboliczny, taki jak endotoksemia, która często występuje w ostrych (np. sepsa) i przewlekłych chorobach (np. NAFLD, *nonalcoholic fatty liver disease*, niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby) (Anders i in. 2016).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W badaniach Feng i in. (2017) wykazano istotną statystycznie zależność typu dawka-odpowiedź pomiędzy narażeniem na chloroeten a uszkodzeniami chromosomów oraz zależność między polimorfizmem genów związanych z procesem apoptozy a częstością występowania mikrojąder w limfocytach krwi obwodowej u pracowników zawodowo narażonych na działanie chloroetenu w Chinach. Badania Wang i in. (2011) obejmujące populację chińskich pracowników narażonych na chloroeten (grupa narażona: 229 osób; grupa referencyjna: 138 osób) wykazały silną zależność typu dawka-odpowiedź między skumulowanym narażeniem (CED, *cumulative exposure dose*) a częstością występowania mikrojąder i uszkodzeniami chromosomów. Częstość występowania mikrojąder w limfocytach krwi obwodowej zwiększała się istotnie wraz ze wzrostem CED wyrażonym iloczynem stężenia chloroetenu i lat pracy i wynosiła:

$0 < \text{CED} \leq 5 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy}$ – liczba osób = 4 (2,7 %)

$5 < \text{CED} \leq 20 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy}$ – liczba osób = 3 (15,0 %)

$20 < \text{CED} \leq 50 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy}$ – liczba osób = 8 (25,8 %)

$50 < \text{CED} \leq 300 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy}$ – liczba osób = 43 (37,7 %)

$\text{CED} \geq 300 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy}$ – liczba osób = 25 (46,3 %).

W badaniach Mastrangelo i in. (2004), każde zwiększenie CED o $2600 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy} / 1000 \text{ ppm} \cdot \text{lata pracy}$ zwiększało ryzyko wystąpienia HHC o 71% (OR = 1,71; 95-procentowy CI: 1,28 ÷ 2,44) i ryzyko wystąpienia marskości wątroby o 37% (OR = 1,37, 95-procentowy CI: 1,13 ÷ 1,69) (po uwzględnieniu czynników zakłócających).

Simonato i in. (1991) przeprowadzili badania, które dostarczyły mocnych dowodów na zależność typu dawka-odpowiedź, tj. zależność między CED wyrażonym iloczynem stężenia chloroetenu i lat pracy a ryzykiem zachorowania na ASL. Badaniami objęto 14351 osób. Narażenie na chloroeten zostało oszacowane z uwzględnieniem takich zmiennych jak: okres zatrudnienia, okres latencji od pierwszego narażenia, CED. Zachorowalność na HHC i ASL znacznie zwiększyła się wśród narażonych pracowników na chloroeten. Ryzyko względne (RR) zgonów z powodu ASL dla poszczególnych kategorii skumulowanego narażenia oszacowano na poziomie:

$< 5200 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy} / < 2000 \text{ ppm} \cdot \text{lata pracy}$ – RR = 1

$5200 \div 15600 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy} / 2000 \div 6000 \text{ ppm} \cdot \text{lata pracy}$ – RR = 6,8

$15600 \div 26000 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy} / 6000 \div 10000 \text{ ppm} \cdot \text{lata pracy}$ – RR = 24,7

$> 26000 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy} / > 10000 \text{ ppm} \cdot \text{lata pracy}$ – RR = 45,4.

Analiza przypadków zgonów z powodu ASL ujawniła najmniejszą wartość CED wynoszącą $803,52 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy} / 288 \text{ ppm} \cdot \text{lata pracy}$ u 45-letniego pracownika z okresem ekspozycji na chloroeten wynoszącym 10 lat, który zmarł 16 lat po pierwszej ekspozycji. To skumulowane narażenie zawodowe na chloroeten wynoszące $748,8 \text{ mg/m}^3 / 288 \text{ ppm}$ jest równe średniej ważonej stężenia wynoszącej $18,7 \text{ mg/m}^3 / \text{rok}$ /

$7,2 \text{ ppm/rok przez } 40 \text{ lat } (748,8 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy} / 288 \text{ ppm} \cdot \text{lata pracy} / 40 \text{ lat} = 20,1 \text{ mg/m}^3 / 7,2 \text{ ppm})$.

Wyniki *Simonato* i in. (1991) otrzymane w badaniach epidemiologicznych są porównywalne z wynikami badań na zwierzętach (*Maltoni* i in. 1981). *Maltoni* i in. (1981) raportowali wartość LOEL (*Lowest Observable Effect Level*) dla gruczolakoraka u szczurów na poziomie $13 \text{ mg/m}^3/5 \text{ ppm}$, a statystycznie nieistotne – najmniejsze stężenie dla ASL na poziomie $26 \text{ mg/m}^3/10 \text{ ppm}$.

Wyniki analizy wskazują na istotne ryzyko zachorowania na ASL u ludzi przy stężeniu wynoszącym $13 \div 26 \text{ mg/m}^3/5 \div 10 \text{ ppm}$.

Od czasu wprowadzenia wartości TWA chloroetenu na poziomie $2,6 \text{ mg/m}^3/1 \text{ ppm}$ w USA nie stwierdzono przypadków ASL wśród pracowników narażonych zawodowo na ten związek (ACGIH 2001). Brak przypadków ASL przy narażeniu średnioważonym nieprzekraczającym $2,6 \text{ mg/m}^3/1 \text{ ppm}$ może wskazywać, że ustalona wartość NDS jest poprawna (ACGIH 2001).

Z drugiej strony według *Wang* i in. (2011) $\text{TWA} = 2,6 \text{ mg/m}^3 / 1 \text{ ppm}$ może nadal nie wystarczająco chronić pracowników przed dodatkowym ryzykiem skutków genotoksycznych. Badania *Li* i in. (1998) dostarczyły silnych dowodów na poparcie zależności typu dawka-odpowiedź między wielkością narażeniem na chloroeten a biomarkerem surowicy p21. Wśród 14 osób dla których oszacowano $\text{CED} < 111,60 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy} / 40 \text{ ppm} \cdot \text{lata pracy}$, 5 osób (35,7%) było seropozytywne, a troje w przypadku CED wynoszącym $20,8 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy} / 8 \text{ ppm} \cdot \text{lata pracy}$ było seronegatywne (*Li* i in. 1998). *Smith* i in. (1998) badali mutacje w genie kodującym białko p53, które posiada własności supresora nowotworowego na pracownikach narażonych na działanie chloroeten. W celu określenia zależności pomiędzy ekspozycją chloroeten a biomarkerem p53 zbadano próbki surowicy na obecność zmutowanego białka p53 pobrane w latach 1987-1992 od 225 francuskich pracowników narażonych na chloroeten i od 111 osób grupy referencyjnej nie narażonej na chloroeten (z uwzględnieniem takich czynników zakłócających jak: wiek, płeć, rasa, palenie tytoniu i picie alkoholu). Wykazano statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania mutacji p53 wraz ze wzrostem wielkości narażenia. Wyniki te sugerują, że biomarker p53 jest związany z narażeniem na chloroeten i może być wczesnym wskaźnikiem ryzyka nowotworowego u osób narażonych (*Smith* i in. 1998). Na podstawie tych danych *Li* i in. (1998) uznali, że z uwagi na działanie genotoksyczne chloroetenu, wartość TWA należałoby zmniejszyć do $0,52 \text{ mg/m}^3/0,20 \text{ ppm}$. Wartość tą otrzymano przez podzielenie CED wynoszącego $20,8 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy} / 8 \text{ ppm} \cdot \text{lata pracy}$ przez 40 lat pracy.

W badaniach *Cheng* i in. (1999) u pracowników (251 mężczyzn) zawodowo narażonych na chloroeten obserwowano zwiększenie ryzyka wystąpienia nieprawidłowych poziomów wskaźników uszkodzenia wątroby – aminotransferazy alaniny (ALT) i aminotransferazy asparaginianowej (AST) przy umiarkowanej i małej wielkości narażenia, co sugeruje możliwość uszkodzenia wątroby w stężeniach chloroetenu $< 2,6 \text{ mg/m}^3 / < 1 \text{ ppm}$.

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY ORAZ DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W MATERIALE BIOLOGICZNYM (DSB) **Istniejące wartości NDS i ich podstawy**

W Polsce do 1989 r. obowiązywała wartość $\text{NDS} = 30 \text{ mg/m}^3$, kiedy to zmniejszono do 5 mg/m^3 oraz ustalono wartość $\text{NDSch} = 30 \text{ mg/m}^3$. Wartości te obowiązują do

chwili obecnej (Dz.U. 2014 poz. 817 z późn. zm.). W Europie i Stanach Zjednoczonych wartości TWA chloroetenu zawierają się w przedziale od 2,6 mg/m³ do 7,8 mg/m³. W Australii i Nowej Zelandii, TWA ustalono na poziomie 13 mg/m³. Wartości chwilowe (STEL) ustalono w 5 państwach członkowskich Unii Europejskiej: w Danii, na Węgrzech, w Austrii, Szwecji i w Polsce na poziomach odpowiednio: 6 mg/m³, 7,8 mg/m³, 10 mg/m³, 13 mg/m³ i 30 mg/m³, a w USA (OSHA) na poziomie 13 mg/m³. W Unii Europejskiej obowiązuje obecnie wartość średnioważona odnosząca się do 8-godzinnego dnia pracy na poziomie 7,8 mg/m³. W 2016 r. w oparciu o wkład badaczy, pracodawców, pracowników, przedstawicieli państw członkowskich i inspektorów pracy Komisja Europejska zaproponowała zmniejszenie wartości wiążącej (BOELV) chloroeten do poziomu 2,6 mg/m³ / 1 ppm (KE 2016), co zostało ujęte w dyrektywie 2017/2398/UE..

Wartości normatywów higienicznych dla chloroetenu w różnych państwach zestawiono w tabeli 15.

Tabela 15.

