

4. CARCINOGENICIDAD

4.1. Datos en humanos

4.1.1. Oral.

No se localizaron, en la literatura disponible, datos acerca de la carcinogenicidad oral de la 2,3,7,8-TCDD en humanos.

4.1.2. Inhalatoria.

Diversos investigadores han informado de un posible vínculo entre la exposición ocupacional o ambiental a la 2,3,7,8-TCDD y el desarrollo de tumores, en especial los sarcomas de tejidos blandos, linfomas y carcinomas en el estómago (Holden, 1979; Cook *et al.*, 1980; Moses y Selikoff, 1981; Honchar y Halpern, 1981; Cook, 1981; Thiess y Frentzel-Beyme, 1977; Axelson y Sandell, 1974; Hardell, 1977; Axelson *et al.*, 1979; Hardell y Sandstrom, 1979; Riihimake *et al.*, 1980; Axelson *et al.*, 1980; Eriksson *et al.*, 1981; Hardell *et al.*, 1981). Es probable que las vías de exposición hayan sido varias, pero cabe esperar que entre las más comunes se encuentren la dérmica y la inhalatoria. Los datos parecen ser sugestivos, pero la variedad de compuestos a que estuvieron expuestas estas poblaciones (además de la brevedad de los periodos de evaluación, la autoselección y el hecho de basarse en los recuerdos de los pacientes para determinar la exposición y las historias personales) limita la capacidad de estos estudios para relacionar en forma inequívoca la exposición a la 2,3,7,8-TCDD con la inducción de tumores en humanos.

4.2. Bioensayos

4.2.1. Orales.

En el cuadro 4-1 se resumen los datos disponibles sobre la carcinogenicidad de la 2,3,7,8-TCDD administrada por vía oral. Esta vía dio por resultado la inducción de carcinoma hepatocelular en ratones de ambos sexos y en ratas hembra (Kociba *et al.*, 1978; NTP, 1980; Toth *et al.*, 1979); la de carcinomas de células escamosas del paladar duro en ambos sexos de ratas (Kociba *et al.*, 1978) y la de adenomas de células foliculares de la tiroides en ratas macho y ratones hembra (NTP, 1980). Los estudios de Toth *et al.*, (1979) y de Van Miller *et al.*, 1977a,b) son de valor limitado para la evaluación de riesgo, por la brevedad relativa de los tiempos de exposición o el tamaño pe-

TABLE 4-1

Bioensayos de carcinogenicidad de la 2,3,7,8-TCDD administrada por vía oral*

Vía de exposición	Especie/ cepa	Sexo	Dosis o exposición	Duración del tratamiento	Duración del estudio	Vehículo	Tipo de tumor	Incidencia del tumor	Valor de p	Referencia
Sonda	ratas/ Osborne-Mendel	M	0.0 ug/kg/ semana	104 semanas	105 semanas	aceite de maíz:acetona (9:1)	adenomas de células foliculares de la tiroides, carcinoma de la tiroides	1 de 69 0 de 69	~ 0.006	NTP, 1980
			0.01 ug/kg/ semana	104 semanas	107 semanas	aceite de maíz:acetona (9:1)	adenomas de células foliculares de la tiroides, carcinoma de la tiroides	5 de 48	~ 0.042	
			0.05 ug/kg/ semana	104 semanas	107 semanas	aceite de maíz:acetona (9:1)	adenomas de células foliculares de la tiroides, carcinoma de la tiroides	6 de 50	~ 0.021	
			0.5 ug/kg/ semana	104 semanas	107 semanas	aceite de maíz:acetona (9:1)	adenomas de células foliculares de la tiroides, carcinoma de la tiroides	0 de 50	~ 0.001	
Sonda	ratas/ Osborne-Mendel	H	0.0 ug/kg/ semana	104 semanas	105 semanas	aceite de maíz:acetona (9:1)	nódulos neoplásicos del hígado, carcinoma hepatocelular	5 de 75 0 de 75	~ 0.001	NTP, 1980
			0.01 ug/kg/ semana	104 semanas	107 semanas	aceite de maíz:acetona (9:1)	nódulos neoplásicos del hígado, carcinoma hepatocelular	1 de 49	NS	
			0.05 ug/kg/ semana	104 semanas	107 semanas	aceite de maíz:acetona (9:1)	nódulos neoplásicos del hígado, carcinoma hepatocelular	1 de 50 0 de 50	NS	

TABLA 4-1 (continuación)

Vía de exposición	Especie/ cepa	Sexo	Dosis o exposición	Duración del tratamiento	Duración del estudio	Vehículo	Tipo de tumor	Incidencia del tumor	Valor de p	Referencia
			0,5 ug/kg/ semana	104 semanas	107 semanas	aceite de maíz:aceitona (9:1)	nódulos neoplásicos del hígado carcinoma hepatocelular	12 de 49 3 de 49	- 0,006	
Sonda	ratones/ B6C3F ₁	M	0,0 ug/kg/ semana	104 semanas	105 semanas	aceite de maíz:aceitona (9:1)	carcinoma hepatocelular	8 de 73	- 0,002	NIP, 1980
			0,01 ug/kg/ semana	104 semanas	107 semanas	aceite de maíz:aceitona (9:1)	carcinoma hepatocelular	9 de 49	NS	
			0,05 ug/kg/ semana	104 semanas	107 semanas	aceite de maíz:aceitona (9:1)	carcinoma hepatocelular	8 de 49	NS	
			0,5 ug/kg/ semana	104 semanas	107 semanas	aceite de maíz:aceitona (9:1)	carcinoma hepatocelular	17 de 50	- 0,002	
Sonda	ratones/ B6C3F ₁	H	0,0 ug/kg/ semana	104 semanas	105 semanas	aceite de maíz:aceitona (9:1)	carcinoma hepatocelular, adenoma de células foliculares de la tiroides	1 de 73 0 de 69	- 0,008 - 0,016	NIP, 1980
			0,04 ug/kg/ semana	104 semanas	107 semanas	aceite de maíz:aceitona (9:1)	carcinoma hepatocelular, adenoma de células foliculares de la tiroides	2 de 50 3 de 50	NS NS	
			0,2 ug/ kg/ semana	104 semanas	107 semanas	aceite de maíz:aceitona (9:1)	carcinoma hepatocelular, adenoma de células foliculares de la tiroides	2 de 48 1 de 47	NS NS	

