

Gli effetti tossici e cancerogeni dell'etilene e del suo metabolita ossido di etilene

Toxic and carcinogenic effects of ethylene and its ethylene oxyde metabolite

Marco Manservigi, Eva Tibaldi, Morando Soffritti

Centro di Ricerca sul Cancro Cesare Maltoni, Istituto Ramazzini, Bologna, Italia

Riassunto

L'etilene e l'ossido di etilene sono composti chimici di elevata produzione a livello mondiale ed utilizzati in vari settori industriali. Inoltre l'ossido di etilene è un metabolita dell'etilene. Nel presente resoconto sono stati presi in esame i dati disponibili in letteratura sui potenziali rischi per la salute, in particolare cancerogeni, dovuti alla esposizione nell'ambiente di vita generale e di lavoro ai suddetti composti. Per quanto riguarda l'etilene, i risultati degli studi epidemiologici e sperimentali disponibili non consentono di esprimere una valutazione sui possibili rischi a lungo termine correlati alla esposizione. Per quanto riguarda l'ossido di etilene, è chiara l'evidenza della cancerogenicità per l'uomo, come risulta dagli studi di genotossicità e cancerogenicità in vitro ed in vivo. È raccomandabile quindi ridurre quanto più possibile l'esposizione a tali composti e soprattutto relativamente all'ossido di etilene, procedere alla sua sostituzione con prodotti meno tossici. Eur. J. Oncol., 15 (1), 5-23, 2010

Parole chiave: etilene, ossido di etilene, epidemiologia, tossicologia, cancerogenicità

Summary

Ethylene and ethylene oxide are worldwide petrochemical compounds produced in large quantities and are utilized in several industrial sectors. Moreover, ethylene oxide is a metabolite of ethylene. This report considers the available data in the literature about potential risks for health, in particular carcinogenic risks due to exposure, both in general life and working environments, to the above-mentioned compounds. Concerning ethylene, the results of the experimental and epidemiological studies available do not permit any evaluation about possible long-term, exposure-correlated risks. Concerning ethylene oxide, there is manifest evidence of carcinogenicity in humans, as shown by genotoxicity and carcinogenicity studies in vivo and in vitro. Therefore, it is advisable to reduce as much as possible the exposure to such compounds and, above all for ethylene oxide, to proceed to its replacement with less toxic products. Eur. J. Oncol., 15 (1), 5-23, 2010

Key words: ethylene, ethylene oxide, epidemiology, toxicology, carcinogenicity

Received/Pervenuto 8.1.2010 - Accepted/Accettato 15.3.2010

Address/Indirizzo: Dott. Morando Soffritti, Centro di Ricerca sul Cancro Cesare Maltoni, Istituto Ramazzini, Castello di Bentivoglio, Via Saliceto, 3, 40010 Bentivoglio, Bologna, Italia - Tel. +39/051/6640460 - Fax +39/051/6640223 - E-mail: soffrittim@ramazzini.it

I. Introduzione

L'etilene è il più semplice degli alcheni e, oltre a svolgere una specifica funzione biologica come ormone presente in molte specie vegetali, riveste un ruolo importante per l'industria chimica essendo il composto petrolchimico prodotto in maggiore quantità a livello mondiale (oltre 100 milioni di tonnellate annue). A causa della quantità di etilene prodotta, e quindi della sua diffusione nell'ambiente di lavoro e di vita generale, il composto può essere considerato un agente chimico potenzialmente di elevato impatto ambientale e sanitario. Sebbene siano stati condotti vari studi, non si può fare a meno di rilevare che saggi di laboratorio, e soprattutto indagini di tipo epidemiologico su categorie di lavoratori esposti, necessitano di ulteriori approfondimenti.

Poiché sia nell'uomo che nell'animale l'etilene viene metabolizzato ad ossido di etilene, risulta importante valutare gli effetti tossici, ed in particolare quelli a lungo termine, del suddetto composto. Oltre a ciò, l'ossido di etilene è utilizzato a livello industriale come agente sterilizzante e come prodotto intermedio per la sintesi di altri composti di notevole importanza industriale ed economica. Numerosi studi, sperimentali ed epidemiologici, hanno evidenziato che l'ossido di etilene è un agente cancerogeno. L'International Agency for Research on Cancer (IARC) nel 1994 classificò l'ossido di etilene come agente cancerogeno per l'uomo in quanto in grado di determinare un aumento dell'incidenza di linfomi e leucemie.

Lo scopo di questo resoconto è quello di censire i dati scientifici più rilevanti per una valutazione della adeguatezza delle conoscenze disponibili sui rischi per la salute dell'etilene e del composto ad esso correlato, l'ossido di etilene, oltre che formulare raccomandazioni per una più puntuale tutela sanitaria, soprattutto negli ambienti di lavoro.

II. Etilene

L'etilene, per quanto riguarda la quantità prodotta e la varietà di usi, riveste un ruolo di primaria importanza nell'industria petrolchimica.

L'etilene fu scoperto nel 1901 da un dottorando dell'Istituto Botanico di San Pietroburgo, Dimitri Nelljubow, il quale si rese conto che l'etilene era responsa-

bile della cosiddetta "risposta tripla", e cioè: piante di pisello cresciute in laboratorio, al buio, mostravano un allungamento ridotto del fusto, un aumento dell'accrescimento laterale, e un accrescimento orizzontale anormale. Quando l'aria del laboratorio veniva cambiata e si lasciavano le piante in aria fresca, esse ritornavano a crescere alla velocità normale. L'etilene, che era presente nell'aria del laboratorio fu identificato come la molecola responsabile del fenomeno.

L'evidenza della produzione di etilene da parte di prodotti vegetali fu descritta nel 1910 da H. Cousins il quale notò che arance, spedite in un unico contenitore contenente anche banane, inducevano una prematura maturazione di queste ultime. Nel 1934 R. Gane caratterizzò chimicamente l'etilene come un prodotto naturale del metabolismo vegetale e lo classificò come ormone proprio per i suoi effetti sulle piante. Nel 1959 Burg e Thimann dimostrarono la sua funzione fisiologica di regolatore della crescita vegetale.

Nei primi decenni del ventesimo secolo le innovazioni apportate dall'introduzione di materiali completamente nuovi, i polimeri, rivoluzionarono le tecniche industriali; i progressi più consistenti iniziarono negli anni venti, quando fu avviato lo studio della chimica dei processi di polimerizzazione. A partire dagli anni '30 l'etilene acquisì enorme importanza come materia prima di numerosi processi produttivi nel settore petrolchimico, in particolare quelli di sintesi del polietilene.

Oggi, l'etilene è considerato il prodotto petrolchimico con il più elevato valore di mercato, la cui stima, calcolata sulla base della produzione globale annua, è di oltre 83 miliardi di dollari.

1. Dati generali

L'etilene (o etene) è il più semplice degli alcheni (idrocarburi insaturi con un doppio legame covalente fra due atomi di carbonio) ed oltre ad essere un importante prodotto per l'industria chimica svolge un'importante funzione biologica come ormone presente in molte specie vegetali.

1.1. Nome del prodotto e sinonimi

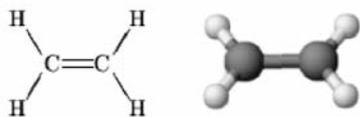
CAS: 74-85-1

CAN: Etene

Sinonimi: Acetene, gas di olefina

1.2. Struttura e formula

L'etilene ha la seguente struttura chimica:



La formula chimica dell'etilene è C₂H₄ ed il peso molecolare è 28,05

1.3. Proprietà chimiche e fisiche

- (a) stato fisico: gas incolore, con leggero odore dolciastro, infiammabile, chimicamente stabile in condizioni normali, non tossico;
- (b) temperatura di fusione: -103,72°C;
- (c) densità: l'etilene ha una densità riferita all'aria a 0°C, di 0,978; la sua massa in condizioni normali di pressione e temperatura è di 1,260 kg/m³;
- (d) indice di rifrazione: n_D100 1,363;
- (e) dati spettroscopici: λ max gas 161,5 nm;
- (f) stabilità: polimerizza ad alte pressioni (1); limite di infiammabilità con aria compreso tra 3,1% e 32% (2);
- (g) reattività: reagisce violentemente con materiali ossidanti (2);
- (h) solubilità: insolubile in acqua, leggermente solubile in etanolo, acetone e benzene; solubile in etere.

1.4. Proprietà biologiche

L'etilene è un fitoormone, e viene sintetizzato dalle piante parzialmente stimolate dal fitoormone auxina a partire dall'amminoacido metionina. In quanto gas, si trova in tutti gli spazi intercellulari. Come ormone influisce sulla germinazione e sull'invecchiamento della pianta (3). Provoca la maturazione dei frutti, lo sviluppo dei germogli, la caduta delle foglie in autunno (escissione) e la morte di parti della pianta (senescenza) (4). Per queste funzioni è essenziale l'effetto derivato dalla crescita esponenziale dell'etilene disponibile, dovuto alla natura auto-catalitica del processo di sintesi di questo ormone. Tale effetto consente, per esempio, a tutti i frutti della pianta di maturare contemporaneamente. La regolazione dei livelli ambientali di etilene è sfruttata in agricol-

tura per riattivare in un secondo tempo i processi metabolici e quindi far completare la maturazione di frutti raccolti acerbi.

2. Produzione

L'etilene ricavato in Europa dal carbone ed altre sorgenti fin dal 1930, diventò il composto chimico intermedio di maggiore produzione negli anni '40, quando le compagnie chimiche e petrolifere statunitensi cominciarono a distillarlo dalle scorie delle raffinerie. Da quel momento le industrie cambiarono il tipo di materia prima utilizzata passando dal carbone al petrolio (5). La maggior quantità di etilene è commercialmente prodotta con il processo di cracking di gas liquido naturale (etano, propano, butano), oppure attraverso il cracking di gas propano liquido o petrolio grezzo; in questi ultimi due casi si ha un rendimento della reazione rispettivamente del 90% o del 70% di etilene e propilene. Materiali residui sono il benzene, il butadiene ed altre frazioni leggere.