Wartości dopuszczalnych stężeń chloroetenu w powietrzu środowiska pracy w państwach UE i w wybranych krajach spoza UE (EC 2016, ACGIH 2015; DFG 2016; RTECS 2017; GESTIS 2017; Dz.u.2014 poz.817 z późn.zm.; SCOEL 2004)

Państwo	NDS	NDSCh	Uwagi
dyrektywa 2004/37/WE	7,77 mg/m ³ (3 ppm)	–	–
dyrektywa 2017/2398/UE	2,6 mg/m ³ (1 ppm)	–	–
Austria	5 mg/m ³	10 mg/m ³	Kancerogen
Belgia	7,77 mg/m ³	–	Kancerogen
Bułgaria	2,5 mg/m ³	–	–
Cypr	7,77 mg/m ³	–	–
Czechy	7,5 mg/m ³	–	–
Niemcy (AGS)	7,77 mg/m ³	–	MAK-1
Dania	3 mg/m ³	6 mg/m ³	Kancerogen
Estonia	3 mg/m ³	–	–
Grecja	7,64 mg/m ³	–	–
Hiszpania	7,8 mg/m ³	–	–
Finlandia	7,77 mg/m ³	–	–
Francja	2,59 mg/m ³	–	–
Chorwacja	7,77 mg/m ³	–	–
Węgry	7,77 mg/m ³	–	–
Irlandia	7,77 mg/m ³	–	–
Włochy	7,77 mg/m ³	–	–
Litwa	7,77 mg/m ³	–	–
Luksemburg	7,77 mg/m ³	–	–
Łotwa	7,77 mg/m ³	–	–
Malta	7,77 mg/m ³	–	–
Holandia	7,77 mg/m ³	–	–
Polska	5 mg/m ³	30 mg/m ³	–
Portugalia	7,77 mg/m ³	–	–
Rumunia	7,77 mg/m ³	–	–
Szwecja	2,5 mg/m ³	13 mg/m ³	–
Słowenia	5 mg/m ³	–	–
Słowacja	7,77 mg/m ³	–	–
Zjednoczone Królestwo	7,8 mg/m ³	–	–
Australia	13 mg/m ³	–	–
Kanada	2,6 mg/m ³ (1 ppm)	–	–
USA (ACGIH)	2,6 mg/m ³ (1 ppm)	–	A1

Państwo	NDS	NDSCh	Uwagi
USA (OSHA)	2,6 mg/m ³ (1 ppm)	13 mg/m ³ (5 ppm)	Ca
USA (NIOSH)	–	–	Ca
Iran	2,6 mg/m ³ (1 ppm)	–	–
Szwajcaria	5,2 mg/m ³ (2 ppm)	–	–
Nowa Zelandia	13 mg/m ³ (5 ppm)	–	–
Japonia	5,2 mg/m ³ (2 ppm)	–	–
Chiny	10 mg/m ³	–	–

Objaśnienia:

- CAS – Numer rejestru / *Chemical Abstracts Service*.
- ACGIH – Amerykańska Konferencja Higienistów Przemysłowych / *American Conference of Governmental Industrial Hygienists*.
- NIOSH – Narodowy Instytut Bezpieczeństwa Zawodowego i Zdrowia w USA / *US National Institute for Occupational Safety and Health*.
- OSHA – Ministerstwo Bezpieczeństwa Zawodowego i Zdrowia USA / *US Occupational Safety and Health Administration*.
- AGS - Komisja Oceny Substancji Niebezpiecznych / *Ausschuss für Gefahrstoffe*.
- DFG - Niemiecka Fundacja Badawcza / *Deutsche Forschungsgemeinschaft*.
- MAK-1 - Kategoria 1. Substancje, które powodują raka u człowieka i substancje, co do których przyjmuje się, że znacząco wpływają na ryzyko wystąpienia raka. Badania epidemiologiczne dostarczają wystarczających dowodów na pozytywny związek przyczynowy między narażeniem ludzi a wystąpieniem raka. Ograniczone dane epidemiologiczne natomiast mogą być poparte dowodami potwierdzającymi, że substancja wywołuje raka u ludzi na drodze mechanizmów charakterystycznych dla człowieka.
- ACGIH A1 - Grupa A1. Czynniki o potwierdzonym działaniu rakotwórczym na człowieka (czynnik wykazuje działanie rakotwórcze na ludzi potwierdzone dowodami pochodzącymi z badań epidemiologicznych).
- NIOSH Ca - Potencjalny kancerogen zawodowy oznacza substancję lub mieszaninę substancji, która powoduje zwiększenie zachorowalności na łagodne lub złośliwe nowotwory lub istotne skrócenie okresu latencji pomiędzy narażeniem a wystąpieniem nowotworów u ludzi albo u jednego lub więcej gatunków ssaków, w wyniku narażenia którakolwiek z dróg: oralną, oddechową lub przez skórę, lub jakiegokolwiek innego narażenia, które powoduje indukcję nowotworów w miejscu innym niż miejsce podania. Definicja ta obejmuje także każdą substancję, która jest metabolizowana przez ssaka do jednego lub więcej potencjalnych kancerogenów zawodowych. W celach profilaktycznych NIOSH zaleca, aby narażenie zawodowe na kancerogeny było ograniczone do najniższego stężenia. W celu maksymalnej obrony przed kancerogenem zalecono stosowanie respiratorów, jako najbardziej niezawodnych ochron dróg oddechowych.
- OSHA Ca - Kancerogen zawodowy. Narażenie zawodowe na te substancje powinno być kontrolowane przez niezbędny nadzór techniczny, czynności zawodowe powinny być wykonywane prawidłowo, a robotnicy wyposażeni w ochrony osobiste z respiratorami włącznie.
- Najwyższe Dopuszczalne Stężenie (NDS) - wartość średnia ważona stężenia, którego oddziaływanie na pracownika, w ciągu 8-godzinnego dobowego i przeciętnego tygodniowego wymiaru czasu pracy, określonego w Kodeksie pracy, przez okres jego aktywności zawodowej nie powinno spowodować ujemnych zmian w jego stanie zdrowia oraz w stanie zdrowia jego przyszłych pokoleń.
- Najwyższe Dopuszczalne Stężenie Chwilowe (NDSCh) - wartość średnia stężenia, która nie powinna spowodować ujemnych zmian w stanie zdrowia pracownika, jeżeli występuje w środowisku pracy nie dłużej niż 15 minut i nie częściej niż 2 razy w czasie zmiany roboczej, w odstępie czasu nie krótszym niż 1 godzina
- BOELV – wartości wiążące dopuszczalnego narażenia zawodowego są ustalane na podstawie najnowszych danych naukowych, uwarunkowań socjoekonomicznych oraz możliwości technicznych osiągnięcia takiej wartości w przemyśle; wartości BOELV są wprowadzane decyzją Rady i Parlamentu Europejskiego; dla substancji, dla których są ustalone wartości BOELV, państwa członkowskie muszą wyznaczyć odpowiednie wartości krajowe, które mogą być na tym samym poziomie, ale nie mogą przekraczać wartości ustalonych w UE.

Unia Europejska

Obowiązująca obecnie wartość wiążąca dla chloroetenu w Unii Europejskiej wynosi 7,77 mg/m³ (dyrektywa 2004/37/WE) W 20/28 państwach członkowskich UE

(łącznie z UK) wartość NDS wynosi $7,5 \div 7,8 \text{ mg/m}^3$, czyli tyle ile obecnie obowiązująca wartość w UE, w 3/28 – przyjęło wartość 5 mg/m^3 , a w 5/28 – $2,5 \div 3 \text{ mg/m}^3$ (tabela 16).

W 2016 r. Komisja Europejska zaproponowała ograniczenie narażenia zawodowego na działanie czynników rakotwórczych, w tym chloroetenu (Wniosek ... 2016). Grupa Robocza SCOEL uznała, że istnieje związek przyczynowo-skutkowy między narażeniem na chloroeten a zwiększonym ryzykiem zachorowań na bardzo rzadką formę nowotworu naczyniakomięsaka wątroby – ASL i zwiększonym ryzykiem zachorowań (zależność mniej wyraźna) na raka wątrobowokomórkowego (HHC). Komisja Europejska w oparciu o opinię SCOEL (SCOEL/SUM/109 final/2004) uznała, że obecna wartość dopuszczalna dla chloroeten jest zbyt duża ($\text{NDS} = 7,77 \text{ mg/m}^3$), aby mogła zapewnić pracownikom należyty poziom ochrony i należy ją zweryfikować w świetle najnowszych badań. Zaproponowano zmniejszenie obowiązującej wartości OEL i przyjęcie wartości wiążącej (*binding value*) na poziomie $2,6 \text{ mg/m}^3$. Nie zaproponowano wartości dla narażenia chwilowego. W dyrektywie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/2398 z dnia 12 grudnia 2017 r. zmieniającej dyrektywę 2004/37/WE w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów podczas pracy dla chloroetenu przyjęto wartość wiążącą na poziomie $2,6 \text{ mg/m}^3$.

Niemcy

W Niemczech, Komisja Badania Skutków Zdrowotnych Substancji Chemicznych w Środowisku Pracy (*Deutsche Forschungsgemeinschaft*, DFG) nie ustaliła normatywu MAK (*Maximale Arbeitsplatz-Konzentration*), który jest wyłącznie oparty na kryteriach zdrowotnych, z uwagi na właściwości rakotwórcze chloroetenu i zaliczyła go do kategorii MAK-1. Natomiast Komisja ds. Substancji Niebezpiecznych (*Ausschuss für Gefahrstoffe*, AGS) ustaliła tzw. techniczną wartości dopuszczalną (*Technische Richtkonzentration*, TRK) na poziomie $7,77 \text{ mg/m}^3$ (normatyw jest ustalany dla substancji rakotwórczych lub podejrzanych o działanie rakotwórcze). Przestrzeganie normatywu TRK ma na celu obniżenie ryzyka szkodliwych dla zdrowia skutków narażenia, pomimo iż całkowite wyeliminowanie ryzyka nie jest możliwe.

ACGIH

W ACGIH przyjęto wartość TLV-NDS chloroetenu na poziomie $2,6 \text{ mg/m}^3 / 1 \text{ ppm}$ (ACGIH 2001). W latach 50-tych i 60-tych dopuszczalna wielkość narażenia zawodowego na chloroeten w USA była bardzo duża i wynosiła $1300 \text{ mg/m}^3 / 500 \text{ ppm}$ (ACGIH 2001). Przy ustalaniu tej wartości oparto się na założeniu, że w stężeniach przekraczających tę wartość związek działa jak łagodny anestetyk o działaniu ogólnym. W 1961 r. *Dow Chemical Company* zaproponowała wartość $130 \text{ mg/m}^3 / 50 \text{ ppm}$ w oparciu o wyniki badań na zwierzętach, u których w wyniku przewlekłego narażenia na chloroeten o stężeniu $260 \text{ mg/m}^3 / 100 \text{ ppm}$ stwierdzono zmiany patologiczne wątroby. Doniesienia z lat 70-tych o zachorowalności i zgonach z powodu raka wątroby (ASL) spowodowały drastyczne zmniejszenie wartości normatywów higienicznych dla chloroetenu. Obecnie w USA obowiązuje wartość TLV-TWA na poziomie $2,6 \text{ mg/m}^3 / 1 \text{ ppm}$. Wartość ta ma maksymalnie zmniejszyć ryzyko wystąpienia nowotworów wątroby, głównie ASL u pracowników.

W tabeli 16 przedstawiono zmiany wartości normatywów higienicznych dla chloroetenu w ACGIH od 1946 r. do czasów obecnych.