· TABLA 4-1 (continuación)

Via de exposición	Especie/ cepa	Sexo	Dosis o exposición	Duración del tratamiento	Duración del estudio	Vehículo	Tipo de tumor	Incidencia del tumor	Valor de p	Referencia
			2.0 ug/kg/ semana	104 semanas	107 semanas	aceite de maíz/acetona (9:1)	carcinoma hepatocelular, adenoma de células foliculares de la tiroides	6 de 47	- 0.014	
Oral	ratas/ Sprague-Dawley	M	0.0 ppm	78 semanas	95 semanas	en la dieta	todos los tumores ^b	0 de 10	NR	Van Mullen <i>et al</i> 1971a,b
			0.001 ppm	78 semanas	95 semanas	en la dieta	todos los tumores ^b	0 de 10	NR	
			0.005 ppm	78 semanas	95 semanas	en la dieta	todos los tumores ^b	5 de 10	NR	
			0.05 ppm	78 semanas	95 semanas	en la dieta	todos los tumores ^b	3 de 10	NR	
			0.5 ppm	78 semanas	95 semanas	en la dieta	todos los tumores ^b	4 de 10	NR	
			5.0 ppm	78 semanas	95 semanas	en la dieta	todos los tumores ^b	7 de 10	NR	
Oral	ratas/ Sprague-Dawley	M	0.0 ug/kg/ día	105 semanas	105 semanas	en la dieta	carcinoma de células escamosas del paladar duro, carcinoma de células escamosas de la lengua, adenoma de la corteza suprarrenal	0 de 85	NS	
			0.001 ug/ kg/día	105 semanas	105 semanas	en la dieta	carcinoma de células escamosas del paladar duro, carcinoma de células escamosas de la lengua, adenoma de la corteza suprarrenal	0 de 50	NS	
								1 de 50	NS	
								0 de 50	NS	

TABLA 4-1 (continuación)

Via de exposición	Especie/ cepa	Sexo	Dosis o exposición	Duración del tratamiento	Duración del estudio	Vehículo	Tipo de tumor	Incidencia del tumor	Valor de p	Referencia
		M	0,01 ug/kg/día	105 semanas	105 semanas	en la dieta	carcinoma de células escamosas del paladar duro, carcinoma de células escamosas de la lengua, adenoma de la corteza suprarrenal	0 de 50	NS	
			0,1 ug/kg/día	105 semanas	105 semanas	en la dieta	carcinoma de células escamosas del paladar duro, carcinoma de células escamosas de la lengua, adenoma de la corteza suprarrenal	4 de 50	< 0,05	
							carcinoma de células escamosas de la lengua, adenoma de la corteza suprarrenal	1 de 50	< 0,05	
							adenoma de la corteza suprarrenal	5 de 50	0,05	
Oral	ratas/ Sprague-Dawley	H	0,0 ug/kg/día	105 semanas	105 semanas	en la dieta	carcinoma hepatocelular, carcinoma de células escamosas de la lengua, carcinoma de células escamosas de los pulmones	0 de 86	NS	Kociba <i>et al</i> 1978
			0,01 ug/kg/día	105 semanas	105 semanas	en la dieta	carcinoma hepatocelular, carcinoma de células escamosas de la lengua, carcinoma de células escamosas de los pulmones	0 de 86	NS	

TABLA 4-1 (continuación)

Vía de exposición	Especie/copa	Sexo	Dosis o exposición	Duración del tratamiento	Duración del estudio	Vehículo en la dieta	Tipo de tumor	Incidencia del tumor	Valor de p	Referencia
			0,01 ug/kg/día	105 semanas	105 semanas		carcinoma hepatocelular, carcinoma de células escamosas de la lengua, carcinoma de células escamosas de los pulmones	2 de 50	NS	
		H	0,1 ug/kg/día	105 semanas	105 semanas	en la dieta	carcinoma hepatocelular, carcinoma de células escamosas de la lengua, carcinoma de células escamosas de los pulmones	11 de 49	0,05	
Sonda	ratones/suizos/Riop	M	0,0 ug/kg/semana	365 días	588 días	aceite de girasol	tumores hepáticos ^a	7 de 38	NS	Toth <i>et al.</i> , 1979
			0,007 ug/kg/semana	365 días	649 días	aceite de girasol	tumores hepáticos ^a	13 de 44	NS	
			0,7 ug/kg/semana	365 días	633 días	aceite de girasol	tumores hepáticos ^a	21 de 44	0,01	
			7,0 ug/kg/semana	365 días	424 días	aceite de girasol	tumores hepáticos ^a	13 de 43	NS	
Oral	ratones/Peromyscus polionotus	M H	0,0012 ug/kg/día	NA	NA	suelo contaminado	hepático	0 de 15	NS	Cuckermum <i>et al.</i> , 1980
			0,0 ug/kg/día	NA	NA	suelo contaminado	hepático	0 de 15	NS	

^a Fuente: U.S. EPA, 1985. ^b No hubo un órgano blanco del cáncer que sobresaliera. ^c Incluye hepatomas y carcinomas hepatocelulares.
NR = No referido; NS = No fue significativo.

queño del grupo, o ambas cosas. Los estudios efectuados en ratones *Peromyscus poliontus* por Cockerham *et al.* (1980) brindan detalles insuficientes (no se mencionan la duración del experimento y los periodos de observación). En dichos estudios se usó como vehículo al suelo y se administró una dosis baja única, con resultados negativos. Las investigaciones de Kociba *et al.* (1978) y NTP (1980) tuvieron programas de dosis suficientemente prolongados y grupos de tamaño necesario para su empleo en la evaluación cuantitativa de riesgo.