Il cracking termico è un processo attraverso cui si ottengono idrocarburi paraffinici leggeri per rottura delle molecole di idrocarburi paraffinici pesanti. Durante la reazione l'elevata temperatura innesca la formazione di radicali; il risultato è un generale disproporzionamento, in cui si formano prodotti leggeri ricchi di idrogeno a spese di molecole più pesanti che lo perdono. La disproporzione è un particolare tipo di reazione di ossidoriduzione, nella quale un'unica sostanza in parte si ossida e in parte si riduce.

Negli Stati Uniti gli impianti di produzione sono alimentati principalmente con composti leggeri come l'etano, il propano ed i butani; in Europa occidentale ed estremo oriente si preferisce impiegare la nafta. Nel 2004 il 70% dell'etilene prodotto negli Stati Uniti era derivato da etano, il 27% da nafta ed il 3% da gasolio (6). L'impiego dell'etano come materiale di partenza minimizza i costi di produzione e massimizza i ricavi. Tuttavia la scelta del tipo di impianto viene determinata sulla base della disponibilità di materie prime sul luogo.

In India ed in Perù l'etilene viene prodotto con la disidratazione dell'etanolo derivato dalla fermentazione dei rifiuti.

Nel 2003 la produzione mondiale di etilene era di 110,8 milioni di tonnellate, quasi un quarto (27,7 mi-

lioni) prodotta dagli USA, seguiti dall'Europa occidentale (24 milioni). Il tasso di utilizzo della quantità prodotta su scala mondiale è del 90%.

3. Usi

Oggi l'etilene rappresenta nell'industria chimica la materia prima da cui si produce il 30% di tutti i composti petrolchimici; con il suo minor costo di produzione e con la maggiore disponibilità di petrolio, ha rimpiazzato l'acetilene in questo ruolo di composto chiave sin dalla fine della seconda guerra mondiale. Soltanto una piccola percentuale dell'etilene prodotto viene utilizzato come tale in agricoltura, per la maturazione della frutta.

Nel 1976, l'85% della produzione americana di etilene era usata direttamente o indirettamente per la produzione di quattro prodotti chimici: polietilene (42%), ossido di etilene (19%), 2-cloro etilene (15%) ed etilbenzene (9%). Tra gli altri derivati, in ordine decrescente, troviamo l'etanolo, l'acetaldeide, l'acetato di vinile, il cloro etilene, l'elastomero etilene-propilene, la propinaldeide, l'aldeide dibromica. L'etilene viene utilizzato anche sotto forma di miscela monometrica in una vastità di prodotti, come il polipropilene, per la produzione di copolimeri come l'etilene-vinil acetato, il vinil-toluene, il dietil-solfato. Inoltre viene utilizzato per produrre polimeri come il polietilene a bassa densità LPDE, ed il polietilene ad alta densità HPDE.

La miscela gassosa di N_2O_2 ed etilene è stata usata anche come anestetico per un breve periodo. Ha un effetto narcotico e rilassante sui muscoli. Per questo impiego fu utilizzato per la prima volta a Chicago, nel 1923; il suo potere narcotico è lievemente superiore solo a quello del N_2O_2 , pur avendo un meccanismo di azione simile ad esso. Oggi non è più usato come anestetico per via del suo odore sgradevole e della sua infiammabilità. Inoltre, il suo potere narcotico è inferiore a quello di altre sostanze.

L'etilene è utilizzato anche come combustibile per lanciafiamme oltre che nella produzione di armi chimiche, quale l'iprite (2,2'-dicloroetil-solfuro), e di pesticidi.

4. Sorgenti espositive

È stato stimato che l'emissione ambientale annua di etilene è di 18-45 milioni di tonnellate, di cui il 74% deriva da fonti naturali ed il 26% da fonti antropogeniche. L'incendio di biomasse è ritenuto essere la maggiore sorgente antropogenica di emissione di etilene (circa il 77%) (7). In natura una quantità notevole di etilene viene prodotta dalla vegetazione, frutti, fiori, foglie e radici (8). Nei residui derivanti dalla combustione del legno di pino bianco, si sono trovate concentrazioni pari a $57,5 \text{ mg/m}^3$ (50 ppm) di etilene (9).

Un'altra importante fonte di etilene, specialmente nelle aree urbane, è rappresentata dai gas di scarico di numerosi veicoli, in particolare se equipaggiati con motori diesel. Uno studio condotto nei paesi dell'Unione Europea ha evidenziato il contributo di queste fonti all'inquinamento atmosferico europeo (10). Nei gas di scarico dei motori a reazione dei jet supersonici la concentrazione di etilene è risultata essere compresa tra $0,16-416 \text{ mg/m}^3$ ($0,14-365,7 \text{ ppm}$) (11). Nei gas di scarico delle auto con motori diesel è stata misurata una concentrazione di etilene pari a $21,7 \text{ mg/km}$ (12).

Anche il fumo di sigaretta contiene una quantità significativa di etilene, circa 1-2 mg per sigaretta (13), così come i fumi di combustione dei rifiuti, dove sono state rilevate concentrazioni comprese tra $0,04-3,42\%$ (14).

5. Contaminazioni ambientali

Nelle aree rurali di tutto il mondo la concentrazione di etilene nell'aria varia tra $1-5 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ (15-18). Nelle zone urbane o in aree industriali dove vari processi di combustione possono produrre un elevato inquinamento atmosferico, si possono raggiungere valori di oltre $1000 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ (circa 900 ppm) (19).

In Inghilterra la concentrazione di etilene nell'aria in aree rurali, monitorata nel 1983, era di $0,86 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ (20). In Olanda a Delft, la concentrazione media di etilene nell'aria era di $18 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ (15,5 ppm) (21). A Los Angeles, USA, la concentrazione di etilene nell'aria era compresa tra $29-88 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ (25-77 ppm) (22). Nel centro di Washington DC la concentrazione media di etilene nell'aria era di $805 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ (oltre 700 ppm), e nelle aree rurali di $45 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ (39 ppm) (23).

Nell'atmosfera l'etilene viene degradato dopo pochi giorni dai radicali liberi e dall'ozono presenti nella troposfera (7, 24).

La concentrazione dell'etilene è stata misurata in diverse matrici acquatiche. Nel Golfo del Messico la concentrazione era compresa tra 1,7 e 35,0 nl/l; nel Mar dei Caraibi tra 2,2 e 12,0 nl/l (25, 26); negli oceani Atlantico e Pacifico è stata misurata una concentrazione tra 0,7 e 12,1 nl/l ed in numerosi laghi e fiumi statunitensi tra 4,8 e 13,0 nl/l. Nelle aree più inquinate, come il delta del Mississippi o nelle vicinanze di Miami, si è arrivati a 26-35 nl/l (7).

Per la determinazione di tracce di etilene viene usata la tecnica gascromatografica con ionizzazione di fiamma (27, 28) che arriva ad un limite di rilevazione di 10 ppb. Con alcune variazioni della tecnica è possibile abbassare il limite a 2,5 ppt o a 2 pg (9, 30).

6. Impatto sulla salute

6.1. Studi sperimentali

6.1.1. Metabolismo

È stato osservato, esponendo topi maschi CBA, ad aria contenente 19,6 mg/m³ (17 ppm) di etilene marcato con ¹⁴C, che l'etilene viene metabolizzato in ossido di etilene (31). Una frazione molto piccola di radioattività viene incorporata in vari tessuti o espulsa con le urine, dove l'idrossietilcisteina, un metabolita dell'etilene, è presente ad una concentrazione del 3%. Mediante l'utilizzo della cromatografia di massa e dopo trattamento con alte dosi di etilene, è stata evidenziata la presenza di S-(2-idrossetil)-cisteina tra i metaboliti.

6.1.2. Embriotossicità e mutagenicità

Non ci sono dati disponibili sulla embriotossicità dell'etilene.

Per quanto riguarda gli effetti mutageni, è stato rilevato che l'etilene forma addotti con DNA e proteine. Tuttavia mentre è stata osservata una correlazione nell'uomo tra l'esposizione alla sostanza ed aumento di addotti proteici (come nel caso di idrossietil valina con l'emoglobina), non ci sono dati circa la correlazione tra esposizione e formazione di addotti con gli acidi nucleici (32).

Non sono state osservate mutazioni nemmeno durante test su *Salmonella Typhimurium*. In ratti (cep-

po Fischer 344) esposti a etilene è risultata soltanto una variazione nel rapporto tra addotti con DNA e addotti proteici a favore di questi ultimi (33, 34).

6.1.3. Effetti tossici

L'etilene, somministrato per via inalatoria a ratti, ad una concentrazione di 11,5 g/m³ (10.000 ppm) per 4 ore, dopo pretrattamento con il policlorurato bifenile (Aroclor 1254) somministrato oralmente ad una dose di 300 µmol/kg p.c. ogni giorno per 3 giorni, determina effetti tossici a carico del fegato. L'effetto acuto non si ottiene senza questo pre-trattamento. L'inibizione di idratasi epossidica in ratti a digiuno aumenta l'effetto acuto epatotossico dell'etilene inalato (35, 36).

6.1.4. Effetti cancerogeni

Uno studio condotto su 4 gruppi di ratti Fischer 344, 120 maschi e 120 femmine, trattati per via inalatoria alle concentrazioni di 0, 300, 1.000 e 3.000 ppm, a partire da 6 settimane di età per 24 mesi, non ha evidenziato un aumento dell'incidenza dei tumori negli animali trattati ad alta dose rispetto a quelli di controllo (37). Nel 1984, è stato condotto un esperimento pilota presso l'Istituto di Oncologia di Bologna per valutare gli effetti a lungo termine della somministrazione di etilene, per via ingestiva, ad un unico livello di dose (38). Sono stati utilizzati 200 ratti Sprague Dawley (100 maschi e 100 femmine) di 7 settimane di età all'inizio dell'esperimento. Metà degli animali (50 maschi e 50 femmine) sono stati trattati per gavaggio con etilene disciolto in olio d'oliva alla dose di 4,46 mg/kg p.c. (1 volta al giorno, 4-5 giorni la settimana, per 104 settimane); i rimanenti sono stati trattati allo stesso modo con solo olio d'oliva e sono stati utilizzati come controllo. Dopo 104 settimane è stato interrotto il trattamento e gli animali sono stati controllati fino alla morte spontanea. Nel gruppo trattato non è stato riscontrato un aumento della incidenza degli animali portatori di tumore maligno rispetto a quelli di controllo; sono stati tuttavia osservati 4 animali portatori di liposarcoma sottocutaneo, (un tumore molto raro in questo ceppo di ratti) e nessuno nel gruppo di controllo. Tale dato non può essere ignorato, essendo l'etilene un composto chimico altamente liposolubile.