Tabela 16

Zmiany wartości normatywów higienicznych chloroetenu w ACGIH od 1946 r. do czasów obecnych (ACGIH 2001)

Okres w latach	Normatyw higieniczny	Stężenie mg/m ³ /ppm	Uwagi
1946 - 1947	MAC-TWA	1300/500	-
1948 - 1962	TLV-TWA	1300/500	-
1963 - 1971	TLV-C	1300/500	-
1970	TLV-TWA - propozycja	520/200	-
1972 - 1977	TLV-TWA	520/200	-
1974	TLV - propozycja	-	A _{1c} - czynnik rakotwórczy dla człowieka - propozycja
1978 - 1979	TLV	-	A _{1c} - czynnik rakotwórczy
1978	TLV-TWA - propozycja	13/5	A _{1a} - czynnik rakotwórczy dla człowieka - propozycja
1980 - 1998	TLV-TWA	13/5	-
1980 - 1986	-	-	A _{1a} - czynnik rakotwórczy
1985	-	-	A ₁ - czynnik o potwierdzonym działaniu rakotwórczym na ludzi - propozycja
1987 - obecnie	-	-	A ₁ - czynnik o potwierdzonym działaniu rakotwórczym na ludzi
1998	TLV-TWA - propozycja	2,6/1	A ₁ - czynnik o potwierdzonym działaniu rakotwórczym na ludzi
1999	TLV-TWA	2,6/1	A ₁ - czynnik o potwierdzonym działaniu rakotwórczym na ludzi

Objaśnienia:

MAC-TWA - *maximum allowable concentration - eight-hour time weighted average* - maksymalne stężenie dopuszczalne - stężenie średnie ważone substancji, odnoszące się do 8-godzinnego dnia pracy i 40-godzinnego tygodnia pracy, które uważa się za niepowodujące szkodliwego wpływu na zdrowie u prawie wszystkich pracowników, narażonych w sposób powtarzalny, dzień po dniu;

TLV-TWA - *threshold limit value - eight-hour time weighted average* - progowa wartość graniczna, stężenie średnie ważone substancji, odnoszące się do 8-godzinnego dnia pracy i 40-godzinnego tygodnia pracy, które uważa się za niepowodujące szkodliwego wpływu na zdrowie u prawie wszystkich pracowników, narażonych w sposób powtarzalny, dzień po dniu;

TLV-C - *threshold limit value - ceiling* - progowa wartość graniczna, najwyższe dopuszczalne stężenie pułapowe

Dla proponowanej wartości przyjęto następujące uzasadnienie (ACGIH 2001)

W oparciu o wyniki badań epidemiologicznych chloroeten zaliczono do grupy A1 substancji rakotwórczych, tj. do grupy substancji o potwierdzonym działaniu rakotwórczym u ludzi. Do wyprowadzenia wartości TLV-TWA oparto się na wiedzy dotyczącej farmakokinetyki i metabolizmu tego związku. Przy ilościowej ocenie rakotwórczości dla ustalenia zależności typu dawka-odpowiedź w zakresie małych stężeń oparto się o dane dotyczące metabolitów chloroetenu, adduktów chloroetenu i DNA u szczurów i ludzi. Przy użyciu modeli matematycznych (*Probit*, *Weibull*) liczbę przypadków raka wątroby (ASL) przy narażeniu na stężenie 1 ppb oszacowano na 1 na 1000000 pracujących. Przy zastosowaniu modelu liniowego otrzymana wartość była znacznie większa. Szacowana liczba raka wątroby ASL była silnie skorelowana z czasem trwania narażenia i okresem latencji, sugerując że rozwój tego nowotworu poza metabolizmem chloroetenu zależy od kompleksu innych czynników nie uwzględnionych w modelach PBPK (*Physiologically Based Pharmacokinetic Model*) i modelu zależności dawka-odpowiedź w zakresie małych stężeń.

Badania *Simonato* i in. (1991) dostarczyły szczegółowych danych dotyczących zależności pomiędzy oszacowanym narażeniem zawodowym na chloroeten a

występowaniem naczyniakomięsaka i stały się podstawą do wyprowadzenia TLV-TWA dla tego związku w ACGIH. W badaniach *Simonato* i in. (1991) wykazano zależność zachorowań na raka wątroby ASL od zawodowego skumulowanego narażenia (CED) wyrażonego stężeniem i czasem trwania narażenia w latach. Mocną stroną tych badań jest duża populacja badanych pracowników (14351 osób), jak również uwzględnienie takich zmiennych jak: czas trwania zatrudnienia, okres latencji, CED, wielkość narażenia, jak również potwierdzone rozpoznanie raka wątroby ASL badaniami histologicznymi. Wśród 24 rozpoznanych przypadków raka wątroby, w jednym przypadku nowotwór rozwinął się w wyniku skumulowanego narażenia CED wynoszącego $748,8 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{lata pracy} / 288 \text{ ppm} \cdot \text{lata pracy}$. U pracownika narażonego przez 10 lat na stężenie około $74,9 \text{ mg/m}^3 / 28,8 \text{ ppm}$, rak wątroby ASL rozwinął się po 16 latach od narażenia początkowego. Silna korelacja między CED i zachorowaniem na ASL wspiera tezę, że jeśli osoba ta pracowałaby przez 45 lat w narażeniu na chloroeten w stężeniu $16,9 \text{ mg/m}^3 / 6,5 \text{ ppm}$ to skumulowane narażenia wynosiłoby $748,8 \text{ mg/m}^3 / 288 \text{ ppm}$, co doprowadziłoby do rozwoju raka wątroby ASL.

Tak więc zdaniem ekspertów ACGIH, stężenie $16,9 \text{ mg/m}^3 / 6,5 \text{ ppm}$ przy narażeniu przez 45 lat należy uznać jako najmniejsze stężenie powodujące raka wątroby ASL (LOEL, *Lowest Observable Effect Level*).

Wyniki badań na zwierzętach (*Maltoni* i in. 1981) są zbieżne z wynikami badań *Simonato* i in. (1991). Najmniejsze stężenie, przy którym obserwowano statystycznie istotną liczbę nowotworów u szczurów wynosi $13 \text{ mg/m}^3 / 5 \text{ ppm}$ w przypadku gruczolakoraka sutka i $26 \text{ mg/m}^3 / 10 \text{ ppm}$ w przypadku raka wątroby ASL (*Maltoni* i in. 1981). Wyniki badań na ludziach i zwierzętach wskazują, że wielkość narażenia na chloroeten wywołująca nowotwory u ludzi mieści się w przedziale od $13 \div 26 \text{ mg/m}^3 / 5 \div 10 \text{ ppm}$. Dopuszcza się, że nowotworowe skutki narażenia u niektórych osób mogą wystąpić już przy mniejszych poziomach narażenia. Przyjmując $16,9 \text{ mg/m}^3 / 6,5 \text{ ppm}$ jako wartość LOEL w oparciu o dane z badań epidemiologicznych ustalono wartość TLV-TWA na poziomie $2,6 \text{ mg/m}^3 / 1 \text{ ppm}$ chroniącą pracowników przed wystąpieniem raka wątroby ASL. Substancja nie została oznakowana notacją „Skin” oraz „SEN”, jak również nie ustalono wartości TLV-STEL.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Chloroeten jest związkiem o udowodnionym epidemiologicznie działaniu rakotwórczym, mającym podłoże genotoksyczne. Działanie rakotwórcze chloroetenu wynika z powstawania reaktywnych metabolitów, głównie tlenku chloroetyleny i aldehydu chlorooctowego, które reagując z DNA działają mutagennie i inicjują procesy nowotworowe. Narządem docelowym działania toksycznego chloroetenu w narażeniu przewlekłym jest wątroba, a skutkiem krytycznym rozwój nowotworów wątroby. W badaniach epidemiologicznych wykazano istotną statystycznie zależność przyczynowo-skutkową między zawodowym narażeniem na chloroeten a zapadalnością na naczyniakomięsaka wątroby i raka wątrobowokomórkowego. Przyjmuje się pogląd, że dla związków rakotwórczych o działaniu genotoksycznym nie jest możliwe ustalenie całkowicie bezpiecznego poziomu ekspozycji. Międzyresortowa Komisja ds. Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynnikiów Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy przyjęła dla czynników rakotwórczych akceptowane poziomy ryzyka zawodowego zawarte w granicach od 10^{-4} do 10^{-3} (Czerczak 2004; Skowroń, Czerczak 2013).

Toksykokinetyka chloroetenu (narażenie inhalacyjne) wykazuje zależność liniową w zakresie małych stężeń. W oparciu o model PBPK (*Physiologically-Based Pharmacokinetic Model*) wyliczono, że zależność jest liniowa do 100 mg/m³, dalej zachodzi wysycenie metabolizmu, które prowadzi do nieliniowej zależności typu dawka-odpowiedź (Clewell i in. 1995). W celu określenia ryzyka powstawania nowotworów przy mniejszych wielkościach ekspozycji zawodowej zastosowano model zakładający bezprogowe działanie chloroetenu i prostoliniową zależność skutku nowotworowego od stężenia chloroetenu przy danym czasie ekspozycji (SCOEL 2004). Pierwszą próbę ekstrapolowania ryzyka raka u ludzi z powodu chloroetenu z danych doświadczalnych na zwierzętach podjęli Gehring i in. (1979), ale nie uwzględnili różnic metabolicznych między gatunkami, w tym faktu, że metabolizm chloroetenu u ludzi jest wolniejszy niż u szczurów (Buchter i in. 1978). Obecnie głównym narzędziem stosowanym do oceny ryzyka jest model PBPK uwzględniający różnice w metabolizmie ludzi i zwierząt (Clewell i in. 1995; Reitz i in. 1996; WHO, 1999).

Komitet Naukowy ds. Dopuszczalnych Norm Zawodowego Narażenia na Oddziaływanie Czynniki Chemiczne w Pracy (SCOEL) w oparciu o dostępną ilościową ocenę ryzyka wystąpienia raka wątroby ASL przy użyciu modelu PBPK opartą na wynikach badań epidemiologicznych i badań na zwierzętach oszacował ryzyko wystąpienia ASL w wyniku 40-letniego narażenia zawodowego na chloroeten, które przedstawiono w tabeli 17.

Tabela 17.

Ryzyko wystąpienia naczyniakomiesaka wątroby (ASL) w wyniku 40-letniego narażenia zawodowego na chloroeten (SCOEL 2004)

Stężenie chloroetenu w ppm (mg/m ³)	Ryzyko wystąpienia naczyniakomiesaka wątroby
2,6 mg/m ³ / 1 ppm	$3 \cdot 10^{-4}$
5,2 mg/m ³ / 2 ppm	$6 \cdot 10^{-4}$
7,8 mg/m ³ / 3 ppm	$9 \cdot 10^{-4}$

W oparciu o powyższe obliczenia oraz akceptowany poziom ryzyka zawodowego dla czynników rakotwórczych zawarty w granicach od 10^{-4} do 10^{-3} , zaproponowano przyjąć wartość NDS na poziomie ryzyka $3 \cdot 10^{-4}$, któremu odpowiada wartość stężenia 2,6 mg/m³/1 ppm. Oznacza to możliwość przyrostu wystąpienia 3 przypadków naczyniakomiesaka wątroby (ASL) na 10000 osób. Wartość normatywu higienicznego powinna zminimalizować skutki nowotworowe, jak również zabezpieczyć pracowników przed rozwojem „choroby chlorku winylu”, toksycznością rozwojową i działaniem na rozrodczość, które przy proponowanej wartości NDS nie powinny stanowić dodatkowego zagrożenia dla pracowników. Nie ma podstaw merytorycznych do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) i dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB). Normatyw oznakowano „Carc. 1A” – substancja rakotwórcza kategorii 1A.