Kociba *et al.* (1978) alimentaron a 50 machos y 50 hembras de ratas Sprague-Dawley durante dos años con dosis de 0.0; 0.001; 0.01 ó 0.1 microgramos de 2,3,7,8-TCDD/kg de peso corporal/día. El grupo control consistió en 86 machos y otras tantas hembras. La incidencia de tumores aumentó significativamente en ambos sexos, en el grupo de dosis alta ($p < 0.05$). Los tumores observados se localizaron en el paladar duro, lengua y corteza suprarrenal de los machos, y en el hígado, lengua y pulmones de las hembras. El hallazgo más común fue el carcinoma hepatocelular en las hembras, con incidencias de 0/86, 0/50, 2/50 y 11/49 en los grupos control y de dosis baja, media y alta, respectivamente.

NTP (1980) ensayó la 2,3,7,8-TCDD para determinar la carcinogenicidad en ratones B6C3F₁ y ratas Osborne-Mendel. Grupos de 50 machos e igual número de hembras recibieron la sustancia en solución de aceite de maíz:acetona (9:1) en alimentación por sonda, 2 días/semana, durante 104 semanas. Los ratones macho y las ratas macho y hembra recibieron 0; 0.01; 0.05 ó 0.5 microgramos de 2,3,7,8-TCDD/kg de peso corporal/semana y los ratones hembra 0; 0.04; 0.2 ó 2.0 microgramos de 2,3,7,8-TCDD/kg de peso corporal/semana. Los grupos control consistieron en 75 animales tratados con el vehículo y 75 no tratados. Se observaron aumentos estadísticamente significativos en carcinomas hepatocelulares y nódulos neoplásicos en los ratones macho de dosis alta, e incremento en la incidencia de carcinomas hepatocelulares y adenomas, fibrosarcomas, linfomas histiocíticos, adenoma de las células foliculares de la tiroides y adenoma cortical o carcinomas, en las hembras de dosis alta. Ocurrió un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de adenomas de células foliculares en todos los grupos tratados de ratas macho, pero la incidencia no fue en una forma relacionada con la dosis. Entre las ratas hembra, hubo aumento significativo de la incidencia de tumores sólo en el grupo de dosis alta. En la incidencia de tumores se incluyen fibromas del tejido subcutáneo, adenomas corticosuprarrenales y carcinomas hepatocelulares y nódulos neoplásicos.

4.2.2. Inhalatoria.

No se localizaron, en la literatura disponible, datos acerca de la

carcinogenicidad de la 2,3,7,8-TCDD por inhalación.

4.3. Otros datos pertinentes.

Con unas cuantas excepciones, no se ha comprobado que la 2,3,7,8-TCDD, con o sin activación metabólica, sea mutagénica en *Salmonella typhimurium* (cuadro 4-2). Las dos pruebas que arrojaron resultados positivos con *Salmonella* corresponden a la cepa TA1532, que es particularmente sensible a las mutaciones por cambio estructural. Ha habido también resultados positivos en levaduras, tanto en ensayos *in vitro*, en que se empleó un sistema de activación metabólica, como en ensayos mediados por huéspedes (Bronzetti *et al.*, 1983). Se demostró que la 2,3,7,8-TCDD aumenta la frecuencia de mutaciones reversas en *Escherichia coli* Sd⁺ (Hussain *et al.*, 1972). Hay (1982) informó resultados positivos en la transformación de las células renales de hámsters recién nacidos, al igual que lo hacen Rogers *et al.* (1982) para las células de linfoma en ratones. Khera y Ruddick (1973) mencionan resultados negativos en el ensayo del letal dominante en que usaron ratas Wistar. Los resultados de investigaciones *in vivo*, *in vitro* y epidemiológicas respecto de aberraciones cromosómicas son contradictorios (IARC, 1977, 1982; Czeizel y Kiraly, 1976; Hay, 1978; Tenchini *et al.*, 1979; Mottura *et al.*, 1981; Green *et al.*, 1977; Green y Moreland, 1975).

4.4. Valor de la evidencia.

IARC (1982) consideró que la evidencia de carcinogenicidad en humanos era "inadecuada", que la evidencia de carcinogenicidad en animales era "suficiente" y que la evidencia de actividad en las pruebas a corto plazo era "inadecuada". La aplicación de los criterios de evaluación del peso total de la evidencia de carcinogenicidad en humanos propuesta por el Grupo de Evaluación de Carcinógenos de la EPA E.U.A. (Federal Register, 1984) indica que lo más apropiado es clasificar a la 2,3,7,8-TCDD en el Grupo B2: Probable Carcinógeno Humano.

TABLA 4-2

Resultados de los ensayos de mutagenicidad en *Salmonella typhimurium*^a

Cepas de *Salmonella typhimurium*

Tipo de ensayo	S-9	TA98	TA1530	TA1535	TA1537	TA1538	TA1512	TA1950	TA1975	TA1978	G46	TA100	TA1531	TA1514	Referencias
Prueba de manchas	+/-	NT	0	0	0	0	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	McCann, 1978
Incorporación en placas	+/-	NT	0	0	0	0	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	McCann, 1978
Incorporación en placas	NR	NT	0	0	NT	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	Nebert <i>et al.</i> , 1976
Incorporación en placas	+/-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Gilbert <i>et al.</i> , 1980
Fluctuación	+/-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Gilbert <i>et al.</i> , 1980
Prueba de manchas	-	NT	0	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT	0	NI	QR	QR	Seiler, 1971
Incorporación en placas	+	0	NT	0	0	0	NI	NT	NT	NT	NT	0	NI	NI	Geiger y Neal, 1981
Incorporación en placas	-	NT	NT	NT	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	Geiger y Neal, 1981
Ensayo de suspensión	-	NT	0	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	Hussain <i>et al.</i> , 1972

^a Fuente: U.S. EPA, 1984a.