6.2. Studi epidemiologici

6.2.1. Effetti tossici

I dati sugli effetti tossici dovuti ad esposizione ad etilene sono molto scarsi. Tuttavia è stato riscontrato che ad alte concentrazioni di etilene nell'aria dell'ambiente di lavoro può verificarsi asfissia causata da basse concentrazioni di ossigeno (39).

6.2.2. Effetti cancerogeni

Sono disponibili dati molto limitati riguardo l'esposizione professionale ad etilene ed i dati disponibili non consentono una valutazione adeguata per quanto riguarda i potenziali rischi cancerogeni dell'etilene per l'uomo.

7. Valutazioni conclusive sulla tossicità dell'etilene

Dai dati presi in considerazione, si può affermare che:

- 1) nonostante l'utilizzo enorme di etilene, al momento attuale oltre 100 milioni di tonnellate all'anno, studi epidemiologici adeguati, in particolare su categorie di lavoratori esposti, non sono ancora stati condotti;
- 2) per quanto riguarda studi sperimentali a lungo termine di cancerogenicità, sono stati riportati in letteratura i risultati di 2 esperimenti: il primo condotto per via inalatoria, il secondo per via ingestiva. L'esperimento in cui l'etilene è stato somministrato per via inalatoria non ha evidenziato alcun effetto cancerogeno. L'esperimento per via ingestiva, pur essendo stato programmato con 2 soli gruppi sperimentali (uno trattato e l'altro di controllo) ha dimostrato un aumento dell'incidenza dei liposarcomi sottocutanei, un tumore, come riportato dagli autori, estremamente raro nei controlli storici della colonia di ratti Sprague Dawley. Per questo, i risultati di questo esperimento non possono essere sottostimati;
- 3) l'etilene a causa della quantità prodotta, e quindi della sua diffusione nell'ambiente di lavoro e di vita generale deve essere considerato un agente chimico diffuso. Essendo stato dimostrato che sia nell'uomo che nell'animale sperimentale l'etilene una volta assunto per via cutanea, respiratoria o ingestiva viene metabolizza-

to ad ossido di etilene, risulta importante valutare gli effetti tossici ed in particolare a lungo termine del suddetto composto chimico.

III. Ossido di etilene

L'ossido di etilene è stato sintetizzato per la prima volta in laboratorio nel 1859 dal chimico francese Charles Wurtz attraverso una reazione tra il 2-cloroetano ed una base. Durante gli anni della prima guerra mondiale divenne importante dal punto di vista industriale come precursore del glicol etilenico e del gas mostarda, arma chimica utilizzata per la prima volta in Belgio nel 1917 dall'esercito tedesco. Dal 1921 iniziò la produzione commerciale negli Stati Uniti. Nel 1931 Theodore Lefort, un altro chimico francese, scoprì il metodo per produrre ossido di etilene per reazione diretta tra l'etilene e l'ossigeno usando l'argento come catalizzatore. Dal 1940 tutta la produzione industriale di ossido di etilene si basa su questa reazione.

L'ossido di etilene, come riportato precedentemente, è anche un metabolita dell'etilene.

1. Dati generali

L'ossido di etilene, o ossirano, è il più semplice composto eterociclico contenente ossigeno. È un composto molto importante in quanto viene utilizzato nella produzione di numerosi prodotti industriali.

1.1. Nome del prodotto e sinonimi

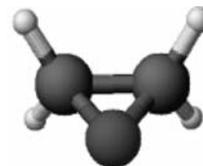
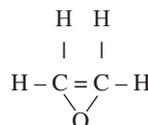
CAS: 75-21-8

CAN: Ossirano

Sinonimi: Diidroossirene; Ossido dimetilene; Ossido 1,2-epossietano; Epossietano; Ossido etene

1.2. Struttura e formula

L'ossido di etilene ha la seguente struttura chimica:



La formula chimica dell'ossido di etilene è C₂H₄O ed il peso molecolare è 44,06

1.3. Proprietà chimiche e fisiche

- (a) stato fisico: a temperatura e pressione ambientale è un gas incolore di odore dolciastro, estremamente infiammabile, esplosivo se mescolato all'aria;
- (b) temperatura di fusione: -112°C;
- (c) densità: l'etilene ha una densità riferita all'aria a 0°C, di 0,87;
- (d) indice di rifrazione: n_{D7} 1,3597;
- (e) dati spettroscopici: λ max gas 161,5 nm;
- (f) reattività: la sostanza può polimerizzare per forte riscaldamento sotto l'influenza di acidi, basi, cloruri di metalli e ossidi di metallo. La sostanza si decompone in assenza di aria per forte riscaldamento superiore a 560°C, il che può costituire pericolo di incendio ed esplosione. Reagisce violentemente con molti composti (40, 41);
- (g) solubilità: solubile in acqua, solubile in etanolo, solubile in dietil-etero.

1.4. Proprietà biologiche

Diversi studi condotti esponendo animali, in particolare roditori, per via inalatoria ad etilene, hanno evidenziato che l'ossido di etilene è un prodotto del metabolismo dell'etilene.

L'ossido di etilene è un agente alchilante e agisce sui gruppi nucleofili delle macromolecole biologiche formando addotti proteici (ad esempio dell'emoglobina) e del DNA.

2. Produzione

L'ossido di etilene viene ottenuto industrialmente per reazione diretta tra etilene e ossigeno mediante un catalizzatore d'argento a temperature comprese tra 200°C e 300°C ed una pressione di 1-2 MPa. L'equazione chimica della reazione è:



La resa tipica di questo processo è compresa tra il 70% e l'80%; parte dell'etilene viene infatti persa per via della concorrente reazione di combustione con formazione di anidride carbonica (CO₂) e acqua

(H₂O). La combustione avviene in due passaggi: prima l'ossido di etilene isomerizza dando acetaldeide (CH₃CHO), poi quest'ultima si ossida formando anidride carbonica e acqua.

Nel 2002 l'ossido di etilene veniva prodotto in oltre 30 paesi del mondo, con una capacità produttiva annua di 16,3 milioni di tonnellate (42). Nel 2004 la produzione negli USA è stata stimata in 4 milioni di tonnellate; nello stesso anno Arabia Saudita e Cina sono arrivate a produrre rispettivamente 1,8 milioni e 1,4 milioni di tonnellate di ossido di etilene. Il maggiore produttore europeo del composto nel 2004 è stata la Germania con 995.000 tonnellate (43).

3. Usi

L'ossido di etilene è utilizzato in vari settori che spaziano dall'industria alimentare e sanitaria a quella bellica. Si tratta di uno dei prodotti chimici di più elevata produzione annua, utilizzato come prodotto intermedio per la sintesi di altri composti di notevole importanza economica.

Uno degli usi dell'ossido di etilene è quello riguardante i processi di sterilizzazione. Nel caso di alimenti che possono essere danneggiati dal calore emesso durante i processi di pastorizzazione, l'uso dell'ossido di etilene rappresenta una alternativa essendo in grado di eliminare funghi, muffe e batteri (comprese le endospore). In particolare è diffuso l'uso dell'ossido di etilene per la conservazione di varie specie.

In campo sanitario, farmaceutico e di laboratorio, l'ossido di etilene viene usato come sterilizzante. In chirurgia ad esempio è utilizzato per sterilizzare fili per suture e bendaggi, vetreria, ferri e materiali plastici. La sterilizzazione viene effettuata tramite fumigazione, solitamente con il metodo della camera di sterilizzazione, che consiste nell'immettere in un contenitore pressurizzato una miscela di ossido di etilene ed altri gas inerti (per ridurre il rischio di esplosioni). Un altro metodo è quello della Andersen Products, che utilizza un piccolo contenitore minimizzando il consumo di gas e quindi dei costi, rendendo il procedimento abbastanza economico in modo da poter essere utilizzato anche per piccole quantità di materiale.

Nel 1994 in Canada fu stimato che la quantità di ossido di etilene utilizzato per i processi di steriliz-

zazione in ambiente medico era di circa 40 tonnellate annue. Da quella data in molti impianti sono state migliorate le misure di controllo e si è provveduto a sostituire l'ossido di etilene con altre sostanze meno pericolose. In conseguenza dei suddetti provvedimenti, l'uso dell'ossido di etilene nelle strutture mediche e laboratoristiche è oggi minore rispetto a quanto stimabile nel 1994 (44, 45).

Per le sue caratteristiche fisiche, in particolare l'alta infiammabilità, l'ossido di etilene viene impiegato per scopi militari, in particolare nel settore delle armi termobariche, armi esplosive di grande potenza che sfruttano l'interazione di gas infiammabili con l'ossigeno atmosferico.

La maggior parte dell'ossido di etilene è comunque utilizzata come intermedio per la produzione di altri composti chimici, in particolare il glicol etilenico. Il 65% della produzione mondiale di ossido di etilene viene impiegata a questo scopo (46). Il glicol etilenico trova applicazione industriale soprattutto nella preparazione di polimeri poliesteri nonché per la produzione di liquidi antigelo per autoveicoli.

L'ossido di etilene viene usato per la produzione di altri composti industriali quali etanolamine, glicol di/tri/poli-etilenico, glicol eteri, solventi, detergenti e surfattanti non ionici, detergenti biodegradabili, emulsionanti e agenti disperdenti. È inoltre rilevante l'uso dell'ossido di etilene nell'industria come reagente per reazioni di etossilazione ovvero di aggiunta ad altre molecole di un gruppo $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

4. Sorgenti di esposizione per l'uomo e l'ambiente

In natura, le sorgenti di emissione di ossido di etilene non sono numerose e comprendono alcune piante (47) e microrganismi (48), che complessivamente non costituiscono una fonte rilevante.

Le sorgenti maggiori di immissioni dell'ossido di etilene nell'ambiente sono di origine industriale. Si calcola che nei soli USA, tra il 1981 ed il 1983, siano stati potenzialmente esposti al composto oltre 270.000 lavoratori, la metà dei quali occupati in industrie petrolchimiche o in ospedali, svolgendo soprattutto attività inerenti i processi di sterilizzazione (49).