W dokumentacji Institute of Occupational Medicine (IOM, Research Project: P937/19, May 2011) oszacowano, że w 2006 r. w UE około 19 000 pracowników zakładów VCM i PVC zatrudnionych głównie przy syntezie i polimeryzacji oraz plastyfikacji i przetwórstwie polimerów było narażonych na chloroeten. Średnie geometryczne stężenie chloroetenu na stanowiskach pracy wynosiło 0,14 mg/m³ (0,05 ppm), czyli systematycznie od 1970 r., gdy narażenie na chloroeten przekraczało 50 mg/m³ (19,6 ppm), ulegało zmniejszeniu. Oszacowano, że około 5% pracowników w UE jest narażonych na chloroeten w stężeniu powyżej 7,77 mg/m³ (3 ppm). W raporcie oszacowano, że w 2010 r. w UE około 14 zgonów nastąpi wskutek raka wątroby i

podobna liczba zgonów spowodowana wcześniejszym narażeniem na chloroeten, co odpowiada około 0,03% wszystkich zgonów z powodu raka wątroby wśród narażonych pracowników. Jeżeli nie zostaną podjęte działania zmniejszające narażenie pracowników na chloroeten, w oparciu o przedstawione powyżej dane, w 2060 r. nie będzie zgonów z powodu raka wątroby, ale średnia długość życia ulegnie skróceniu o 3 lata. Zmniejszenie wartości dopuszczalnej chloroetenu do stężenia 2,6 mg/m³ (1 ppm) zmniejszy to ryzyko do zera. Korzyści dla zdrowia przy przyjęciu wartości wiążącej chloroetenu na poziomie 2,6 mg/m³ (1 ppm) oszacowano na 1 ÷ 3 mln EUR. W większości przedsiębiorstw w UE stosujących chloroeten obecnie narażenie jest mniejsze niż 5,2 mg/m³ (2 ppm). Przyjęcie wartości wiążącej dla chloroetenu na poziomie 2,6 mg/m³ (1 ppm) będzie wiązało się dla przedsiębiorstw z poniesieniem kosztów modernizacji urządzeń oraz ich konserwacji. Oszacowano, że w latach 2010-2069, jeżeli produkcja związku nie będzie wstrzymywana na kilka dni z powodu konserwacji urządzeń, koszty, jakie będą musiały ponieść przedsiębiorstwa wyniosą od 90 mln EUR do 185 mln EUR (w zależności od regionu). Jeżeli nie będzie przerw w produkcji, to koszty będą mniejsze rzędu 40 ÷ 65 mln EUR (IOM, Research Project: P937/19, May 2011).

Proponowana wartość jest zgodna z wartością TLV-TWA chloroeten przyjętą przez ACGIH i w Kanadzie oraz proponowaną przez Komitet Naukowy SCOEL wartością wiążącą dla tego związku, jak również umieszczoną w dyrektywie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/2398 z dnia 12 grudnia 2017 r. zmieniająca dyrektywę 2004/37/WE w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów podczas pracy.

Zgodnie z dokumentacją ACGIH od czasu ustalenia wartości TLV-TWA na poziomie 2,6 mg/m³/1 ppm nie stwierdzono przypadków ASL wśród pracowników narażonych zawodowo na chloroeten w Stanach Zjednoczonych. Z uwagi jednak na możliwe działanie genotoksyczne w małych stężeniach (< 2,60 mg/m³/ < 1 ppm) należałoby nałożyć na pracodawców obowiązek monitorowania stężenia tego związku w środowisku pracy i utrzymywania go poniżej wartości NDS na możliwie najniższym poziomie. Z uwagi na silną korelację między liczbą zachorowań na naczyniomięśniaka wątroby oraz narażenia skumulowanego (CED), skrócenie okresu zatrudnienia w narażeniu na chloroeten dodatkowo zmniejszyłoby ryzyko wystąpienia nowotworów.

PIŚMIENNICTWO

- ACGIH (2001) Documentation of the threshold limit values and biological exposures indices. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati, OH.
- ACGIH (2015) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. ACGIH, Cincinnati, OH.
- AEGL-Committee (2012) Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals: Vol. 11. The National Academies Press, Washington D.C.
- Anders L.C. i in. (2016) Vinyl Chloride Metabolites Potentiate Inflammatory Liver Injury Caused by LPS in Mice. *Toxicological Sciences* 151(2), 312–323.
- Anderson D. (1999) Factors contributing to biomarker responses in exposed workers. *Mutat. Res.* 428, 197–202.
- Anderson D., Richardson C.R. (1981) Issues relevant to the assessment of chemically induced chromosome damage in vivo and their relationship to chemical mutagenesis. *Mutat. Res.* 90, 261–272.
- Anderson D., Hodge M.C.E., Purchase I.F.H. (1976) Vinyl chloride: Dominant lethal studies in male CD-1 mice. *Mutat. Res.* 40, 359–370.
- Anderson D., Richardson C.R., Purchase I.F.H. i in. (1981) Chromosomal analysis in vinyl chloride exposed workers: Comparison of the standard technique with the sister chromatid exchange technique. *Mutat. Res.* 83, 137–144.

- Anderson D., Richardson C.R., Weight T.M. i in. (1980) Chromosomal analysis in vinyl chloride exposed workers: Results from analysis 18 and 42 months after an initial sampling. *Mutat. Res.* 79, 151-162.
- Andrews A.W., Zawistowski E.S., Valentine C.R. (1976) A comparison of the mutagenic properties of vinyl chloride and methyl chloride. *Mutat. Res.* 40, 273-275.
- ATSDR (2006) Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for vinyl chloride. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta (GA) (dostęp: 9.07.2017) [<https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=282&tid=51>].
- Awara W.M., El-Nabi S.H., El-Gohary M. (1998) Assessment of vinyl chloride-induced DNA damage in lymphocytes of plastic industry workers using a single-cell gel electrophoresis technique. *Toxicology* 128, 9-16.
- Bao Y.-S., Jiang H., Liu J. (1988) The effects of vinyl chloride on pregnancy, parturition, and fetal development among female workers. *Zhenghua Yufang Vixue Zazhi* 22(6), 343-346.
- Bartsch H., Malaveille C., Montesano R. (1975) Human, rat and mouse liver-mediated mutagenicity of vinyl chloride in *S. typhimurium* strains. *Int. J. Cancer* 15, 429-437.
- Bartsch H., Malaveille C., Montesano R. (1976) The predictive value of tissue-mediated mutagenicity assays to assess the carcinogenic risk of chemicals. *IARC Sci. Publ.* 12, 467-491.
- Bartsch H., Malaveille C., Barbin A., Planche G. (1979) Mutagenic and alkylating metabolites of haloethylenes, chlorobutadienes and dichlorobutenes produced by rodent or human liver tissues. *Arch. Toxicol.* 41, 249-277.
- Basler A., Röhrborn G. (1980) *Arch. Toxicol.* 45, 1-7.
- Becker R., Nikolova T., Wolff I. i in. (2001) Frequency of HPRT mutants in humans exposed to vinyl chloride via an environmental accident. *Mutat. Res.* 494, 87-96.
- Bi W., Wang Y., Huang M. i in. (1985) Effect of vinyl chloride on testis in rats. *Ecotoxicol. Environ. Safety* 10, 281-289.
- Błędzki A.K., Nowaczek W. (1995) Poli(chlorek winylu) - materiał niezbędny także w przyszłości, czy stanowiący potencjalne zagrożenie dla środowiska. *Polimery* 40(1), 1-15.
- Block J. B. (1974) Angiosarcoma of the liver following vinyl chloride exposure. *J. Am. Med. Assoc.* 229: 53-54.
- Bogdanikowa B., Zawilska J. (1984) Kompleksy immunologiczne w surowicy osób narażonych zawodowo na chlorek winylu. *Przegląd Lekarski* 41(3), 253-257.
- Bolt H.M., Filser J.G. (1983) Quantitative Aspekte der Kanzerogenität von Vinylbromid. *Verh Dtsch Ges Arbeitsmedizin (Gentner, Stuttgart)* 23: 433-437
- Bolt H.M., Laib R.J., Peter H. i in. (1986) DNA adducts of halogenated hydrocarbons. *J Cancer Res. Clin. Oncol.* 112, 92-96.
- Brady J., Liberatore F., Harpe P., Greenwald P., Burnett W., Davies J. N. P., Bishop M., Polan A., Vianna N. (1977) Angiosarcoma of the liver: an epidemiologic survey. *J. Natl. Cancer Inst.* 59: 1383-1385.
- Brinker K., Lumia M., Markiewicz K.V. i in. (2015) Assessment of Emergency Responders After a Vinyl Chloride Release from a Train Derailment — New Jersey, 2012. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 63(53), 1233-1237.
- BUA (1992) Vinyl Chloride: (chloroethene); BUA Report 35, March 1989, red. GDCh Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance, Weinheim; New York, Basel, Cambridge: VCH.
- Buchter A., Bolt H.M., Filser J. (1978) Pharmakokinetik und Karzinogenese von Vinylchlorid. *Arbeitsmedizinische Risikobeurteilung. Verh Dtsch Ges Arbeitsmed (Gentner, Stuttgart)* 18, 111-124.
- Buffler P. i in. (1979) Mortality experience of workers in a vinyl chloride monomer production plant. *JOM* 21, 195-203.
- Cave M. i in. (2010) Toxicant-Associated Steatohepatitis in Vinyl Chloride Workers. *Hepatology* 51(2), 474-481.
- Cheng T.J., Huang M.L., You N.C., Du C.L., Chau T.T. (1999) Abnormal liver function in workers exposed to low levels of ethylene dichloride and vinyl chloride monomer. *J. Occup. Environ. Med.* 41(12), 1128-1133.
- Chiazze i in. (1977) Mortality among employees of PVC fabricators. *JOM* 19, 623-628.
- Chyba A. (1981) Badanie toksyczności mieszaniny chlorku winylu i fenolu w powietrzu. *Roczn. PZN, T. XXXII*, nr. 4.
- Chyba A. (1981) Toksyczność mieszaniny chlorku winylu i formaldehydu w powietrzu. *Roczn. PZN, T. XXXII*, nr. 4.