^b Se realizó el ensayo bajo condiciones aeróbicas y anaeróbicas.

NT = No probado; NR = No referido; QR = Respuesta cuestionable; + = Resultado positivo; - = Resultado negativo.

5. NORMAS Y CRITERIOS REGULADORES

Canadá estableció un límite de 20 ppb de la 2,3,7,8-TCDD (20 ng/kg para peces) para los peces de valor comercial del lago Ontario que se exportan a Estados Unidos. Se eligió este límite a fin de acatar la determinación de la FDA en el sentido de que los niveles de la 2,3,7,8-TCDD menores de 25 ppb (25 ng/kg para peces) en peces no entrañan riesgos graves para la salud (Food Drug Cosmetic Law Reports, 1981).

El Comité sobre el Agua Potable y la Salud de la Academia Nacional de Ciencias (NAS, 1977) propuso una IDA de 10^{-4} microgramos de 2,3,7,8-TCDD/kg de peso corporal/día con base en un estudio de alimentación en ratas durante 13 semanas (Kociba *et al.*, 1976). Se propuso esta IDA antes de que se tuviera evidencia convincente acerca de la carcinogenicidad de la 2,3,7,8-TCDD. La EPA E.U.A. considera criterios de 1.3×10^{-7} ; 1.3×10^{-8} ó 1.3×10^{-9} microgramos de 2,3,7,8-TCDD/L (que corresponden a riesgo excesivo al cáncer de 10^{-5} , 10^{-6} ó 10^{-7} en aguas ambientales, con base en un supuesto consumo diario de 6.5 g de peces y mariscos contaminados y 2 L de agua potable (U.S. EPA, 1984b).

Kimbrough *et al.* (1983) recomiendan extraoficialmente que la limitación de la contaminación en el suelo a 1 ppm en áreas residenciales daría por resultado una ingestión de 2,3,7,8-TCDD menor de 126 pg/día, que se considera tolerable para un humano de 70 kg de peso.

El Departamento de Salud del Estado de Nueva York propuso extraoficialmente 10 ppb en peces como nivel máximo para el consumo humano sin riesgos (DEC, 1985).

6. EVALUACION DE RIESGO

6.1. Ingestión subcrónica aceptable (ISA).

Se ha demostrado que la 2,3,7,8-TCDD es carcinogénica en animales de laboratorio, y los datos son suficientes para calcular estimativamente su potencia carcinogénica. Por lo tanto, es inapropiado derivar una ISA para esta sustancia química.

6.2. Ingestión crónica aceptable (ICA)

Se ha demostrado que la 2,3,7,8-TCDD es carcinógena en animales de laboratorio, y se tienen datos suficientes para estimar su potencia carcinogénica. Por lo tanto, resulta inadecuado establecer una ICA para esta sustancia química.

6.3. Potencia carcinogénica (q_1^*)

6.3.1 Oral

En diversos bioensayos se demostró claramente la carcinogenicidad de la 2,3,7,8-TCDD en animales de experimentación (véase el cuadro 4-1). La EPA E.U.A. (1984b) revisó en fecha reciente tales estudios. Se calcularon estimativamente los factores de potencia carcinogénica (q_1^*) a partir del estudio de Kociba *et al.*, (1978) y el bioensayo de NCI (NTP, 1980). La q_1^* más alta que se obtuvo [1.56×10^5 (mg/kg de peso corporal/día)⁻¹] se basó en la revisión del estudio de Kociba *et al.* (1978) (U.S. EPA, 1984b). Esta q_1^* se derivó de los datos de dosis-respuesta para tumores de hígado, pulmones, paladar duro y/o cornetes nasales en ratas hembra. Los datos usados en el cálculo de esta q_1^* se presentan en el Apéndice B.

REFERENCIAS

- ALDRED, J.E. 1978. Report of the Consultative Council on Congenital Abnormalities in the Yarrom District. Minister of Health, Melbourne, Victoria, Aust. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- ALLEN, J.R., D.A. Barsotti, L.K. Lambrecht y J.P. Van Miller. 1979. Reproductive effects of halogenated aromatic hydrocarbons on nonhuman primates. *Ann. NY Acad. Sci.* 320: 419-425. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- AXELSON, O. y L. Sundell. 1974. Herbicide exposure, mortality, and tumor incidence. An epidemiological investigation on Swedish railroad workers. *Work Environ. Health.* 11: 21-28. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- AXELSON, O., C. Edling, H. Kling, K. Anderson, C. Hogstedt y L. Sundell. 1979. Updating of the mortality among pesticide exposed railroad workers. *Lakrtigningen.* 76: 3505-3506. (Cited in U.S. EPA 1985.)
- AXELSON, O., L. Sundell, K. Anderson, C. Edling, C. Hogstedt y H. Kling. 1980. Herbicide exposure and tumor mortality: An updated epidemiologic investigation on Swedish railroad workers. *Scand. J. Work Environ. Health.* 6: 73-79. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- BERRY, D.L., P.K. Zachariah, M.J. Namkung y M.R. Juchau. 1976. Transplacental induction of carcinogen-hydroxylating systems with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 36(3): 569-584. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- BISANTI, L., F. Bonetti y F. Caramaschi, et al. 1980. Experiences from the accident of Seveso. *Acta. Morphol. Acad. Sci. Hung.* 28(1-2): 139-157. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- BONACCORSI, A., R. Fanelli y G. Tognoni. 1978. In the Wake of Seveso. *Ambio.* 7(5): 234-239. (Cited in US EPA, 1985.)
- BOOBIS, A.R. y D.W. Nebert. 1976. Induction and Inhibition of the formation of benzo(a)pyrene metabolites that covalently bind to DNA by inbred mice. *J. Pharmacol.* 18(2): 210. (Abstr.) (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- BRONZETTI, G., E. Zeiger, I. Lee, K. Suzuki y H.V. Mallng. 1983. Mutagenicity study of TCDD and ashes from urban incinerator "in vitro" and "in vivo" using yeast D7 strain. *Chemosphere.* 12: 549-553. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- CANTONI, L., M. Rizzardini, G. Belvedere, R. Cantoni, R. Fanelli y M. Salmona. 1981. Induction of mixed-function oxidase by chronic treatment with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-o-dioxin in female rats. *Toxicology.* 21(2): 159-167. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- COCKERHAM, L.G., A.L. Young y C.E. Thalken. 1980. Histopathological and ultrastructural studies of liver tissue from TCDD-exposed beach mice (*Peromyscus polionotus*). *J. AD-AO83 323/6 PC AO4/MF A01.* p.

61. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- COLLINS, T.F.S., C.H. Williams y G.C. Gray. 1971. Teratogenic studies with 2,4,5-T and 2,4-D in the hamster. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 6(6): 559- 567. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- COOK, R.R. 1981. Dioxin, Chloracne and soft tissue sarcoma. *Lancet.* 618-619. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- COOK, R.R., J.C. Townsend, M.G. Ott y L.G. Silverstein. 1980. Mortality experience of employees exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *J. Occup. Med.* 22: 530-532. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- COURTNEY, K.D. 1976. Mouse teratology studies with chlorodibenzo-p-dioxins. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 16(6): P674-681. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- COURTNEY, K.D. 1977. Prenatal effects of herbicides: Evaluation by the prenatal development index. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 6(1): 33-46. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- COURTNEY, K.D. y J.A. Moore. 1971. Teratology studies with 2,4,5-T and 2,3,7,8-TCDD. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 20: 396-403. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- COURTNEY, K.D., D.W. Gaylor, M.D. Hogan y H.L. Falk. 1970a. Teratogenic evaluation of pesticides: Large-scale screening study. *Teratology.* 3: 199. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- COURTNEY, K.D., D.W. Gaylor, M.D. Hogan, M.L. Falk, R.R. Bates y I. Mitchell. 1970b. Teratogenic evaluation of 2,4,5-T. *Science.* 168: 864-866. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- CZEIZEL, E. y J. Kiraly. 1976. Chromosome examinations in workers producing Klorinol and Bvinol (Hung.) *In: The Development of a Pesticide as a Complex Scientific Task*, L. Banki, Ed. Budapest, Medicina. P. 239-598. (Cited in IARC, 1982.)
- DEC (Department of Environmental Conservation, New York State). 1985. Draft environmental impact statement for proposed policy on contaminants in fish. Prepared by Department of Environmental Conservation, Division of Fish and Wildlife, Bureau of Environmental Protection, Albany, New York.
- DEPARTMENT of Health, New Zealand, 1980. Report to the Minister of Health of an investigation into allegations of an association between human congenital defects and 2,4,5-T spraying in and around teKuiti. *New Zealand Med. J.* p. 324-315. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- DIGIOVANNI, J., D.L. Berry, T.J. Slaga, A.H. Jones y M.R. Juchau. 1979. Effects of pretreatment with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the capacity of hepatic and extrahepatic mouse tissues to convert procarcinogens to mutagens for *Salmonella typhimurium* auxotrophs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 50(2): 229-239. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- EMERSON, J.L., D.J. Thompson, C.G. Gerbig y V.B. Robinson, 1970. Teratogenic study of 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 17: 317. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- EMERSON, J.L., P.V. Thompson, D.J. Thompson, R.J. Strebing C. G. Gerbig y B. Robinson, 1971. Teratogenic studies of 2,4,5-T in the rat and rabbit. *Food. Cosmet. Toxicol.* 9:395-404. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- ERIKSSON, M., L. Hardell, N. O'Berg, T. Moller y O. Axelson. 1981. Soft-tissue sarcomas and exposure to chemical substances: A case-referent