4.1. Industria petrolchimica

I siti di produzione industriale dell'ossido di etilene e dei suoi derivati sono stati oggetto di vari studi di monitoraggio espositivo. Essendo l'ossido di etilene estremamente infiammabile, esplosivo e dotato di alta reattività chimica, negli impianti dove è usato vengono impiegati sistemi automatizzati e a ciclo chiuso, onde limitare quanto più possibile l'esposizione del personale. Le situazioni a maggiore rischio sono le fasi di carico e scarico dei contenitori per il trasporto del prodotto, le procedure di campionamento, la manutenzione e la riparazione dell'impiantistica (50).

Il monitoraggio di 4 impianti di produzione britannici effettuato dal 1977, ha messo in evidenza un'esposizione media per quasi tutti i lavoratori vicina a 5 ppm, con picchi occasionali di alcune centinaia di parti per milione (51). In un complesso chimico statunitense l'esposizione media annua rilevata nel periodo 1977-80, è stata inferiore a 1 ppm con picchi inferiori a 20 ppm per tutti i lavoratori eccetto gli addetti al carico e scarico di contenitori, per i quali il valore medio aumentava a 5,7 ppm arrivando a picchi di 235 ppm (52). In Olanda, studi dello stesso tipo condotti in un impianto di produzione locale hanno mostrato valori medi di esposizione individuale fino ad un massimo di 8 ppm (53).

4.2. Settore sanitario

La quantità di ossido di etilene utilizzato per la sterilizzazione nel settore sanitario non rappresenta una frazione importante della produzione totale del composto, ma il suo impatto ambientale è altamente significativo. Essendo l'ossido di etilene comunemente usato per sterilizzare materiali chirurgici mediante fumigazione, è possibile che il composto o i suoi prodotti di reazione contaminino gli stessi (54). Immediatamente dopo il trattamento, la percentuale di residuo riscontrata nei materiali sterilizzati è risultata circa l'1-2% (55) tendendo a scomparire dopo alcuni giorni di ventilazione. Tuttavia è talvolta possibile rilevare sugli stessi materiali livelli di circa 100 ppm anche dopo il periodo di areazione. Altri rischi per i lavoratori possono derivare dal contatto con la sostanza durante il trasferimento del materiale sterilizzato.

Sono stati condotti vari studi per la determinazione dei livelli di ossido di etilene presente in ambiente ospedaliero. Nel 1984 in 6 unità di sterilizzazione di ospedali italiani è stata rilevata una concentrazione, nell'arco delle 8 ore, di 3,7-20 ppm, con un valore medio di 10,7 ppm. I campionamenti effettuati nei primi 5 minuti dal momento dell'apertura degli sterilizzatori, hanno messo in evidenza concentrazioni di ossido di etilene nell'ambiente comprese tra 10 e 160 ppm con un valore medio di 62,5 ppm (56).

Dati ottenuti dal monitoraggio di 5 camere di sterilizzazione di un ospedale americano risultavano in accordo con quelli riportati dagli studi europei in situazioni analoghe. Tali dati evidenziavano, nelle 8 ore di esposizione, valori medi compresi tra meno di 0,07 e 4,3 ppm, con picchi puntiformi di circa 800 ppm (57).

Tra il 1988 ed il 2001 è stato condotto uno studio di monitoraggio dell'andamento dei livelli di concentrazione di ossido di etilene in molti ospedali americani. Durante tale periodo è stata osservata una riduzione della percentuale di ospedali nei quali il limite di esposizione di 1 ppm nelle 8 ore lavorative veniva superato una o più volte in un anno. Tale percentuale è scesa dal 21% del 1988 allo 0,9% del 2001 (58).

4.3. Impianti industriali di sterilizzazione

Come già riportato, in ambito industriale l'ossido di etilene è utilizzato in vari processi di sterilizzazione. Sebbene nel tempo il volume di sostanza utilizzato a tale scopo si sia relativamente ridotto, il suo impatto nell'ambiente di lavoro riveste ancora una grande importanza a causa del grande numero di lavoratori che possono essere esposti.

Negli impianti statunitensi sono stati misurati picchi di concentrazione dell'ossido di etilene pari a 1000 ppm, specialmente in concomitanza con l'apertura delle camere di sterilizzazione. Nel 1979, fu rilevato che i valori di concentrazione medi giornalieri, in un impianto americano, oscillavano generalmente tra 0,3 e 4,1 ppm (59). In un impianto di sterilizzazione di materiale medico della Germania orientale i lavoratori risultavano essere esposti ad una concentrazione di ossido di etilene pari a 27,1 ppm nel 1985 e 13,6 ppm dopo il 1989 (60).

In una ricerca promossa nel 1987 dall'Health Industry Manufacturers' Association, è risultato che negli USA i lavoratori di 71 impianti di sterilizzazione di strumentazione chirurgica e diagnostica nell'arco delle 8 ore lavorative erano esposti a concentrazioni di ossido di etilene che variavano da 0,3 ad oltre 1 ppm (61).

In uno studio condotto nel 2005 a Taiwan per monitorare la concentrazione di ossido di etilene in impianti di sterilizzazione di materiale sanitario, fu rilevato un livello espositivo medio per gli operatori pari a 27,6 ppm. Valori particolarmente elevati sono stati rilevati nell'area di aerazione in prossimità degli apparecchi di sterilizzazione e del magazzino; con il miglioramento delle condizioni di ventilazione di questi ambienti il livello dell'esposizione è stato ridotto del 45% (62).

4.4. Emissioni in atmosfera

I dati sulla concentrazione di ossido di etilene nell'atmosfera dell'ambiente generale sono limitati.

In uno studio condotto in Canada, la concentrazione del composto in atmosfera variava da 3,7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ a 4,9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ a seconda del tipo di area territoriale (63). Uno studio condotto nell'area di Los Angeles, ha mostrato nell'arco delle 24 ore una variazione di concentrazione da 0,038 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ a 955,7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (44), un range molto ampio che può essere spiegato dalle attività svolte in un'area metropolitana di così grandi dimensioni e dalla scarsa ventilazione della stessa. Nel nord della California sono stati registrati valori inferiori e oscillanti tra 0,032 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ e 0,40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ e nelle regioni costiere tra 0,029 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ e 0,36 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Sono stati condotti inoltre diversi studi per misurare l'emivita dell'ossido di etilene nell'aria. È stato valutato che l'ossido di etilene permane nell'aria da 200 (64) a 330 giorni (65), e che la sua lenta degradazione avviene attraverso processi fotochimici. È possibile che la concentrazione di ossido di etilene nell'atmosfera sia abbattuta dalle precipitazioni, essendo un composto molto solubile in acqua. Tuttavia, come peraltro dimostrato sperimentalmente in laboratorio da Winer e collaboratori, l'impatto delle precipitazioni sull'abbattimento del livello di ossido di etilene atmosferico è modesto, sia per l'elevata pressione di vapore del composto (circa 146 kPa), sia per il rapido tasso di volatilizzazione.

4.5. *Cibo*

Studi condotti in Danimarca nel 1985 su campioni di prodotti alimentari pronti per la vendita, hanno evidenziato la presenza di ossido di etilene in 96 campioni su 204, con concentrazioni variabili tra 0,05 µg/g e 1800 µg/g. In vari campioni di spezie è stata riscontrata la presenza di ossido di etilene con una concentrazione media di 84 µg/g ed una massima di 580 µg/g (66).

In numerosi Paesi sono stati posti limiti espositivi e fissate linee guida per l'utilizzo dell'ossido di etilene; negli USA è stato stabilito un valore di tolleranza pari a 50 ppm per i residui del composto dopo i processi di fumigazione (67).

4.6. *Scarico nei corpi idrici*

In ambiente acquoso l'ossido di etilene va incontro a numerosi processi di degradazione quali: evaporazione, idrolisi, degradazione aerobia e anaerobia. In laboratorio sono stati condotti test per valutare l'emivita del composto in ambiente acquoso per ciascuna delle situazioni sopraelencate, ottenendo come risultati tempi di degradazione che vanno da un minimo di 1 ora per l'evaporazione (68) ad un massimo di un anno per la biodegradazione aerobica (69).

In letteratura non sono riportati dati sulle concentrazioni nei corpi idrici.

4.7. *Accumulo nel suolo*

L'ossido di etilene non viene molto assorbito dal suolo. Una volta penetrato nel terreno non vi permane a lungo in quanto la maggior parte volatilizza ed il resto viene degradato attraverso processi di idrolisi. In entrambi i casi i tempi di permanenza dell'ossido di etilene nel suolo sono brevi e, nel caso dell'idrolisi, il tempo stimato è di circa 11 giorni (69).

5. *Analisi*

Il metodo più comune per identificare l'ossido di etilene è la gascromatografia. Il campione è prima assorbito su carbone rivestito di acido idrobromico, distaccato con dimetilformamide ed infine derivatizzato a 2-bromoetileptafluorobutirato per l'analisi

(NIOSH Method 1614); questa metodica è molto sensibile avendo un limite di rilevazione di 1 µg di ossido di etilene (70). In alternativa, la US Occupational Health and Safety Administration ha elaborato un protocollo che prevede l'assorbimento del campione su carbone, il distacco con una miscela di benzene e disolfito di carbone e la conversione a 2-bromoetano (71). La concentrazione della sostanza nell'aria si può misurare direttamente con un gascromatografo portatile e un rilevatore di fotoionizzazione (NIOSH Method 3702). A tal fine si inietta il campione nel gascromatografo e si rileva la sostanza con una sensibilità di 2,5 pg/ml iniettato (72). La gascromatografia è stata usata per analisi su campioni di aria e residui di materiali sottoposti a fumigazione, ad esempio prodotti farmaceutici e materiali chirurgici (73). Per la determinazione di residui di ossido di etilene in cibi sterilizzati viene utilizzata la tecnica di gascromatografia con un rilevatore a captazione di elettroni (66). Per misurare le emissioni industriali viene utilizzata la gascromatografia combinata con la ionizzazione di fiamma (74).