- Ciroussel F., Barbin A., Eberle G. i in. (1990) Investigations on the relationship between DNA ethenobase adduct levels in several organs of vinyl chloride-exposed rats and cancer susceptibility. *Biochem. Pharmacol.* 39, 1109-1113.
- Clewell H.J., Gentry J.M., Gearhart B.C., i in. (1995) Considering pharmacokinetic and mechanistic information in cancer risk assessments for environmental contaminants: Examples with vinyl chloride and trichloroethylene. *Chemosphere* 31, 1, 2561-2578.
- CRD (2017) Dane Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje, Mieszaniny, Czynniki i Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym. Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera, Łódź, 2017 [materiały niepublikowane, przygotowane dla Zespołu Ekspertów ds. Czynników Chemicznych Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN].
- Creech J., Johnson M.N. (1974) Angiosarcoma of liver in the manufacture of polivinyl chloride. *JOM* 16, 150-151.
- Czerczak S. (2004) Zasady ustalania wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń chemicznych czynników szkodliwych w środowisku pracy. *Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy* 4(42), 5-18.
- Dane CRChZ (2017) Dane Centralnego Rejestru Chorób Zawodowych. Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera, Łódź 2017 [materiały niepublikowane, przygotowane dla Zespołu Ekspertów ds. Czynników Chemicznych Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN]
- DFG (2016) Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT values 2017: Maximum concentrations and biological tolerance values at the workplace. Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Raport Nr 53. Wiley Online Library, Bonn 2013. (dostęp: 9.07.2017), [<http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/9783527812110>]
- DFG (1995) Deutsche Forschungsgemeinschaft (German Research Foundation): The MAK Collection for Occupational Health and Safety: Vinyl chloride [BAT Value Documentation, 1995] Biological Exposure Values for Occupational Toxicants and Carcinogens, Vol. 2 (1995) (dostęp: 9.07.2017) [<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.bb7501e0002/pdf>]
- Di Lorenzo L., Corfiati M., Catacchio T. (2012) Liver Angiosarcoma From Past Exposure to Vinyl Chloride: A Case Report. *Med. Lav.* 103(6), 459-465.
- Doll R. (1988) Effects of exposure to vinyl chloride. An assessment of the evidence. *Scand. J. Work Environ. Health* 14, 61-78.
- Doss M., Lange C.E., Veltman G. (1984) Vinyl chloride-induced hepatic coproporphyrinuria with transition to chronic hepatic porphyria. *Klin. Wochenschr.* 62(4), 175-178.
- Dragani T.A., Carlo Zocchetti C. (2008) Occupational exposure to vinyl chloride and risk of hepatocellular carcinoma *Cancer Causes Control* 19, 1193-1200.
- Drevon C., Kuroki T. (1979) Mutagenicity of vinyl chloride, vinylidene chloride and chloroprene in V79 Chinese hamster cells. *Mutat. Res.* 67, 173-182.
- Du C.L., Wang J.D. (1998) Increased morbidity odds ratio of primary liver cancer and cirrhosis of the liver among vinyl chloride monomer workers. *Occup. Environ. Med.* 55, 528-532.
- Du C.L., Kuo M.L., Chang H.L. i in. (1995) Changes in lymphocyte single strand breakage and liver function of workers exposed to vinyl chloride monomer. *Toxicol. Lett.* 77, 379-385.
- Ducatman A., Hirschhorn K., Selikoff I.J. (1975) Vinyl chloride exposure and human chromosome aberrations. *Mutat. Res.* 31, 163-168.
- duPont. (1992) Initial submission: *In vitro* microbial mutagenicity studies of chloroethylene with cover letter dated 05/08/92 and attachments. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under Section 8EHQ. OTS0539817 (cyt. za ATSDR 2006).
- duPont. (1992b) Initial submission: Mutagenicity activity of chloroethylene in the Salmonella/microsome assay with cover letter dated 05/08/92 and attachments. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under TSCA Section 8EHQ. OTS0539547 (cyt. za ATSDR 2006).
- duPont. (1992c) Initial submission: Chloroethylene: Chinese hamster ovary assay for mutagenicity with cover letter dated 05/08/92 and attachments. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under TSCA Section 8EHQ. OTS0539535 (cyt. za ATSDR 2006).
- Dura K., Starek A., Wędrychowicz A. i wsp. (1979) Wpływ chlorku winylu na funkcję i strukturę wątroby szczurów. *Przegląd Lekarski* 36(9), 673-677.
- [Dz.U. 2014 poz. 817 z późn. zm.] Rozporządzenie Ministra Pracy i Polityki Społecznej z dnia 6 czerwca 2014 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń substancji szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.
- [Dz.Urz. UE z dnia 31 grudnia 2008 r. L 353.] Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006

- [Dz.U. nr 217 z 2002 r. poz. 1833 ze zm.] Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy. Dz.U. nr 217 z 2002 r. poz. 1833 ze zm. Dz.U. nr 212 z 2005 r. poz. 1769; Dz.U. nr 161 z 2007 r. poz. 1142; Dz.U. 2009 nr 105 poz. 873; Dz.U. nr 141 z 2010 r. poz. 950 oraz Dz.U. 2011 nr 274 poz. 1621.
- Dyrektywa 2004/37/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 29 kwietnia 2004 r. w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów podczas pracy (szósta dyrektywa szczegółowa w rozumieniu art. 16 ust. 1 dyrektywy Rady 89/391/EWG) (wersja skodyfikowana) (Tekst mający znaczenie dla EOG), Dz.U. L 158 z 30.4.2004, s. 50.
- Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/2398 z dnia 12 grudnia 2017 r. zmieniająca dyrektywę 2004/37/WE w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów podczas pracy. Dz.U. L 345 z 27.12.2017, 87.
- Easter M., Von Burg R. (1994) Vinyl chloride. *Journal of Applied Toxicology* 14, 301–307.
- Eberle G., Barbin A., Laib R.J. i in. (1989) 1,N-6-etheno-2'-deoxyadenosine and 3,N-4-etheno-2'-deoxy cytidine detected by monoclonal antibodies in lung and liver DNA of rats exposed to vinyl chloride. *Carcinogenesis* 10, 209-212.
- EC (2016) COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT IMPACT ASSESSMENT Accompanying the document Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council amending Directive 2004/37/EC on the protection of workers from the risks related to exposure to carcinogens or mutagens at work. Brussels, 13.5.2016 SWD (2016) 152 final
- Edmonds L.D., Anderson C.E., Flynt J.W. (1978) Congenital central nervous system malformations and vinyl chloride monomer exposure: A community study. *Teratology* 17, 137-142.
- Elmore J.D., Wong J.L., Laumbach A.D. i in. (1976) Vinyl chloride mutagenicity via the metabolites chlorooxirane and chloroacetaldehyde monomer hydrate. *Biochem. Biophys. Acta* 442, 405-419.
- EPA (2000) U.S. Environmental Protection Agency. Toxicological Review of Vinyl Chloride. In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS), Washington, DC.
- Fedtke N., Boucheron J.A., Walker V.E. i in. (1990) Vinyl chloride-induced DNA adducts. II: Formation and persistence of 7-(2-oxoethyl)guanine and N-2,3-ethenoguanine in rat tissue DNA. *Carcinogenesis* 11(8), 1287-1292.
- Feng N., Zheng G., Hao Y. i in (2017) Mutations in Apoptotic Genes and Micronucleus Occurrence in Vinyl Chloride-Exposed Workers in China. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 58, 39-45.
- Feron V.J., Hendriksen C.F.M., Speek A.J. (1981) Lifespan oral toxicity study of vinyl chloride in rats. *Food Cosm. Toxicol.* 19, 317-333.
- Feron V.J., Kroes R. (1979) One-year time sequence inhalation toxicity study of vinyl chloride in rats. II. Morphological changes in the respiratory tract, ceruminous gland, brain, kidneys, heart and spleen. *Toxicology* 13, 131-141.
- Feron V.J., Kruysse A., Til H.P. (1979) One-year time-sequence inhalation toxicity study of vinyl chloride in rats. I. Growth, mortality, haematology, clinical chemistry, and organ weights. *Toxicology* 13, 25-35.
- Fontana L., Marion M. J., Ughetto S., Catilina P. (2006) Glutathione S-transferase M1 and GST T1 genetic polymorphisms and Raynaud's phenomenon in French vinyl chloride monomer-exposed workers. *J. Hum. Genet.* 51, 879–886.
- Fox A.J., Collier P.F. (1977) Mortality experience of workers exposed to vinyl chloride monomer in the manufacture of polyvinyl chloride in Great Britain. *Br. J. Ind. Med.* 34, 1-10.
- Franco V. (2010) Vinyl Chloride Monomer Production Expected to Grow 2.7 % Annually Through 2020. MarketResearch.com. (dostęp: 9.07.2017) [<http://www.marketwired.com/press-release/vinyl-chloride-monomer-production-expected-to-grow-27-annually-through-2020-1364433.htm>].
- Freudiger H., Bounameaux H., Garcia J. (1988) Acroosteolysis and Raynaud's phenomenon after vinyl chloride exposure. *Vasa* 17, 216-218.
- Frullanti E., La Vecchia C., Boffetta P., Zocchetti C. (2012) Vinyl chloride exposure and cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Dig. Liver. Dis.* 44(9), 775-779.
- Fučić A. (1998) Could cytogenetics and stereochemistry provide a new classification of chemical mutagens? *Period. Biol.* 100(3), 277-280.
- Fučić A., Garaj-Vrhovac V. (1997) Micronucleus assay and mitotic activity – The methods for determination of recent vinyl chloride monomer exposure. *Environ. Mol. Mutagen.* 29(28), 16.
- Fučić A., Barkovic D., Garaj-Vrhovac V. i in. (1996) An eight-year follow-up study of a population occupationally exposed to vinyl chloride monomer. *Mutat. Res.* 360, 237-238.