- study. *Br. J. Ind. Med.* 38: 27-33. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- FIELD, B. y C. Kerr. 1979. Herbicide use and incidence of neural-tube defects. *Lancet*. 1(8130): 1341-1342. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- FEDERAL Register. 1984. Environmental Protection Agency. Proposed guidelines for carcinogenic risk assessment. *Federal Register* 49: 46294-46299.
- FOOD Drug Cosmetic Law Reports. 1981. FDA Advises Great Lake States to Monitor Dioxin-Contaminated Fish. FDA Talk Paper, dated August 28, 1981. Para. 41321.
- FRIES, G.F. y G.S. Marrow. 1975. Retention and excretion of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin by rats. *J. Agric. Food Chem.* 23(2): 265-269. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- GEIGER, L.E. y R.A. Neal. 1981. Mutagenicity testing of 2,3,7,8-tetrachloro-dibenzo-p-dioxin in histidine auxotrophs of *Salmonella typhimurium*. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 59(1): 125-129. (Cited in U.S. EPA, 1984a.)
- GIAVINI, E., M. Prati y C. Vismara. 1982a. Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin administered to pregnant rats during the preimplantation period. *Environ. Res.* 27(1): 74-78.
- GIAVINI, E., M. Prati y C. Vismara. 1982b. Rabbit teratology study with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Environ. Res.* 27(1): 74-78. (U.S. EPA, 1985.)
- GIAVINI, E., M. Prati y C. Vismara. 1983. Embryotoxic effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin administered to female rats before mating. *Environ. Res.* 31: 105-110. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- GILBERT, P., G. Saint-Ruf, F. Poncelet y M. Mercier. 1980. Genetic effects of chlorinated anilines and azobenzenes on *Salmonella typhimurium*. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 9(5): 533-541. (Cited in U.S. EPA, 1984a.)
- GOLDSTEIN, J.A., M. Friesen, T.M. Scotti, P. Hickman, J.R. Hass y H. Bergman. 1978. Assessment of the contribution of chlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans to hexachlorobenzene-induced toxicity, porphyria, changes in mixed function oxygenases, and histopathological changes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 46(3): 633-649. (Cited in U.S. EPA, 1984a.)
- GOLDSTEIN, J.A., P. Linko y H. Bergman. 1982. Induction of porphyria in the rat by chronic versus acute exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Biochem. Pharmacol.* 31(8): 1607-1613. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- GREEN, S. y F.S. Moreland. 1975. Cytogenetic evaluation of several dioxins in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 33: 161. (Abstr.) (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- GREEN, S., F. Moreland y C. Sheu. 1977. Cytogenic effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on rat bone marrow cells. U.S. FDA, Washington, DC. FDA By-Lines. 6: 292-194. (Cited in IARC, 1982.)
- GREIG, J.B. 1972. Effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-1,4-dioxin on drug metabolism in the rat. *Biochem. Pharmacol.* 21(23): 3196-3198. (Cited in U.S. EPA, 1984a.)
- GURTOO, H.L. 1980. Genetic expression of aflatoxin B1 metabolism: Effects of 3-methylcholanthrene and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the metabolism of aflatoxin B1 and aflatoxin B2 by various inbred strains

- of mice. *Mol. Pharmacol.* 18(2): 296-303. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- HANIFY, J.A., P. Metcalf, C.L. Nobbs y R.J. Worsley, 1981. Aerial spraying of 2,4,5-T and human birth malformations: An epidemiological investigation. *Science*. 212: 349-351. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- HARDELL, L. 1977. Soft-tissue sarcomas and exposure to phenoxy acids: A clinical observation. *Lakartidningen*. 74(33): 2753-5754. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- HARDELL, L. y A. Sandström. 1979. Case-control study: Soft-tissue sarcomas and exposure to phenoxyacetic acids or chlorophenols. *Br. J. Cancer*. 39: 711-717. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- HARDELL, L., M. Eriksson, P. Lenner y E. Lundgren. 1981. Malignant lymphoma and exposure to chemicals, especially organic solvents, chlorophenols and phenoxy acids: A case-control study. *Br. J. Cancer*. 43: 169-176. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- HARRIS, H.W., J.A. Moore, J.G. Vos y B.N. Gupta. 1973. General biological effects of TCDD in laboratory animals. *Environ. Health. Perspect.* 5: 101-109. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- HAY, A. 1978. Vietnam's dioxin problem. *Nature*. 271: 597-598. (Cited in IARC, 1982.)
- HAY, A. 1982. Toxicology of dioxins. *In: The Chemical Scythe Lessons of 2,4,5-T and Dioxin*. Plenum Press, NY. P. 41-47.
- HINSDILL, R.D., D.L. Couch y R.S. Speirs. 1980. Immunosuppression in mice induced by dioxin (TCDD) in feed. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 4(2-3): 401-425. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- HOLDEN, C. 1979. Agent Orange furor continues to build. *Science*. 205: 770-772. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- HONCHAR, P.A. y W.E. Halpern. 1981. 2,4,5-T, trichlorophenol and soft tissue sarcoma. *Lancet*. 268-269. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- HUSSAIN, S., L. Ehrenberg, G. Löfroth y T. Gejvall. 1972. Mutagenic effects of TCDD on bacterial systems. *Ambio* 1: 32-33. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- IARC (International Agency for Research on Cancer). 1977. Monographs. 15: 41-102. (Cited in IARC, 1982.)
- IARC (International Agency for Research on Cancer). 1982. Tetrachlorodibenzo-*para*-dioxin (TCDD). *In: Chemicals, Industrial Processes and Industries Associated with Cancer in Humans*. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. WHO, IARC, Lyon, France. Supplement 4: p. 238-243.
- KHERA, K.S. y W.P. McKinley. 1972. Pre- and postnatal studies on 2,4,5-T and 2,4-D and their derivatives in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 22: 14-28.
- KHERA, K.S. y J.A. Ruddick. 1973. Polychlorodibenzo-*p*-dioxins: Perinatal effects and the dominant lethal test in Wistar rats. *Adv. Chem. Ser.* 12C: 70-84. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- KHERA, K.S., B.L. Huston y W.P. McKinley. 1971. Pre- and postnatal studies on 2,4,5-T, 2,4-D, and derivatives in Wistar rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 19: 369-370. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- KIMBROUGH, R.D., H. Falk, P. Stehr, C. Portier y G. Fries. 1983. Risk assessment document on 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin (TCDD) levels in soil. Center for Environmental Health, Centers for Disease Control.