Come in precedenza riportato, l'ossido di etilene è in grado di produrre addotti proteici. In particolare, il livello degli addotti emoglobinici ha una correlazione significativa con l'esposizione cumulativa nei 4 mesi di vita degli eritrociti umani. Tale livello può essere misurato con metodiche radioimmunologiche, gascromatografia associata a spettrometria di massa e gascromatografia con un rilevatore a captazione di elettroni (75).

La quantità di ossido di etilene può essere determinata anche mediante spettrofotometria (76), colorimetria (77) o volumetricamente (78).

6. *Metabolismo*

L'ossido di etilene è molto solubile nel sangue e l'assorbimento a livello polmonare è rapido e dipendente dal tasso di ventilazione alveolare e dalla concentrazione di ossido di etilene nell'aria inspirata (54). Informazioni quantitative sull'assorbimento di ossido di etilene in animali di laboratorio dopo esposizione per via ingestiva o cutanea non sono disponibili in letteratura.

L'ossido di etilene una volta assorbito viene rapidamente distribuito in tutto il corpo insieme ai suoi metaboliti.

Nei topi la sostanza si accumula prevalentemente in fegato, reni e polmoni; nei ratti, le concentrazioni maggiori sono riscontrate a livello di fegato, surreni e vescica. L'ossido di etilene viene poi catabolizzato seguendo due possibili vie: idrolisi e coniugazione con glutatione. L'idrolisi del composto sembra essere predominante nell'uomo, nei conigli e nei cani; nelle specie di minori dimensioni come topi o ratti, prevale invece la coniugazione con il glutatione.

Negli animali e nell'uomo il prodotto dell'idrolisi è il glicol etilenico; quest'ultimo viene poi convertito ad acido ossalico, acido formico ed anidride carbonica. Studi condotti su cani di razza beagle trattati con iniezioni intravenose di ossido di etilene hanno evidenziato la presenza di glicol etilenico in plasma e urina (79).

L'azione detossificante del glutatione nei confronti dell'ossido di etilene è stata dimostrata dagli studi condotti da Jones e Wells (80) su ratti Sprague Dawley trattati con una singola iniezione intraperitoneale di ossido di etilene, marcato radioattivamente, alla concentrazione di 2 mg/kg p.c. Il 43% della dose radioattiva somministrata veniva eliminata nelle urine nelle prime 50 ore.

Nel ratto sono stati condotti test a vari livelli di esposizione per inalazione ed in ogni caso la principale via di eliminazione dell'ossido di etilene è risultata essere l'urina; quantità minori vengono espulse durante la respirazione o escrete con le feci. Nell'uomo, il 20% dell'ossido di etilene viene metabolizzato per coniugazione con il glutatione (81). L'ossido di etilene ha un'azione alchilante sulle macromolecole biologiche fra cui DNA e proteine. Essendo i modelli metabolici nell'uomo e nei roditori qualitativamente simili, è possibile effettuare una valutazione quantitativa interspecie tenendo conto delle rispettive diversità fisiologiche note e dei livelli espositivi.

7. Effetti tossici

7.1. Effetti tossici acuti

Studi su roditori e cani hanno evidenziato che l'ossido di etilene è un composto con bassa tossicità. L'esposizione ad ossido di etilene di ratti, topi e cani, trattati per 4 ore per via inalatoria ha determinato

una mortalità del 50% alle dosi rispettive di 2700, 1500 e 1800 mg/m³ (82).

Quando somministrato per via ingestiva con l'acqua da bere, l'ossido di etilene ha determinato una mortalità del 50% alla dose di 330 mg/kg p.c. nei ratti maschi, di 280 mg/kg p.c. nei ratti femmine e 280 e 365 mg/kg p.c. rispettivamente per topi femmine e maschi (83).

L'avvelenamento sistemico nell'uomo per esposizione all'ossido di etilene è raro, ma sono stati segnalati in letteratura alcuni casi (84). In uno studio condotto su lavoratori esposti al contatto con soluzioni 1% di ossido di etilene in acqua sono stati osservati casi di irritazioni cutanee (85); tali osservazioni sono state successivamente confermate dall'esame di alcuni soggetti venuti a contatto con abiti o materiale sterilizzati con ossido di etilene (86).

7.2. Effetti tossici riproduttivi

Esperimenti condotti su topi, ratti, cavie, conigli e scimmie hanno evidenziato effetti tossici dell'ossido di etilene sugli apparati riproduttivi, sia maschile che femminile. Alle dosi in grado di produrre effetti tossici sulla madre, sono associati anche effetti teratogeni sui feti. Studi condotti per valutare la tossicità riproduttiva e la fetotossicità dell'ossido di etilene sono riportati in Tabella 1.

Nell'uomo, studi condotti su lavoratori di impianti di sterilizzazione di materiale medico hanno mostrato che le concentrazioni di ossido di etilene rilevate possono produrre danni a livello dell'apparato riproduttivo (maschile e femminile), coinvolgendo non soltanto le cellule somatiche ma anche quelle germinali, con conseguenti danni potenzialmente trasmissibili per via ereditaria ai discendenti (92). Alcune evidenze emerse da uno studio di caso controllo condotto in Finlandia sul personale responsabile della sterilizzazione in un ospedale, hanno fatto pensare ad una correlazione tra l'esposizione ad ossido di etilene ed un aumento del rischio di aborto (93).

7.3. Effetti mutageni e genotossici

L'ossido di etilene è un agente alchilante che forma addotti con proteine e DNA; inoltre, induce mutazioni geniche in tutte le piante, nei batteri, funghi,

insetti e nelle cellule di mammifero studiate in vitro, con e senza attivazione metabolica. Dati inequivocabili mostrano un aumento dose-correlato delle mutazioni puntiformi in geni reporter e oncogeni di roditori esposti ad ossido di etilene a concentrazioni tra 25 e 200 ppm; tra queste, in particolare, mutazioni puntiformi del proto-oncogene ras (94) e del gene oncosoppressore p53 (95) sono considerati eventi chiave nello sviluppo tumorale.

Danni cromosomici, scambi di cromatidi fratelli e formazione di micronuclei sono stati osservati in piante, insetti e cellule somatiche di mammifero esposte in vivo ed in vitro (54).

Studi epidemiologici condotti su lavoratori di impianti di sterilizzazione di materiale medico e di impianti di produzione e trasformazione dell'ossido di etilene hanno evidenziato danni a carico dei cromosomi e dei cromatidi nei linfociti e micronuclei negli eritrociti (56, 60, 96-98).

La frequenza delle aberrazioni cromosomiche può essere influenzata da fattori quali esposizione al fumo di sigarette ed invecchiamento e questo, insieme alle differenze intrinseche ai metodi di analisi utilizzati per valutare i livelli di esposizione all'ossido di etilene, limitano le possibilità di comparazione tra i dati dei vari esperimenti (99).

7.4. Effetti cancerogeni

Nonostante la limitata evidenza nell'uomo, l'ossido di etilene è stato valutato dalla IARC un agente cancerogeno per l'uomo (Gruppo 1) sulla base di una sufficiente evidenza sperimentale (in sistemi in vivo ed in vitro).

Tabella 1 - Ossido di etilene: studi sperimentali di tossicità riproduttiva e fetotossicità

Autori	Anno	Specie	Modalità di trattamento	Risultati
Embree <i>et al.</i> (87)	1977	Ratti	Ratti maschi trattati per inalazione alla concentrazione di 1000 ppm per 4 ore e successivo accoppiamento con femmine ogni settimana per 10 settimane.	Aumento della mortalità fetale nel gruppo accoppiato con animali trattati rispetto al controllo: induzione di mutazioni genetiche in cellule germinali di ratto.
Snellings <i>et al.</i> (88)	1982	Ratti	Gruppi di 30 maschi e 30 femmine di ceppo Fischer 344 trattati per inalazione alle concentrazioni di 0; 18; 58; 173 mg/m ³ per 6 ore/giorno, 5 giorni/settimana per 12 settimane.	Effetti negli esposti a 173 mg/m ³ : minor numero di nati per nidata, di siti di impianto e di nati per sede di impianto.
Laborde e Kimmel (89)	1980	Topi	Gruppi di 24-37 femmine di ceppo CD1 trattate con iniezioni intravenose alle dosi di 0; 75; 150 mg/kg p.c. durante la gravidanza.	Alta percentuale di malformazioni (19,3%) rispetto ai gruppi di controllo (2%).
Hollingsworth <i>et al.</i> (90)	1956	Cavie	Cavie trattate per inalazione alle concentrazioni di 370; 640 mg/m ³ di ossido di etilene per 7 ore/giorno, 5 giorni/settimana per 32 settimane.	Degenerazione dei tubuli seminiferi nel gruppo esposto ad alta dose.
Lynch <i>et al.</i> (91)	1984	Scimmie	Gruppi di 12 maschi <i>Cynomolgus</i> trattati per inalazione alle concentrazioni di 0; 90; 180 mg/m ³ per 7 ore/giorno, 5 giorni/settimana per 2 anni.	Riduzione del numero e della motilità degli spermatozoi degli animali trattati rispetto a quelli di controllo.