- Fučić A., Barković D., Garaj-Vrhovac V. i in. (1996) A nine-year follow-up study of a population occupationally exposed to vinyl chloride monomer. *Mutat. Res.* 361, 49-53.
- Fučić A., Garaj-Vrhovac V., Dimitrović B. i in. (1992) The persistence of sister-chromatid exchange frequencies in men occupationally exposed to vinyl chloride monomer. *Mutat. Res.* 281(2), 129-132.
- Fučić A., Hitrec V., Garaj-Vrhovac V. i in. (1995) Relationship between locations of chromosome breaks induced by vinyl chloride monomer and lymphocytosis. *Am. J. Ind. Med.* 27(4), 565-571.
- Fučić A., Horvat D., Dimitrović B. (1990) Localization of breaks induced by vinyl chloride in the human chromosomes of lymphocytes. *Mutat. Res.* 243, 95-99.
- Funes-Cravioto F., Lambert B., Lindsten J. i in. (1975) Chromosome aberrations in workers exposed to vinyl chloride. *Lancet* 1(22), 459.
- Garaj-Vrhovac V., Fučić A., Horvat D. (1990) Comparison of chromosome aberration and micronucleus induction in human-lymphocytes after occupational exposure to vinyl chloride monomer and microwave radiation. *Periodicum Biologorum* 92(4), 41-416.
- Gedigke P., Muller R., Bechtelsheimer H. (1975) Morphology of liver damage among polyvinyl chloride production workers. A report on 51 cases. *Ann. NY Acad. Sci.* 246, 278-285.
- Gehring P.J., Watanabe P.G., Park C.N. (1978) Resolution of dose-response toxicity data for chemicals requiring metabolic activation: Example-vinyl chloride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 44, 581-591.
- Gehring P.J., Watanabe P.G., Park C.N. (1979) Risk of angiosarcoma in workers exposed to vinyl chloride as predicted from studies in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 49, 15-21.
- Gennaro V., Ceppi M., Crosignani P., Montanaro F. (2008) Reanalysis of updated mortality among vinyl and polyvinyl chloride workers: confirmation of historical evidence and new findings. *BMC Public Health* 8(1), 21.
- Gennaro V., Ceppi M., Montanaro F. (2003) Reanalysis of mortality in a petrochemical plant producing vinyl chloride and polyvinyl chloride. *Epidemiol. Prev.* 27, 221-225.
- GESTIS (2017) IFA International limit values (dostęp: 9.07.2017) [<http://limitvalue.ifa.dguv.de/>].
- GIS (2016) Zestawienie zbiorcze danych dotyczących ekspozycji pracowników na wybrane substancje chemiczne w latach 2015 – 2016. Dane Głównego Inspektoratu Sanitarnego dla Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN. Warszawa 2016 [materiały niepublikowane, przygotowane dla Zespołu Ekspertów ds. Czynników Chemicznych Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN]
- Głuszczyk M. (1982) Przewlekłe zatrucie chlorem winylu pracowników zatrudnionych przy produkcji polichloru winylu metodą suspensyjną w latach 1967-1977. *Studia i Materiały Monograficzne* 3(11).
- Grainger R.G., Walker A.E., Ward A.M. (1980) Vinyl chloride monomer-induced disease: clinical, radiological, and immunological aspects. In: *Induced Disease, Drug Irradiation. Occupation*. Preger L., ed. Grune and Stratton, New York, 191-214.
- Green T., Hathway D.E. (1978) Interactions of vinyl chloride with rat-liver DNA *in vivo*. *Chem. Biol. Interact.* 22, 211-224.
- Gromiec J.P., Dobecki M. (1989) Narażenie na chlorek winylu w polskim przemyśle. *Med. Pr.* 40(6), 369-375.
- Guido M., Sarcognato S., Pelletti G., Fassan M., Murer B., Snenghi R. (2016) Case study. Sequential development of hepatocellular carcinoma and liver angiosarcoma in a vinyl chloride-exposed worker. *Human Pathology* 57, 193-196.
- Gwinner L.M., Laib R.J., Filser J.G. i in. (1983) Evidence of chloroethylene oxide being the reactive metabolite of vinyl chloride towards DNA: Comparative studies with 2,2'-dichlorodiethyl ether. *Carcinogenesis* 4, 1483-1486.
- Hamilton and Hardy's Industrial Toxicology, 6th Edition, R. D. Harbison, M. M. Bourgeois, G.T. Johnson (eds), John Wiley & Sons, 2015, p. 777
- Hansteen I.L., Hillestad L., Thiis-Evensen E. i in. (1978) Effects of vinyl chloride in man: A cytogenetic follow-up study. *Mutat. Res.* 51, 271-278.
- Heger M., Muller G., Norpoth K. (1982) *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 50, 187-196.
- Hehir R.M., McNamara B.P., McLaughlin J. (1981) Cancer induction following single and multiple exposure to a constant amount of vinyl chloride monomer. *Environ. Health Perspect.* 41, 63-72.
- Heldaas S. i in. (1984) Incidence of cancer among vinyl chloride and polyvinyl chloride workers. *Br. J. Ind. Med.* 41, 25-30.
- Ho S.F., Phoon W.H., Gan S.L. i in. (1991) Persistent liver dysfunction among workers at a vinyl chloride monomer polymerization plant. *J. Soc. Occup. Med.* 41(1), 10-16.
- Hozo I., Miric D., Bojic L., i in. (2000) Liver angiosarcoma and hemangiopericytoma after occupational exposure to vinyl chloride monomer. *Environmental Health Perspectives* 108, 793.

- Hrivnak L., Rozinova Z., Korony S.* i in. (1990) Cytogenetic analysis of peripheral blood lymphocytes in workers exposed to vinyl chloride. *Mutat. Res.* 240, 83-85.
- HSDB (2017) Vinyl chloride. Hazardous Substance Data Bank. (dostęp: 9.07.2017) [<https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+169>].
- Hsieh Hui-I.* i in. (2011) Mortality from liver cancer and leukaemia among polyvinyl chloride workers in Taiwan: an updated study. *Occup. Environ. Med.* 68, 120-125.
- Huberman E., Bartsch H., Sachs I.* (1975) Mutation induction in Chinese hamster V79 cells by two vinyl chloride metabolites, chloroethylene oxide and 2-chloroacetaldehyde. *Int. J. Cancer* 16, 639-644.
- Hüttner E., Nikolova T.* (1998) Cytogenetic analysis of peripheral lymphocytes in a population exposed to vinyl chloride through an accidental release into the environment. *Toxicol. Lett.* 96-97, 143-148.
- Hüttner E., Nikolova T., Foth H.* (1998) Genotoxic effects in humans after an accidental vinyl chloride exposure. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 357(4), 141.
- Hüttner E., Gotze A., Nikolova T.* (1999) Chromosomal aberrations in humans as genetic endpoints to assess the impact of pollution. *Mutat. Res.* 45, 251-257.
- IARC (1974) Some anti-thyroid and related substances, nitrofurans and industrial chemical. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Chem. Man. 7, 1-326.
- IARC (1979) Some monomers, plastics and synthetic elastomers, and acrolein. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Chem. Hum. 19, 1-513.
- IARC (1987) Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1 to 42. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. Suppl. 7, 1-440.
- IARC (2008) 1,3-Butadiene, ethylene oxide and vinyl halides (vinyl fluoride, vinyl chloride and vinylbromide). IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. 97, 1-510.
- IARC (2012). IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 100F: 451-478. Lyon, International Agency for Research on Cancer. (dostęp: 9.07.2017) [<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/mono100F-31.pdf>].
- ICSC (2000) ICSC database: International Chemical Safety Cards - ILO (dostęp: 9.07.2017) [http://www.ilo.org/safework/info/publications/WCMS_324863/lang--en/index.htm]
- Infante P.F.* (1976a) Oncogenic and mutagenic risks in communities with polyvinyl chloride production facilities. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 271, 49-57.
- Infante P.F., Wagoner J.K., McMichael A.J.* i in. (1976b) Genetic risks of vinyl chloride. *Lancet* 3, 734-735.
- Infante P.F., Wagoner J.K., Waxweiler R.J.* (1976) Carcinogenic, mutagenic, and teratogenic risks associated with vinyl chloride. *Mutat. Res.* 41, 131-142.
- Institute of Occupational Medicine IOM, Research Project: P937/19, May 2011
- Jacobsen J.S., Perkins C.P., Callahan J.T.* i in. (1989) Mechanisms of mutagenesis by chloroacetaldehyde. *Genetics* 121, 213-222.
- Jaeger R.J., Reynolds E.S., Conolly E.B.* (1974) Acute hepatic injury by vinyl chloride in rats pretreated with phenobarbital. *Nature* 252, 724-726.
- Jakubiak Z.* (2006) Wytwarzanie polimerów 311[31]. Z4.08 Instytut Technologii Eksploatacji – Państwowy Instytut Badawczy Radom „Projekt współfinansowany ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego”
- Jayson M.I.V., Bailey A.J., Black C.* (1976) Clinical aspects of vinyl chloride disease: Collagen studies in acroosteolysis. *Proc. R. Soc. Med.* 69, 295-297.
- Jędrychowski R., Chmielnicka J.* (1985) Ocena toksyczności chlorku winylu na podstawie jego metabolizmu. *Med. Pr.* 36(1), 31-41.
- John J.A., Smith F.A., Schwetz B.A.* (1981) Vinyl chloride: inhalation teratology study in mice, rats and rabbits. *Environ. Health Perspect.* 41, 171-177.
- John J.A., Smith F.A., Leong B.K.J.* (1977) The effects of maternally inhaled vinyl chloride on embryonal and fetal development in mice, rats, and rabbits. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 39, 497-513.
- Jones R.D.* i in. (1988) A mortality study of vinyl chloride monomer workers employed in the United Kingdom in 1940-1974. *Scand. J. Work Environ. Health*, 153-160.
- Kandala J.C., Mrema J.E.K., Deangelo A.* i in. (1990) 2-Chloroacetaldehyde and 2-chloroacetal are potent inhibitors of DNA synthesis in animal cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 167, 457-463.
- KE (2016) Komisja Europejska - Zestawienie informacji, Bruksela 13 maja 2016. (dostęp: 9.07.2017) [http://europa.eu/rapid/press-release_MEMO-16-1655_pl.htm].
- Kielhorn J., Melber C., Wahnschaffe U., Aitio A., Mangelsdorf I.* (2000) Vinyl chloride: still a cause for concern. *Environ. Health. Perspect.* 108, 579-588.
- Koischwitz D., Marsteller H.J., Lackner K., Brecht G., Brecht T.* (1980) Changes in the arteries in the hand and fingers due to vinyl chloride exposure. *Rofo.* 132(1), 62-68.

- Krajewska B., Lutz W., Kiereś H. (1984) Testy czynnościowe wątroby i niektóre parametry biochemiczne w surowicy krwi u pracowników przewlekle narażonych na chlorek winylu. *Med. Pr.* 35, 343-349.
- Krajewski J., Dobecki M., Gromiec J.P. (1980) Retention of vinyl chloride in the human lung. *Br. J. Ind. Med.* 37, 373-374.
- Krowisz B. (2010) Udział bakteryjnych dioksygenaz z rodziny AlkB w naprawie egzocyklicznych uszkodzeń DNA The role of bacterial AlkB dioxygenases in repair of exocyclic DNA adducts. Praca magisterska na kierunku Biologia Praca wykonana pod kierunkiem dr Agnieszki Maciejewskiej Zakład Biologii Molekularnej IBB PAN. Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie Wydział Rolnictwa i Biologii Numer albumu 118999, Warszawa 2010.
- Kucerova M., Polivkova Z., Batora J. (1979) Comparative evaluation of the frequency of chromosomal aberrations and the SCE numbers in peripheral lymphocytes of workers occupationally exposed to vinyl chloride monomers. *Mutat. Res.* 67, 97-100.
- Kudo Y.Y., Yamada S., Nakamura I. (1990) On the changes in peripheral red cells in mice exposed to vinyl chloride monomer. *Pol. J. Occup. Med.* 3(3), 301-310.
- Laib R.J., Bolt H.M. (1977) Alkylation of RNA by vinyl chloride metabolites *in vitro* and *in vivo*: Formation of 1-N-6-ethenoadenosine. *Toxicology* 8, 185-195.
- Laib R.J., Bolt H.M., Cartier R. i in. (1989) Increased alkylation of liver DNA and cell turnover in young versus old rats exposed to vinyl chloride correlates with cancer susceptibility. *Toxicol. Lett.* 45, 231-239.
- Langauer-Lewowicka H., Kurzbauer H., Byczkowska Z. (1983) Vinyl chloride disease-neurological disturbances. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 52, 151-157.
- Lange C.E., Jüne S., Stein G. i in. (1974) Vinyl chloride disease - a systemic sclerosis due to occupational exposure? *Int. Arch. Arbeitsmed.* 32, 1-32.
- Laplanche A., Clavel-Chapelon F., Contassot J.C., Lanouzière C., The French chloroeten Group (1992) Exposure to vinyl chloride monomer: results of a cohort study after a seven year follow up. *Br. J. Ind. Med.* 49,134-137.
- Laplanche A., Clavel F., Contassot J.C. i in. (1987) Exposure to vinyl chloride monomer. Report on cohort study. *Br. J. Ind. Med.* 44, 711-715.
- Lester D., Greenberg L.A., Adams W.R. (1963) Effects of single and repeated exposure of humans and rats to vinyl chloride. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 24, 265-275.
- Lewis R., Rempala G. (2003) A case-cohort study of angiosarcoma of the liver and brain cancer at a polymer production plant. *J. Occup. Environ. Med.* 45, 538- 545.
- Lewis R., Rempala G., Dell L.D., Mundt K.A. (2003) Vinyl chloride and liver and brain cancer at a polymer production plant in Louisville, Kentucky. *J. Occup. Environ. Med.* 45, 533- 537.
- Li Y., Marion M-J., Asherova M. i in. (1998) Mutant p21 *ras* in vinyl chloride-exposed workers. *Biomarkers* 3(6), 433-439.
- Lilis R., Anderson H., Nicholson W.J. (1975) Prevalence of disease among vinyl chloride and polyvinyl chloride workers. *Ann. NY Acad. Sci.* 246, 22-41.
- Liss G.M., Greenberg R.A., Tamburro C.H. (1985) Use of serum bile acids in the identification of vinyl chloride hepatotoxicity. *Am. J. Med.* 78, 68-76.
- Lopez V. i in. (2013) The long-term effects of occupational exposure to vinyl chloride monomer on microcirculation: a cross-sectional study 15 years after retirement. *BMJ Open* 3:e002785. doi:10.1136/bmjopen-2013-002785. (dostęp: 9.07.2017) [http://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/3/6/e002785.full.pdf].
- Loprieno N., Barale R., Baroncelli S. i in. (1977) Induction of gene mutations and gene conversions by vinyl chloride metabolites in yeast. *Cancer Res.* 46, 253-257.
- Lotti, M. (2017) Do occupational exposures to vinyl chloride cause hepatocellular carcinoma and cirrhosis? *Liver Int.* 37, 630-633.
- Lundberg I. i in. (1993) Mortality and cancer incidence among PVC - processing workers in Sweden. *Am. J. Ind. Med.* 23, 313-319.
- Magnusson J., Ramel C. (1978) Mutagenic effects of vinyl chloride on *Drosophila melanogaster* with and without pretreatment with sodium phenobarbiturate. *Mutat. Res.* 57, 307-312.
- Makarov I.A. (1984) Sexual disorders in male workers occupationally exposed to methylmethacrylate and vinyl chloride. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 6, 19-23.
- Makarov I.A., Solovyeva M.S., Gnelitsky G.I. (1984) Sexual disorders in women chronically exposed to methylmethacrylate and vinyl chloride. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 3, 22-27.
- Malaveille C., Bartsch H., Barbin A. i in. (1975) Mutagenicity of vinyl chloride, chloroethyleneoxide, chloroacetaldehyde and chloroethanol. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 63, 363-370.