- National Institute of Environmental Health Sciences. USDA. Beltsville. MD.
- KING, M.E. y A.R. Roesler. 1974. Subacute intubation study on rats with the compound 2,3,7,8-tetrachlorodioxin. U.S. Department of Commerce. Washington. DC. NTIS PB-257 677. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- KOCIBA, R.J., P.A. Keeler, C.N. Park y P.J. Gehring. 1976. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin results of a 13 week oral toxicity study in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 35: 553-574. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- KOCIBA, R.J., D.G. Keyes, J.E. Beyer, et al. 1978. Results of a two-year chronic toxicity and oncogenicity study of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 46(2): 279-303. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- KOCIBA, R.J., D.G. Keyes, J.E. Beyer, R.M. Carreon y P.J. Gehring. 1979. Long-term toxicologic studies of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in laboratory animals. *Ann. NY Acad. Sci.* 320: 397-404. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- MCCANN. 1978. Unpublished study. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- MCQUEEN, E.G., A.M.O. Veale, W.S. Alexander y M.N. Bates. 1977. 2,4,5-T and human birth defects. Report of the Division of Public Health, New Zealand Dept. of Health. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- MOORE, J.A., B.N. Gupta, J.G. Zinkl y J.G. Vos. 1973. Postnatal effects of maternal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Environ. Health Perspect.* 5: 81-85. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- MOSES, M. y I.J. Selikoff. 1981. Soft tissue sarcomas, phenoxy herbicides, and chlorinated phenols. *Lancet.* 1(8234): 1370. (Cited in U.S. EPA, 1984a.)
- MOTTURA, A., G. Zei, F. Nuzzo, et al. 1981. Evaluation of results of chromosome analyses on lymphocytes of TCDD exposed subjects after the Seveso accident (Abstract). *Mutat. Res.* 80: 238-239. (Cited in IARC, 1982.)
- MURRAY, F.J., F.A. Smith, K.D. Nitschke, C.G. Humiston, R.J. Kociba y B.A. Schwetz. 1979. Three-generation reproduction study of rats given 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in the diet. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 50: 241-251. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- NAS (National Academy of Sciences). 1977. Drinking Water and Health: Part II. NAS, Washington, DC. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- NEBERT, D., S. Thorgiersson y J. Felton. 1976. Genetic differences in mutagenesis, carcinogenesis, and drug toxicity. *In: In vitro metabolic activation in mutagenesis testing.* F. de Serros, J. Folets, J. Bend and R. Philpot, Ed. Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam. p. 105-124. (Cited in U.S. EPA, 1984a.)
- NELSON, C.J., J.F. Holson, H.G. Green and D.W. Gaylor. 1979. Retrospective study of the relationship between agricultural use of 2,4,5-T and cleft palate occurrence in Arkansas. *Teratology.* 19: 377-384.
- NEUBERT, D. y I. Dillmann. 1972. Embryotoxic effects in mice treated with 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Arch. Pharmacol.* 272(3): 243-264. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- NISBET, I.C.T. y M.B. Paxton. 1982. Statistical aspects of three-generation studies of the reproductive toxicity of TCDD and 2,4,5-T. *Am. Stat.* 36(3): 290-298. (Cited in U.S. EPA, 1984a.)
- NOLAN, R.J., F.A. Smith y J.G. Hefner. 1979. Elimination and tissue distri-

- bution of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in female guinea pigs following a single oral dose. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 48: A162. (Cited in U.S. EPA, 1984a.)
- NTP (National Toxicology Program). 1980. Bioassay of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin for possible carcinogenicity (Gavage study). DHHS Publication no. (NIH) 82-1765. Carcinogenesis Testing Program. NCI, NIH, Bethesda, MD, and National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- OLSON, J.R., T.A. Gasiewicz y R.A. Neal. 1980. Tissue distribution, excretion and metabolism of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in the Golden Syrian hamster. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 56: 78-85. (Cited in U.S. EPA, 1984a.)
- PIPER, W.M., R.Q. Rose y P.J. Gehring. 1973. Excretion and tissue distribution of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the rat. *Environ. Health Perspect.* 5:241-244. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- POIGER, H. y C. Schlatter. 1980. Influence of solvents and adsorbents on dermal and intestinal absorption of TCDD. *Food Cosmet. Toxicol.* 18(5): 477- 481. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- REDDY, T.V., T. Benjamin, P.H. Grantham, E.K. Weisberger y S.S. Thorgeirsson. 1980. Mutagenicity of urine from rats after administration of 2,4-diamino-anisole: the effect of microsomal enzyme inducers. *Mutat. Res.* 79(4): 307-317. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- REGGIANI, G. 1980. Acute human exposure to TCDD in Seveso, Italy. *J. Toxicol. Environ. Health.* 6(1): 27-43. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- RIIHIMAKE, V., S. Asp, A.M. Seppalainen and S. Herberg. 1980. Symptomatology, Morbidity and Mortality Experience of Chlorinated Phenoxy Acid Herbicide (2,4-D and 2,4,5-T) Sprayers in Finland: A Clinical and Epidemiological Study. Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- ROGERS, A.M., M.E. Anderson y K.C. Back. 1982. Mutagenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and perfluoro-n-decanoic acid in L5178Y mouse lymphoma cells. *Mutat. Res.* 105: 445-449
- ROLL, R. 1971. Studies of the teratogenic effect of 2,4,5-T in mice. *Food Cosmet. Toxicol.* 9(5): 671-676. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- ROSE, J.Q., J.C. Ramsey, T.H. Wentzler, R.A. Hummel y P.J. Gehring. 1976. The fate of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin following single and repeated oral doses to the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 36(2): 209-226. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- SCARPELLI, D.G., M.S. Rao, V. Subbarao, M. Beversluis, D.P. Gurka y P.F. Hollenberg. 1980. Activation of nitrosamines to mutagens by postmitochondrial fraction of hamster pancreas. *Cancer Res.* 40(1): 67-74. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- SEILER, J.P. 1973. A survey on the mutagenicity of various pesticides. *Experientia.* 29: 622-623. (Cited in U.S. EPA, 1984a.)
- SMITH, F.A., B.A. Schwetz y K.D. Nitschke. 1976. Teratogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in CF-1 mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 38(3): 517-523. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- SPARSCHU, G.L., Jr., F.L. Dunn, Jr., V.K. Rowe, Jr. 1971a. Study of the teratogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the rat. *Food Cosmet. Toxicol.* 9: 405-412. (Cited in U.S. EPA, 1985.)