Fonti: IPCS Environmental Health Criteria 55, Ethylene oxide, 1985

Tabella 2 - Ossido di etilene: studi sperimentali di cancerogenicità

Autori	Anno	Specie	Modalità di trattamento	Risultati
Dunkelberg (100)	1982	Ratti	Gruppi di 50 femmine Sprague Dawley trattate per gavaggio alle dosi di 30; 7,5; 0 mg/kg p.c., 2 volte/settimana, per 110 settimane e seguiti fino a morte spontanea.	Aumento significativo di carcinomi squamocellulari del prestomaco (30 mg/kg p.c.).
Lynch <i>et al.</i> (101)	1984	Ratti	Gruppi di 80 maschi Fischer 344 trattati per inalazione alle concentrazioni di 100; 50; 0 ppm, 7 ore/giorno, 5 giorni/settimana, per 104 settimane.	Aumento significativo di: tumori dell'encefalo (100 ppm); mesotelioma (100 ppm); leucemie (50 ppm).
Garman e Snellings (102)	1986	Ratti	Gruppi di 120 maschi e femmine Fischer 344 trattati per inalazione alle concentrazioni di 100; 33; 10; 0 ppm, 6 ore/giorno, 5 giorni/settimana, per 104 settimane.	Aumento significativo in entrambi i sessi di leucemie (100 ppm) e tumori dell'encefalo (100 ppm); aumento significativo nei maschi di mesoteliomi peritesticolari (100 ppm) e fibromi sottocutanei (100 ppm). Le variazioni si sono manifestate a 20-24 mesi.
Van Duuren (103)	1965	Topi	30 femmine Swiss trattate con applicazioni cutanee di 0,1 ml di ossido di etilene 10% in acetone, 3 volte/settimana, per tutta la vita dell'animale.	Nessuna variazione nell'incidenza di tumori.
Dunkelberg (104)	1981	Topi	Gruppi di 100 femmine NMRI trattate con iniezioni sottocutanee alle dosi di 0,1; 0,3; 1,0; 0 mg di ossido di etilene in una soluzione di tricaprylin, 1 volta/settimana, per 106 settimane e seguiti fino a morte spontanea.	Aumento significativo di sarcomi (principalmente fibrosarcomi) nelle vicinanze del punto di iniezione (0,3 e 1,0 mg).
Adkins <i>et al.</i> (105)	1986	Topi	Due esperimenti con gruppi di 30 femmine di ceppo A/J trattate per inalazione alle concentrazioni di 200; 70; 0 ppm, 6 ore/giorno, 5 giorni/settimana, per 6 mesi. Nel secondo esperimento omessa la dose di 70 ppm.	Aumento significativo dose-correlato di adenomi polmonari nel primo esperimento. Aumento significativo del numero di tumori totali per gli animali sopravvissuti in entrambi gli esperimenti.
NTP (106)	1987	Topi	Gruppi di 60 topi maschi e 60 femmine (ceppo B6C3F ₁) trattati per inalazione con concentrazioni di 0; 50 e 100 ppm di ossido di etilene per 6 ore al giorno, 5 giorni/settimana per 102 settimane.	Aumento significativo dose correlato in entrambi i sessi di adenomi e carcinomi alveolari e bronchiolari e di cistadenomi papillari delle ghiandole retrobulbari; aumento significativo nelle femmine di adenocarcinomi mammari (50 ppm) ed aumento significativo dose-correlato di carcinomi adenosquamosi, di linfomi e di adenocarcinomi dell'utero.

Fonti: IARC Monographs, vol 97, 2008

Tabella 3 - Ossido di etilene: studi epidemiologici che evidenziano un aumento del rischio di tumori linfoematopoietici

Autori (Anno)	Descrizione della coorte	Tipo di linfoma/leucemia e corrispondente Rischio Relativo (95% CI)	Commenti
Gardner <i>et al.</i> (1989) (51) aggiornato da Coggon <i>et al.</i> (2004) (107)	1471 lavoratori di 4 compagnie chimiche tra il 1956 e il 1985 in Gran Bretagna 1405 lavoratori impiegati in unità di sterilizzazione presso 8 ospedali tra il 1964 e il 1986 in Gran Bretagna. Studio aggiornato al 31 dicembre 2000.	Leucemia 1,41 (0,39-3,62); Linfoma di Hodgkin 1,40 (0,04-7,82); Linfoma non-Hodgkin 1,38 (0,38-3,53); Mieloma multiplo 2,03 (0,42-5,94)	Valori medi nel tempo di concentrazione misurati <5 ppm in quasi tutti i lavori, picchi occasionali di alcune centinaia di ppm; esposizione probabilmente più alta in passato
Bisanti <i>et al.</i> (1993) (108)	1971 lavoratori maschi del settore chimico esposti tra il 1938 e il 1984 in Italia, esaminati tra il 1940 e il 1984.	Leucemia 1,9 (0,23-7,0); Linfoma di Hodgkin 2,5 (0,91-5,5); Linfosarcoma e reticulosarcoma 6,8 (1,9-17)	
Morgan <i>et al.</i> (1981) (109) riportato in Shore <i>et al.</i> (1993) (110)	767 lavoratori maschi di un impianto chimico esposti tra il 1955 e il 1977 nello stato del Texas, esaminati tra il 1955 e il 1985.	Leucemia 0,0 (0,0-3,4); Linfoma di Hodgkin 10 (0,21-2,9)	Esposizione nel 1977 <10 ppm; inclusi 2 casi di malattia di Hodgkin
Norman <i>et al.</i> (1995) (111)	1132 lavoratori di sesso maschile e femminile esposti tra il 1974 e il 1980 nello stato di New York.	Leucemia 1,85 (p = 0,42)	
Olsen <i>et al.</i> (1997) (112)	1361 lavoratori di 4 impianti di produzione di cloridrina etilenica o propilenica, esposti dal 1941 nello stato del Texas, esaminati fino al 1992.	Linfoma di Hodgkin 1,29 (0,62-2,38) per lavoratori mai esposti a cloridrina etilenica; 1,4 (0,52-3,12) per lavoratori mai esposti a cloridrina etilenica con indennità per esposizione di 25 anni	

Fonte: IARC Monographs, vol 97, 2008.

7.4.1. Studi sperimentali

La cancerogenicità dell'ossido di etilene è stata valutata attraverso vari esperimenti, effettuati somministrando la sostanza ad animali, (prevalentemente roditori) per via inalatoria, ingestiva, cutanea e sottocutanea.

I risultati di esperimenti condotti per saggiare la cancerogenicità dell'ossido di etilene sono riportati in Tabella 2. I dati degli studi condotti su roditori mostrano significativi incrementi dell'incidenza di tumori polmonari, linfomi e leucemie, mesoteliomi, e

tumori dell'encefalo negli animali trattati. È da notare che l'insorgenza di mesoteliomi e tumori del cervello non è osservata frequentemente in questo ceppo di topi e quindi variazioni dell'incidenza di questi tumori sono considerate molto rilevanti per la valutazione del rischio di cancerogenicità della sostanza.

7.4.2. Studi epidemiologici

Sono stati condotti numerosi studi epidemiologici e sono state evidenziate correlazioni tra l'esposizione ad ossido di etilene ed aumento dei rischi cance-

rogeni nell'uomo, in particolare per quanto riguarda il sistema linfematoipietico. Gli studi che hanno evidenziato un aumento di tale rischio sono riportati nella Tabella 3.

Indicazioni di un aumentato rischio per altri tipi di tumore riguardano la mammella, lo stomaco, il pancreas ed il cervello. Complessivamente il grado di consistenza di questi risultati non è tale da consentire, secondo la IARC (75), una valutazione di sufficiente evidenza di rischio cancerogeno per l'uomo.

8. Valutazioni conclusive sulla tossicità dell'ossido di etilene

Sull'ossido di etilene sono stati condotti numerosi studi, sia sperimentali che epidemiologici, che hanno evidenziato una precisa correlazione tra esposizione ed aumento degli effetti genotossici e dei rischi cancerogeni. In particolare, sia per l'uomo che per l'animale, tale aumento significativo riguarda soprattutto l'incidenza di linfomi e leucemie.

Sebbene limitate, per quanto riguarda l'evidenza diretta sull'uomo, le prove ottenute tramite la sperimentazione animale permettono di ritenere con sufficiente certezza che l'ossido di etilene sia da considerarsi cancerogeno per l'uomo.

IV. Conclusioni

L'etilene e l'ossido di etilene sono due composti chimici strettamente correlati fra di loro e di grande rilevanza economica, data l'elevata quantità prodotta per la molteplicità degli usi in vari settori industriali e durante la produzione di vari beni di consumo.

Per quanto riguarda l'etilene, gli studi epidemiologici e di cancerogenicità a lungo termine su roditori ad oggi disponibili, non consentono di valutare adeguatamente i potenziali rischi per la salute.

Viceversa, per quanto riguarda l'ossido di etilene, un composto chimico che, oltre ad avere un importante rilievo industriale, è anche un prodotto del metabolismo dell'etilene, i dati relativi alla sua cancerogenicità sono da lungo tempo noti. Secondo la IARC c'è ampia evidenza della cancerogenicità di questo composto, soprattutto sulla base di risultati di esperimenti di cancerogenicità su roditori.

La grande diffusione di queste sostanze comporta la necessità di rivolgere particolare attenzione alla situazione espositiva dei numerosi lavoratori impiegati nei processi di produzione, trasporto ed utilizzo di tali composti, in particolare dell'ossido di etilene. E' urgente pertanto, soprattutto per quanto riguarda l'ossido di etilene, ridurre al massimo l'esposizione e, dove possibile, è raccomandabile sostituire tale composto con prodotti meno tossici, seguendo un trend già avviato negli ultimi anni in vari paesi ma che deve procedere con maggior speditezza.

Bibliografia

1. Pollock & Stevens. Dictionary of organic compounds, 4th ed., Vol. 3, New York, Oxford University Press, 1965; 1377-8.
2. Anon. Fire Protection Guide on Hazardous Materials, 4th ed., Boston, MA, National Fire Protection Association 1972, 49-117.
3. Pratt HK, Goeschl JD. Physiological roles of ethylene in plants. In: Machlis L, ed., Annual Review of Plant Physiology, Palo Alto, CA, Annual Reviews Inc., 1969; 541-84.
4. Vancura V, Stotzky G. Gaseous and volatile exudates from germinating seeds and seedlings. Can J Bot 1976; 54: 518-32.
5. Grantom RL, Royer DJ. Ethylene. In: Gerhartz W, Yamamoto YS, Kaudy L, et al, eds, Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5th rev. ed., Vol. A10, New York, VCH Publishers 1987; 45-93.
6. Nakamura DM. Global ethylene capacity growth slows to lowest level since mid-1980s. Oil & Gas Journal 2004; 102: 48-57.
7. Sawada S, Totsuka T. Natural and anthropogenic sources and fate of atmospheric ethylene. Atmos Environ 1986; 20: 821-32.
8. Altshuller AP. Review: natural volatile organic substances and their effect on air quality in the United States. Atmos Environ 1983; 17: 2131-65.
9. O'Mara MM. The combustion products from synthetic and natural products. Part 1: Wood. J. Fire Flammability 1974; 5: 34-53.
10. Bouscaren R, Frank R, Veldt C. Hydrocarbons. Identification of Air Quality Problems in Member States of the European Communities (Report No. EUR-10646-EN; US NTIS PB88-187992), Luxembourg, European Commission 1987.
11. Katzman H, Libby WF. Hydrocarbon emission from jet engines operated at simulated high-altitude supersonic flight condition. Atmos Environ 1975; 9: 839-42.