- Maltoni C., Lefmine G., Ciliberti A. i in. (1981) Carcinogenicity bioassays of vinyl chloride monomer: A model of risk assessment on an experimental basis. *Environ. Health Perspect.* 41, 3-29.
- Marsteller H.J., Lebach W.K., Muller R. i in. (1975) Unusual splenomegalic liver disease as evidenced by peritoneoscopy and guided liver biopsy among polyvinyl chloride production workers. *Ann. NY Acad. Sci.*, 95-134.
- Mastromatteo E., Fisher A.M., Christie H. (1960) Acute inhalation toxicity of vinyl chloride to laboratory animals. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 394-398.
- Mastrangelo G., Martines D., Fedeli U. (2010) Vinyl chloride and the liver: Misrepresentation of epidemiological evidence. *Journal of Hepatology* 52(5), 776-777.
- Mastrangelo G., Fedeli U., Fadda E. i in. (2004) Increased risk of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in vinyl chloride workers: synergistic effect of occupational exposure with alcohol intake. *Environ. Health Perspect.* 112, 1188-1192.
- Mastrangelo G., Fedeli U., Fadda E. i in. (2003) Lung cancer risk in workers exposed to poly(vinyl chloride) dust: a nested case-referent study. *Occup. Environ. Med.* 60, 423-428.
- McCann J., Simmon V., Streitwieser D. i in. (1975) Mutagenicity of chloroacetaldehyde, a possible metabolic product of 1,2-dichloroethane (ethylene dichloride), chloroethanol (ethylene chlorohydrin), vinyl chloride and cyclophosphamide. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 72, 3190-3193.
- Meester C., Duverger-van Bogaert M., Lambotte-Vandepaer M. i in. (1980) Mutagenicity of vinyl chloride in the Ames test. Possible artifacts related to experimental conditions. *Mutat. Res.* 77, 175-179.
- Monson R.R. i in. (1975) Proportional mortality among vinyl chloride workers. *Environ. Health Perspect.* 11, 75-77.
- Morinello E.J., Ham A.-J.L., Ranasinghe A. i in. (2002a) Molecular dosimetry and repair of N-2,3-ethenoguanine in rats exposed to vinyl chloride. *Cancer. Res.* 62, 5189-5195.
- Morinello E.J., Koe H., Ranasinghe A. i in. (2002b) Differential induction of N-2,3-ethenoguanine in rat brain and liver after exposure to vinyl chloride. *Cancer. Res.* 62, 5183-5188.
- Mroczkowska-Słupska M., Kuśmerek J.T. (1994) Molekularne podstawy mutagennego działania chlorku winylu. *Postępy Biochemii* 40(1), 31-39.
- Mundt K.A., Dell L.D., Austin R.P. i in. (2000) Historical cohort study of 10 109 men in the North American vinyl chloride industry, 1942-72: update of cancer mortality to 31 December 1995. *Occup. Environ. Med.* 57, 774-781.
- Mundt K.A., Dell L.D., Crawford L. i in. (2017) Quantitative estimated exposure to vinyl chloride and risk of angiosarcoma of the liver and hepatocellular cancer in the US industry-wide vinyl chloride cohort: mortality update through 2013. *Occup. Environ. Med.* 0, 1-8.
- Mur J.M., Mandereau L., Deplan F., Paris A., Richard A., Hemon D. (1992) Spontaneous abortion and exposure to vinyl chloride. *Lancet* 339, 127-128.
- NIOSH (2010) NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards. Department of Health & Human Services, Centers for Disease Control & Prevention. National Institute for Occupational Safety & Health. DHHS (NIOSH) Publication No. 2010-168 (2010). Available from: <http://www.cdc.gov/niosh/npg>
- Obłój-Muzaj M., Stankiewicz S., Poturalski R., Werner K. (1996) Problem emisji chlorku winylu na przykładzie wytwórni PVC w Zakładach Azotowych "Włocławek S.A.". *Polimery* 41 (11-12), 687-689.
- OECD (2001) SIDS initial assessment report for SIAM 13. Vinyl chloride. Organisation for Economic Co-operation and Development. Bern, Switzerland: UNEP Publications. (dostęp: 9.07.2017) [<http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDsids/sidspub.html>]
- Osterman-Golkar S., Jultmark D., Segerback D. i in. (1977) Alkylation of DNA and proteins in mice exposed to vinyl chloride. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 76, 259-266.
- Ostlere L.S., Harris D., Buckley C. i in. (1992) Atypical systemic-sclerosis following exposure to vinyl chloride monomer - a case report and review of the cutaneous aspects of vinyl chloride disease. *Clin. Exp. Dermatol.* 17(3), 208-210.
- Patty F.A., Yapt W.P., Waite C.P.: Acute response of guinea pigs to vapors to some new commercial organic compounds. V. Vinyl chloride. *Public. Health Rep.*, 1930, 45, 1963-1971
- Perticoni G.F., Abbritti G., Catisani T.A. i in. (1986) Polineuropathy in workers with long exposure to vinyl chloride. Electro-physiological study. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 26, 41-47.
- Pirastu R., Baccini M., Biggeri A., Comba P. (2003) Epidemiologic study of workers exposed to vinyl chloride in Porto Marghera: mortality update. *Epidemiol. Prev.* 27, 161-172.
- Podoll K., Berg-Dammer E., Noth J. (1990) Neurologic and psychiatric disorders in vinyl chloride disease. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 58(11), 439-443.
- Poncelet F., de Meester C., Duverger-van Bogaert M. i in. (1980) Influence of experimental factors on the mutagenicity of vinylic monomers. *Arch. Toxicol. Suppl.* 4, 63-66.

- Popper H., Maltoni C., Selikoff I.J. (1981) Vinyl chloride-induced hepatic lesions in man and rodents: A comparison. *Liver* 1, 7-20.
- Pott W.A., Benjamin S.A., Yang R.S. (1998) Antagonistic interactions of an arsenic-containing mixture in a multiple organ carcinogenicity bioassay. *Cancer Lett.* 133(2), 185-90.
- Prodan L., Suciu I., Pislaru V. i in. (1975) Experimental chronic poisoning with vinyl chloride (monochloroethene). *Ann. NY Acad. Sci.* 246, 159-163.
- Purchase I.F.H., Richardson C.R., Anderson D. (1975) Chromosomal and dominant lethal effects of vinyl chloride. *Lancet*, 410-411.
- Purchase I.F.H., Richardson C.R., Anderson D. (1976) Clinical aspects of vinyl chloride disease: Chromosomal effects in peripheral lymphocytes. *Proc. R. Soc. Med.* 69, 290-292.
- Purchase I.F.H., Richardson C.R., Anderson D. i in. (1978) Chromosomal analysis in vinyl chloride exposed workers. *Mutat. Res.* 57, 325-334.
- Purchase I.F.H., Stafford J., Paddle G.M. (1987) Vinyl chloride: An assessment of the risk of occupational exposure. *Food Chem. Toxicol.* 25, 187-202.
- Qiu Y-L, Wang W, Wang T, i in. (2008) Genetic polymorphisms, messenger RNA expression of p53, p21, and CCND1, and possible links with chromosomal aberrations in Chinese vinyl chloride-exposed workers. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 17, 2578-2584.
- Quan, Hongyu i in. (2014) Vinyl chloride monomer (CHLOREK WINYLU) induces high occurrence of neural tube defects in embryonic mouse brain during neurulation. *Cellular and Molecular Neurobiology* 34(4), 619-630.
- Radike MJ, Stemmer K, Bingham E. (1981) Effect of ethanol on vinyl chloride carcinogenesis. *Environ. Health Perspect.* 41:59-62.
- Rannug U., Gothe R., Wachtmeister C.A. (1976) The mutagenicity of chloroethylene oxide, chloroacetaldehyde, 2-chloroethanol and chloroacetic acid, conceivable metabolites of vinyl chloride. *Chem. Biol. Interact.* 12, 251-263.
- Rannug U., Johansson A., Ramel C. i in. (1974) The mutagenicity of vinyl chloride after metabolic activation. *Ambio* 3, 194-197.
- Reitz RH I in. (1996) Predicting cancer risk from vinyl chloride exposure with a physiologically based pharmacokinetic model. *Toxicol Appl Pharmacol* 137, 253-267.
- Richardson C.R., Styles J.A., Bennet I.P. (1983) Activity of vinyl chloride monomer in the mouse micronucleus assay. *Mutat. Res.* 122, 139-142.
- Rinsky R.A. i in. (1988) Study of mortality among chemical workers in the Kanawha Valley at West Virginia. *Am. J. Ind. Med.* 13, 429-438.
- Rosenman K.D., Rizzo J.E., Conomos M.G. i in. (1989) Central nervous system malformation in relation to two polyvinyl chloride production facilities. *Arch. Environ. Health* 44(5), 279-282.
- RTECS (2017) [komputerowa baza danych], on-line.
- Salnikova L.S., Kotosovskaya I.A. (1980) Effect of vinyl chloride on embryogenesis of rats. *Gig. Tr. Prof. Zabol.*, 46-47.
- Schaffner F. (1978) Effect of long-term vinyl chloride exposure in mouse liver structure. *Falk Symposium* 25, 189-199.
- Schindler J., Li Y., Marion M.J., Paroly A., Brandt-Rauf P.W. (2007) The effect of genetic polymorphisms in the vinyl chloride metabolic pathway on mutagenic risk. *J. Hum. Genet.* 52(5), 448-55.
- SCOEL (2004) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits: Risk Assessment for Vinyl Chloride, SCOEL/SUM/109 final, November 2004.
- Selenskas S. (1995) Pancreatic cancer among workers processing synthetic resins. *Am. J. Ind. Med.* 28, 385-398.
- Sherman M. (2009) Vinyl chloride and the liver. *J. Hepatol.* 51, 1074-1081.
- Short R.D., Minor J.L., Winston J.M. i in. (1977) A dominant lethal study in male rats after repeated exposures to vinyl chloride or vinylidene chloride. *J. Toxicol. Environ. Health* 3, 965-968.
- Simmon V.F., Kauhanen K., Tardiff R.G. (1977) Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. *Proc. Second. Int. Conf. Environ. Mutagens*, Edinburgh, July 11-15, 1977. *Progress in Genetic Toxicology*. Amsterdam. Elsevier/North Holland Biomedical Press., 249-258.
- Simonato L., L'Abbe K.A., Andersen A. i in. (1991) A collaborative study of cancer incidence and mortality among vinyl chloride workers. *Scan. J. Work Environ. Health* 17(3), 159-169.
- Sińczuk-Walczyk H., Głuszczyk M. (1982) Niektóre aspekty obrazu kliniczno-elektroencefalograficznego u pracowników narażonych na przewlekłe działanie chlorku winylu. *Med. Pr.* 33(5-6), 349-354.
- Singer B., Spengler S.J., Chavez F. i in. (1987) The vinyl chloride-derived nucleoside, N-2,3-ethenoguanosine, is a highly efficient mutagen in transcription. *Carcinogenesis* 8, 745-747.