12. Braddock JN, Bradow RL. Emission patterns of diesel powered passenger cars, paper no. 750682, Warrendale, PA, Society of Automotive Engineers, Inc. 1975.
13. Shaikh GN, Pandit GG, Rao AMM, *et al.* Determination of ethylene and other reactive hydrocarbons in tobacco smoke and evaluation of risk from their inhalation. *Sci Total Environ* 1988; 74: 67-73.
14. Jerman RI, Carpenter LR. Gas chromatographic analysis of gaseous products from the pyrolysis of solid municipal waste. *J Gas Chromatogr* 1968; 6: 298-301.
15. Kanakidou M, Bonsang B, Lambert G. Light hydrocarbons vertical profiles and fluxes in a French rural area. *Atmos Environ* 1989; 23: 921-7.
16. Lightman P, Kallend AS, Marsh ALW, *et al.* Seasonal variation of hydrocarbons in the free troposphere at mid-latitudes. *Tellus* 1990; 42B: 408-22.
17. Mowrer J, Lindskog A. Automatic unattended sampling and analysis of background levels of C2-C5 hydrocarbons. *Atmos Environ* 1991; 25A: 1971-9.
18. Satumabayashi H, Kurita H, Chang YS, *et al.* Diurnal variation of OH radical and hydrocarbons in a polluted air mass during long-range transport in central Japan. *Atmos Environ* 1992; 26A: 2835-44.
19. Seinfeld JH. Urban air pollution: state of the science. *Science* 1989; 243: 745-52.
20. Colbeck I, Harrison RM. The concentrations of specific C2-C6 hydrocarbons in the air of NW England. *Atmos Environ* 1985; 19: 1899-904.
21. Bos R, Guicherit R, Hoogeveen A. Distribution of some hydrocarbons in ambient air near Delft and the influence on the formation of secondary air pollutants. *Sci total Environ* 1977; 7: 269-81.
22. Cox RA, Derwent RG, Sandalls FJ. Some air pollution measurements made at Harwell, Oxfordshire, during 1973-1975, AERE-R 8324, Harwell, UK, Atomic Energy Research Establishment, Environmental and Medical Science Division, 1976.
23. Abeles FB, Heggstad HE. Ethylene: an urban air pollutant. *J Air Pollut Control Assoc* 1973; 23: 517-21.
24. Rudolph J, Koppmann R, Johnen FJ, *et al.* The distribution of light nonmethane hydrocarbons in the troposphere and their potential impact on photochemical ozone formation. In: Bojkov RD & Fabian P, eds., *Ozone in the Atmosphere*, Hampton, VA, DEEPAK Publishing, 1989; 561-4.
25. Lamontagne RA, Smith WD, Swinnerton JW. C1-C3 hydrocarbons and chlorophyll *a* concentrations in the equatorial Pacific Ocean. In: Gibb TRP, ed., *analytical methods in oceanographic advances in chemistry series 147*, Washington, DC, American Chemical Society, 1975; 163-171.
26. Swinnerton JW, Lamontagne RA. Oceanic distribution of low-molecular-weight hydrocarbons. *Baselin Measurements. Environ Sci Technol* 1974; 8: 657-63.
27. Locke DC, Feldstein M, Bryan RJ, *et al.* Determination of C1 through C5 atmospheric hydrocarbons. In: Lodge, JP, Jr, ed., *Methods of Air Sampling and Analysis*, 3rd ed., Chelsea, MI, Lewis Publishers, 1989; 243-8.
28. Khalil MAK, Rasmussen RA. Hydrocarbon emission: relationships between fluxes and ambient concentrations. *J Air Waste Manag Assoc* 1992; 42: 810-3.
29. Schmidbauer N, Oheme M. Analysis of light hydrocarbons (C2-C6) at ppt levels by high-resolution gas chromatography. *J High Resolut Chromatogr Chromatogr Commun* 1985; 8: 404-6.
30. Matuska P, Koval M, Seiler W. A high resolution GC-analysis method for determination of C2-C10 hydrocarbons in air samples. *J High Resolut Chromatogr Chromatogr Commun* 1986; 9: 577-83.
31. IARC. Ethylene and Polyethylene. In: *Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks of chemical to man*. Vol. 11. Lyon, WHO. 1976: 157-186.
32. Fost U, Marczynski B, Kasemann R, *et al.* Determination of 7-(2-hydroxyethyl)guanine with gas chromatography/mass spectrometry as a parameter for genotoxicity of ethylene oxide. *Arch Toxicol* 1989; Suppl. 13: 250-3.
33. Walker VE, MacNeela JP, Swenberg JA, *et al.* Molecular dosimetry of ethylene oxide: formation and persistence of N-(2-hydroxyethyl)valine in haemoglobin following repeated exposures of rats and mice. *Cancer Res* 1992a; 52: 4320-7.
34. Walker VE, Fennell TR, Upton PB, *et al.* Molecular dosimetry of ethylene oxide: formation and persistence of 7-(2-hydroxyethyl)guanine in DNA following repeated exposures of rats and mice. *Cancer Res* 1992b; 52: 4328-34.
35. Conolly RB, Jaeger RJ. Acute hepatotoxicity of ethylene and alogenated ethylenes after PCB pretreatment. *Environ Health Perspect* 1977; 21: 131-5.
36. Conolly RB, Jaeger RJ, Szabo S. Acute hepatotoxicity of ethylene, vinyl fluoride, vinyl chloride, and vinyl bromide after Aroclor 1254 pretreatment (abstract no. 36). *Toxicol Appl Pharmacol* 1977; 41: 146.
37. Hamm TE Jr, Guest D, Dent JG. Chronic toxicity and oncogenicity bioassay of inhaled ethylene in Fischer-344 rats. *Fundam Appl Toxicol* 1984; 4: 473-8.
38. Maltoni C, Cotti G. First preliminary long-term carcinogenicity bioassay on ethylene, administered by ingestion to Sprague Dawley rats: early results. *Acta Oncol* 1984; 5: 289-307.
39. Gerarde HW. The aliphatic (open chain acyclic) hydrocarbons. In: Patty FA, ed., *Industrial Hygiene and Toxicology*, Vol. 2, New York, Interscience 1963; 1204.
40. Ragelis EP, Fisher BS, Klimeck BA. Note on determination of chlorohydrins in foods fumigated with ethylene oxide and with propylene oxide. *J Ass of analyt Chem* 1966; 49: 963-5.

41. Wesley F, Rourke B, Darbishire O. The formation of persistent toxic chlorohydrins in foodstuffs by fumigation with ethylene oxide and with propylene oxide. *J Food Sci* 1965; 30: 1037-42.
42. Lacson J. CEH Marketing Research Report – Ethylene Oxide, Zurich, SRI Consulting 2003.
43. Anon. Product focus EO-EG, *Chem. Week* 2004, April 28, 38.
44. Havlicek SC, Hilpert LR, Dai G, *et al.* Assessment of ethylene oxide concentration and emission from sterilization and fumigation processes. Final report. Prepared for Research Division, California Air Resources Board, Sacramento, CA (Contract No. A832-125) 1992.
45. Canadian Hospital Association, Environment Canada. The elimination of CFCs in health care facilities. Ottawa, Ontario, CHA Press 1994.
46. Devanney MT. CEH Marketing Research Report – Ethylene Oxide (Abstract), Zurich, SRI Consulting 2007.
47. Abeles FB, Dunn LJ. Ethylene-enhanced ethylene oxidation in *Vicia faba*. *Journal of Plant Growth Regulation* 1985; 4: 123-8.
48. DeBont JAM, Albers RAJM. Microbial metabolism of ethylene. *Antonie Van Leeuwenhoek* 1976; 42 (1-2): 80.
49. NOES National Occupational Exposure Survey (1981-1983), Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health 1993.
50. CHIP Chemical Hazard Information Profile (ethylene oxide). Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Pesticide Programs and Toxic Substances 1982 (cited in NTP 2000).
51. Gardner MJ, Coggon D, Pannet B, *et al.* Workers exposed to ethylene oxide: a follow up study. *Br J Ind Med* 1989; 46: 860-5.
52. Currier MF, Carlo GL, Poston PL, *et al.* A cross sectional study of employees with potential occupational exposure to ethylene oxide. *Br J Ind Med* 1984; 41: 492-8.
53. Van Sittert NJ, de Jong G, Clare MG, *et al.* Cytogenetic, immunological, and haematological effects in workers in an ethylene oxide manufacturing plant. *Br J Ind Med* 1985; 42: 19-26.
54. IPCS Ethylene oxide. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety 1985; 79 (Environmental Health Criteria 55).
55. Gilding DK, Reed AM, Baskett SA. Ethylene oxide sterilization: effect of polymer structure and sterilization conditions on residue levels. *Biomaterials* 1980; 1: 145-8.
56. Sarto F, Cominato I, Pinton AM, *et al.* Cytogenetic damage in workers exposed to ethylene oxide. *Mutat Res* 1984; 138: 185-95.
57. Hansen JP, Allen J, Brock K, *et al.* Normal sister chromatid exchange levels in hospital sterilization employees exposed to ethylene oxide. *J Occup Med* 1984; 26(1): 29-32.
58. La Montagne AD, Oakes JM, Lopez Turley RN. Long-term ethylene oxide exposure trends in US hospitals: Relationship with OSHA regulatory and enforcement actions. *Am J Public Health* 2004; 94: 1614-9.
59. Flores GH. Controlling exposure to alkylene oxides. *Chem Eng News* 1983; 79: 39-43.
60. Tates AD, Grunnt T, Tornqvist M, *et al.* Biological and chemical monitoring of occupational exposure to ethylene oxide. *Mutat Res* 1991; 250: 483-97.
61. Heiden Associates. A medical products industry profile for evaluating compliance with two ethylene oxide workplace STEL scenarios: 10 ppm STEL and 5 ppm STEL, Washington DC, 1988.
62. Chien YC, Liu HH, Lin YC, *et al.* Ethylene oxide sterilization in the medical-supply manufacturing industry: Assessment and control of worker exposure. *J Biomed Mat Res B, appl Biomat* 2007; 83: 527-37.
63. Health Canada. Supporting documentation for ethylene oxide (exposure). Ottawa, Ontario, Health Canada, Health Protection Branch, Priority Substances Section, July draft 1999.
64. Bunce NJ. Atmospheric properties of substances on the Priority Substances List#2 (PSL2). Report to Environment Canada. Guelph, Ontario. University of Guelph 1996.
65. Winer AM, Atkinson R, Arey J, *et al.* Lifetimes and fates of toxic chemicals in California's atmosphere. Riverside, CA, University of California, Statewide air pollution research center (Report No. ARB-R-88/345) 1987.
66. Jensen KG. Determination of ethylene oxide residues in processed food products by gas-liquid chromatography. *Z Lebensm Unters Forsch* 1988; 187: 535-40.
67. US EPA. Ethylene oxide emissions from commercial sterilization/fumigation operations. Background information for proposed standards. Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency, Office of Air Quality Planning and Standards (EPA-450/D-93-016) 1992.
68. Conway RA, Waggy GT, Spiegel MH, *et al.* Environmental fate and effects of ethylene oxide. *Environ Sci Technol* 1983; 17: 107-12.
69. Howard PH, Boethling RS, Jarvis WF, *et al.* Handbook of environmental degradation rates. Chelsea, MI, Lewis Publishers 1991.
70. Eller PM, ed. NIOSH Method 1614. In: NIOSH manual of analytical methods, 3rd ed., supplement 2. Washington, DC, US Department of Health and Human Services, National Institute for Occupational Safety and Health, 1987a 1614-1 –1614-6 (NIOSH publication No. 84-100).
71. Tucker SP, Arnold JE. Evaluation of OSHA method No. 84/02/00. Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health (NTIS PB84-242049) 1984.
72. Eller PM, ed. NIOSH Method 3702. In: NIOSH manual of analytical methods, 3rd ed., supplement 2. Washing-