- Sinues B., Sanz A., Bernal M.L.* i in. (1991) Sister chromatid exchanges, proliferating rate index, and micronuclei in biomonitoring of internal exposure to vinyl chloride monomer in plastic industry workers. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 108(1), 37-45.
- Skowroń J., Czerczak S.* (2013) Zasady ustalania dopuszczalnych poziomów narażenia dla czynników rakotwórczych w środowisku pracy w Polsce i w krajach Unii Europejskiej. *Medycyna Pracy* 64(4):541-563.
- Smith S.J., Li Y., Whitley R.* i in. (1998) Molecular epidemiology of p53 protein mutations in workers exposed to vinyl chloride. *Am. J. Epidemiol.* 147(3), 302-308.
- Smulevich V.B., Fedotova I.V., Filatova V.S.* (1988) Increasing evidence of the rise of cancer in workers exposed to vinylchloride. *Br. J. Ind. Med.* 45, 93-97.
- Sokal J.A., Barański B., Majka J.* i in (1980) Experimental studies on the chronic toxic effects of vinylchloride in rats. *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.* 24, 285-294.
- Sokal J.A., Barański B., Czajkowska T., Majka J.* i in (1981) Sprawozdanie z pracy MZ-IX.1.13 IMP, Łódź 1981.
- Sokal J.A., Czajkowska T., Górny R.* i wsp. (1983) Sprawozdanie z pracy MZ-IX.1.47 IMP, Łódź 1983.
- Suciu I., Prodan L., Ilea E.* i in. (1975) Clinical manifestations in vinyl chloride poisoning. *Ann. NY Acad. Sci.* 246, 53-69.
- Suzuki Y.* (1980) Nonneoplastic effects of vinyl chloride in mouse lung. *Environ. Res.* 21, 235-253.
- Suzuki Y.* (1981) Neoplastic and nonneoplastic effects of vinyl chloride in mouse lung. *Environ. Health Perspect.* 41, 31-52.
- Swenberg J.A., Fedtke N., Ciroussel F.* i in. 1992. Etheno adducts formed in DNA of vinyl chlorideexposed rats are highly persistent in liver. *Carcinogenesis* 13(4), 727-729.
- Szerszenowicz A., Kiereś H., Głuszc M.* i in. (1984) Zachowanie się stężeń heptoglobiny w surowicy pracowników narażonych przewlekłe na działanie chlorku winylu. *Przegląd Lekarski* 41, 489-492.
- Tamburro C.H., Makk L., Popper H.* (1984) Early hepatic histologic alterations among chemical (vinyl monomer) workers. *Hepatology* 4, 413-418.
- Thériault G., Allard P.* (1981) Cancer mortality of a group of Canadian workers exposed to vinyl chloride monomer. *J. Occup. Med.* 23, 671-676.
- Thériault G., Iturra H., Gingras S.* (1983) Evaluation of the association between birth defects and exposure to ambient vinyl chloride. *Teratology* 27(3), 359-70.
- Thornton S.R.* i in (2002) Embryo-Fetal Developmental and Reproductive Toxicology of Vinyl Chloride in Rats. *Toxicol. Sci.* 68(1), 207-219.
- Torkelson T.R., Oyen F., Rowe V.K.* (1961) The toxicity of vinyl chloride as determined by repeated exposure of laboratory animals. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 22, 354-361.
- Vaglenov A., Lalchev S., Nosko M.* i in. 1999. Chromosome aberrations and micronuclei in plastic industry workers exposed to vinyl chloride monomer. *Cytogenet. Cell Genet.* 85(1-2), 103.
- Veltman G., Lange C.E., Juhe S.* i in. (1975) Clinical manifestations and course of vinyl chloride disease. *Ann NY Acad. Sci.* 246, 6-17.
- Verburgt F.G., Vogel E.* (1977) Vinyl chloride mutagenesis in *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res* 48, 327-336.
- Vianna N.J.* (1981) Tumors in patients with angiosarcoma of the liver *Ann. Intern. Med.* 95, 185-186.
- Vianna N.J., Brady J., Harper P.* (1981) Angiosarcoma of the Liver: A Signal Lesion of Vinyl Chloride Exposure *Environ. Health Perspect.* 41, 207-240.
- Victorin K., Stahlberg M.* (1988) A method for studying the mutagenicity of some gaseous compounds in *Salmonella typhimurium*. *Environ. Mol. Mutagen* 11, 65-77.
- Viola P.L.* (1970) Pathology of vinyl chloride. *Med. Lav.* 61(3), 174-180.
- Viola P.L., Bigotti A., Caputo A.* (1971) Oncogenic response of rat skin, lungs, and bones to vinyl chloride. *Cancer Res.* 31, 516-522.
- Walker A.E.* (1976) Clinical aspects of vinyl chloride disease: Skin. *Proc. R. Soc. Med.* 69, 286-289.
- Walles S.A.S., Holmberg B., Svensson K.* i in. (1988) Induction of single-strand breaks in liver DNA of mice after inhalation of vinyl chloride. *IARC Sci. Publ.* 89, 227-231.
- Wang Q., Ji F., Sun Y.* i in. (2010) Genetic polymorphisms of Xrcc1, Hogg1 and Mgmt and micronucleus occurrence in Chinese vinyl chloride-exposed workers. *Carcinogenesis* 31: 1068-1073.
- Wang W.* i in. (2011) Genotoxicity in Vinyl Chloride-Exposed Workers and Its Implication for Occupational Exposure Limit. *American Journal Of Industrial Medicine* 54, 800-810.
- Ward A.H.* (1976) Clinical aspects of vinyl chloride disease: Evidence of an immune complex disorder in vinyl chloride workers. *Proc. R. Soc. Med.* 69, 289-290.
- Ward E., Boffetta P., Andersen A.* i in. (2001) Update of the follow-up of mortality and cancer incidence among European workers employed in the vinyl chloride industry. *Epidemiology* 12, 710-718.

- Watanabe P.G., Gehring P.J.* (1976) Dose-dependent fate of vinyl chloride and its possible relationship to oncogenicity in rats. *Environ. Health Perspect.* 17, 145-152.
- Watanabe P.G., McGowan G.R., Madrid E.O.* i in. (1976) Fate of [14C] vinyl chloride following inhalation exposure in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 37, 49-59.
- Watanabe P.G., Zempel J.A., Gehring P.J.* (1978a) Comparison of the fate of vinyl chloride following single and repeated exposure in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 44, 391-399.
- Watanabe P.G., Zempel J.A., Pegg D.G.* i in. (1978b) Hepatic macromolecular binding following exposure to vinyl chloride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 44, 571-579.
- Waxweiler R.J.* i in. (1976) Neoplastic risk among workers exposed to vinyl chloride. *Ann. NY Acad. Sci.* 271, 40-48.
- WHO (1999) Vinyl Chloride, Environmental Health Criteria 215. International Programme on Chemical Safety, World Health Organisation, Geneva.
- Wiśniewska-Knypl J.M., Klimczak J., Kołakowski J.* (1980) Monooxygenase activity and ultrastructural changes of liver in the course of chronic exposure or fats to vinyl chloride. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 46, 241-249.
- Wniosek .. (2016) Wniosek dotyczący Dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady zmieniającej dyrektywę 2004/37/WE w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów podczas pracy. Bruksela, dnia 13.5.2016 r. COM(2016) 248 final 2016/0130 (COD)
- Wong O., Whorton M.D., Foliart D.E.* (1991) An industry-wide epidemiologic study of vinyl chloride workers 1942-1982. *Am. J. Ind Med.* 20(3), 317-334.
- Wong R.H., Chen P.C., Wang J.D.* i in. (2003) Interaction of vinyl chloride monomer exposure and hepatitis B viral infection on liver cancer. *J. Occup. Environ. Med.* 45, 379.
- Wong R.H., Chen P.C., Du C.L.* i in. (2002) An increased standardised mortality ratio for liver cancer among polyvinyl chloride workers in Taiwan. *Occup. Environ. Med.* 59, 405- 409.
- Zhao M.Y., Ying C.J., Shao N.* (1994) The study of health effects of vinyl chloride air pollution on population. *Biomed. Environ. Sci.* 7, 136-143.
- Zhu S.M., Ren X.F., Wan J.X., Xia Z.L.* (2005) Evaluation in vinyl chloride monomer (CHLOREK WINYLU)-exposed workers and the relationship between liver lesions and gene polymorphisms of metabolic enzymes. *World J Gastroenterol* 11(37), 5821-5827.
- Żłobińska U.* (2006) Wytwarzanie chlorku winylu i rozpuszczalników chloroorganicznych 311[31].Z4.06. Instytut Technologii Eksploatacji – Państwowy Instytut Badawczy Radom „Projekt współfinansowany ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego”
- Zocchetti C., Osculati A., Colosio C.* (2010) Acroosteolysis in PVC autoclave cleaners: history of an occupational disease. *La Medicina del Lavoro* 101(2), 91-109.