- ton, DC, US Department of Health and Human Services, National Institute for Occupational Safety and Health, 1987b 3702-1 – 3702-4 (NIOSH publication No. 84-100).
73. Wojcik-O'Neill KM, Ello M. Equivalency of hydrochloric acid and distilled water extraction media for determining residual ethylene oxide in medical devices. *J Pharm Sci* 1991; 80: 783-4.
 74. Margerson JH, Steger JL, Homolya JB. Chromatographic methods for analysis of ethylene oxide in emissions from stationary sources. *J Chromatogr Sci* 1990; 28: 204-9.
 75. IARC. 1,3-Butadiene, Ethylene Oxide and Vinyl Halides (Vinyl Fluoride, Vinyl Chloride and Vinyl Bromide). In: Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 97. Lyon, WHO. 2008; 187.
 76. Pozzoli L, Bobbio G, Armeli G. Spectrophotometric determination of ethylene and propylene oxides and ethyl and butyl alcohols in air. *Lav Umato* 1968; 20: 409-17.
 77. Adler N. Residual ethylene oxide and ethylene glycol in ethylene oxide sterilized pharmaceuticals. *J Pharm Sci* 1965; 54: 735-42.
 78. Gunther DA. Determination of adsorbed ethylene and propylene oxides by distillation and titration. *Analyt Chem* 1965; 37: 1172-3.
 79. Martis L, Kroes R, Darby TD, *et al.* Disposition kinetics of ethylene oxide, ethylene glycol and 2-chloroethanol in the dog. *J Toxicol Environ Health* 1982; 10: 847-56.
 80. Jones AR, Wells G. The comparative metabolism of 2-bromoethanol and ethylene oxide in the rat. *Xenobiotica* 1981; 11: 763-70.
 81. Fennell TR, Brown CD. A physiologically based pharmacokinetic model for ethylene oxide in mouse, rat and human. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001; 173: 161-75.
 82. Jakobson KH, Hackley EB, Feinsilver L. The toxicity of inhaled ethylene oxide and propylene oxide vapors. *A.M.A. Arch Ind Health* 1956; 13: 237-44.
 83. Woodard G, Woodard M. Toxicity of residual from ethylene oxide gas sterilization. In: *Proceeding of the 1971 HIA Technical Symposium*. Washington, DC, Health Industries Association 1971.
 84. Hine CH, Rowe VK. Ethylene Oxide. In: *Patty FA, ed. Industrial Hygiene and Toxicology*, 2nd ed., Vol. 2, New York, Interscience, 1963; 1626-34.
 85. Sexton RJ, Henson EV. Dermatological injuries by ethylene oxide. *J Industr Hig Toxicol* 1949; 31: 297-300.
 86. Lerman Y, Ribak J, Skulsky M, *et al.* An outbreak of irritant contact dermatitis from ethylene oxide among pharmaceutical workers. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 280-1.
 87. Embree JW, Lyon JP, Hine CH. The mutagenic potential of ethylene oxide using the dominant-lethal assay in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1977; 40: 261-7.
 88. Snellings WM, Zelenak JP, Weil CS. Effects on reproduction in Fischer 344 rats exposed to ethylene oxide by inhalation for one generation. *Toxicol Appl Pharmacol* 1982; 63: 382-8.
 89. Laborde JB, Kimmel CA. The teratogenicity of ethylene oxide administered intravenously to mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980; 56: 16-22.
 90. Hollingsworth RL, Rowe WK, Oyen F, *et al.* Toxicity of ethylene oxide determined on experimental animals. *Arch Industr Health* 1956; 13: 217-27.
 91. Lynch DW, Lewis TR, Moorman WJ, *et al.* Toxic and mutagenic effects of inhaled ethylene oxide and propylene oxide on spermatogenic functions in monkeys. *Toxicologist* 1984a; 3: 60.
 92. Lewis SE, Barnett LB, Felton C, *et al.* Dominant visible and electrophoretically expressed mutation induced in male mice exposed to ethylene oxide by inhalation. *Environ Mutag* 1986; 8: 867-72.
 93. Hemminki K, Mutanen P, Niemi ML. Spontaneous abortions in hospital sterilizing staff. *Br Med J* 1983; 286: 1976-7.
 94. Hong HHL, Houle CD, Ton TVT, *et al.* K-ras Mutation in lung tumors and tumors of other organs are consistent with a common mechanism of ethylene oxide tumorigenesis in the B6C3F1 mouse. *Toxicol Pathol* 2007; 35: 81-5.
 95. Christiansen DH, Andersen MK, Pedersen-Bjergaard J. Mutations with loss of heterozygosity of p53 are common in therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia after exposure to alkylating agents and significantly associated with deletion or loss of 5q, a complex karyotype, and a poor prognosis. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1405-13.
 96. Stolley PD, Soper KA, Galloway SM, *et al.* Sister-chromatid exchanges in association with occupational exposure to ethylene oxide. *Mutat Res* 1984; 129: 89-102.
 97. Schulte PA, Boeniger M, Walker JT, *et al.* Biologic markers in hospital workers exposed to low levels of ethylene oxide. *Mutat Res* 1992; 278: 237-51.
 98. Tates AD, Boogaard PJ, Darroudi F, *et al.* Biological effect monitoring in industrial workers following incidental exposure to high concentrations of ethylene oxide. *Mutat Res* 1995; 329: 63-77.
 99. Preston RJ. Cytogenetic effects of ethylene oxide, with an emphasis on population monitoring. *Crit Rev Toxicol* 1999; 29: 263-82.
 100. Dunkelberg H. Carcinogenicity of ethylene oxide and 1,2-propylene oxide upon intragastric administration to rats. *Br J Cancer* 1982; 46: 924-33.
 101. Lynch DW, Lewis TR, Moorman WJ, *et al.* Carcinogenic and toxicologic effects of inhaled ethylene oxide and propylene oxide in F344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984b; 76: 69-84.

102. Garman RH, Snellings WM. Frequency, size and location of brain tumours in F-344 rats chronically exposed to ethylene oxide. *Food Chem Toxicol* 1986; 24 (2): 145-53.
103. Van Duuren BL, Orris L, Nelson N. Carcinogenicity of epoxides, lactones and peroxi compounds. II. *J Nat Cancer Inst* 1965; 35: 707-17.
104. Dunkelberg H. Carcinogenic activity of ethylene oxide and its reaction products 2-chloroethanol, 2-bromoethanol, ethylene glycol and diethylene glycol. I. Carcinogenicity of ethylene oxide in comparison with 1,2-propylene oxide after subcutaneous administration in mice. *Zentralblatt fur Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene, Abteilung 1, Originale Reihe B*, 1981; 174: 383-404 (in German) [cited in IARC, 1994].
105. Adkins B, Van Stee EW, Simmons JE, *et al.* Oncogenic response of strain A/J mice to inhaled chemicals. *J Toxicol Environ Health* 1986; 17: 311-22.
106. NTP. Toxicology and carcinogenesis studies of ethylene oxide (CAS No. 75-21-8) in B6C3F1 mice (inhalation studies). Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Toxicology Program (NTP Technical Report No. 326; NIH Publication No. 88-2582) 1987.
107. Coggon D, Harris EC, Poole J, *et al.* Mortality of workers exposed to ethylene oxide: extended follow up of a British cohort. *Occup Environ Med* 2004; 61: 358-62.
108. Bisanti L, Maggini M, Raschetti R, *et al.* Cancer mortality in ethylene oxide workers. *Br J Ind Med* 1993; 50: 317-24.
109. Morgan RW, Claxton KW, Divine BJ, *et al.* Mortality among ethylene oxide workers. *J Occup Med* 1981; 23: 767-70.
110. Shore RE, Gardner MJ, Pannett B. Ethylene oxide: an assessment of the epidemiological evidence on carcinogenicity. *Br J Ind Med* 1993; 50: 971-97.
111. Norman SA, Berlin JA, Soper KA, *et al.* Cancer incidence in a group of workers potentially exposed to ethylene oxide. *Int J Epidemiol* 1995; 24 (2): 276-84.
112. Olsen GW, Lacy SE, Bodner KM, *et al.* Mortality from pancreatic and lymphopoietic cancer among workers in ethylene and propylene chlorohydrin production. *Occup Environ Med* 1997; 54: 592-8.