- SPARSCHU, G.L., F.L. Dunn, R.W. Lisowe y V.K. Rowe. 1971b. Effects of high levels of 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid on fetal development in 9(4): 527-530 (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- TENCHINI, M.L., C. Crimauodo, G. Simoni, L. DeCarli, R. Giorgi y F. Nuzzo. 1979. Approaches to the evaluation of genetic damage after a major hazard in chemical industry: Preliminary cytogenetic findings on TCDD-exposed subjects after the Seveso accident. *In: Genetic Damage in Man Caused by Environmental Agents*, K. Berg, Ed. Academic Press. NY, p. 301-316. (Cited in IARC, 1982.)
- THIESS, A.M. y R. Frentzel-Beyme. 1977. Mortality Study of Persons Exposed to Dioxin Following an Accident Which Occurred in the BASF on 13 November 1953. Proceedings of MEDICHEM Congress V. San Francisco, Sept. 5, 1977. (Cited in U.S. EPA, 1984a.)
- THIGPEN, J.E., R.E. Faith, E.E. McConnell y J.A. Moore. 1975. Increased susceptibility to bacterial infection as a sequela of exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the immune response of young mice. *Drug Chem. Toxicol.* 2(1.2): 77-98. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- THOMAS, R.F. 1980. Internal memo to P. Cohn, Office of Toxic substances, U.S. EPA Washington, DC. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- THOMPSON, D.J., J.L. Emerson y G.L. Sparschu. 1971. Study of the effects of 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid (2,4,5-T) on rat and rabbit fetal development. *Teratology.* 4: 243. (Abstr.) (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- TOTH, K., J. Sugar, S. Somfai-Relle y J. Bence. 1978. Carcinogenic bioassay of the herbicide, 2,4,5-trichlorophenoxyethanol (TCPE) with different 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (dioxin) content in Swiss mice. *Prog. Biochem. Pharmacol.* 14: 82-93. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- TOTH K., S. Somfai-Relle, J. Sugar y J. Bence. 1979. Carcinogenicity testing of herbicide 2,4,5-trichlorophenoxyethanol containing dioxin and of pure dioxin in Swiss mice. *Nature (Lond).* 278(5704): 548-549. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- TOWNSEND, J.C., K.M. Bodner, P.F. Van Peenen, R.D. Olsen y R.R. Cook. 1982. Survey of reproductive events of wives of employees exposed to chlorinated dioxins. *Am. J. Epidemiol.* 115(5): 695-713. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- UOTILA, P., Parkki, M.G. y A. Aitio. 1978. Quantitative and qualitative changes in the metabolism of benzo(a)pyrene in rat tissues after intragastric administration of TCDD. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 46(3): 671-683. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- U.S. EPA. 1979. Report of Assessment of a Field Investigation of Six-year Spontaneous Abortion Rates in Three Oregon Areas in Relation to Forest 2,4,5-T Spray Practice. OTS/EPA. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- U.S. EPA. 1980. Guidelines and Methodology Used in the Preparation of Health Effects Assessment Chapters of the Consent Decree Water Quality Criteria. *Federal Register.* 45:79347-79357.
- U.S. EPA. 1983. Methodology and Guidelines for Reportable Quantity Determinations Based on Chronic Toxicity Data. Prepared by the Environmental Criteria and Assessment Office, Cincinnati, OH, OHEA for the Office of Solid Waste and Emergency Response, Washington, DC.
- U.S.EPA. 1984a. Health Assessment Document for Polychlorinated Dibenzo-p- Dioxins. Environmental Criteria and Assesment Office, Cincinnati, OH. EPA 600/8-84-014A. NTIS PB 84-220268.

- U.S. EPA. 1984b. Ambient Water Quality Criteria for 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Environmental Criteria and Assessment Office, Cincinnati, OH. EPA 440/5-84/007. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- U.S. EPA. 1985. Drinking Water Criteria Document for 2,3,7,8- Tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Prepared by the Environmental Criteria and Assessment Office, Cincinnati, OH. OHEA for the Office of Drinking Water, Washington, DC (Final draft.)
- VAN DER BERG, M., K. Olie y O. Hutzinger. 1983. Uptake and selective retention in rats of orally administered chlorinated dioxins and dibenzofurans from fly ash and fly ash extract. *Chemosphere*. 12(4/5): 537-544 (Cited in U.S. EPA, 1984a.)
- VAN MILLER, J.P., J.J. Lalich y J.R. Allen. 1977a. Increased incidence of neoplasms in rats exposed to low levels of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Chemosphere*. 6(10): 625-632. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- VAN MILLER, J.P., J.J. Lalich y J.R. Allen. 1977b. Increased incidence of neoplasms in rats exposed to low levels of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Chemosphere*. 6(9):537-544. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- VOS, J.G., J.A. Moore y J.G. Zinkl. 1973. Effect of 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the immune system of laboratory animals. *Environ. Health Perspect.* 5: 149-162. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- VOS, J.G., J.G. Kreeftenberg y L. Kater. 1978. Immune Suppression by TCDD. *In: Dioxin: Toxicological and Chemical Aspects*. SD Medical and Scientific Books, NY. p. 163-175. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- ZINKL, J.G., J.G. Vos, J.A. Moore y B.N. Gupta. 1973. Hematologic and clinical chemistry effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in laboratory animals. *Environ. Health Perspect.* 5: 111-118. (Cited in U.S. EPA, 1985.)

APENDICE A

Tabla de resumen de la 2,3,7,8-TCDD

Potencia carcinogénica	Especie	Dosis experimental/exposición	Efecto	Riesgo unitario o q_1^0	Referencia
Inhalación Via oral	rata	1×10^5 a 1×10^4 mg/kg de peso corporal/día	tumores del hígado, pulmones, paladar duro o conchas na- sales, o todos ellos	ND 1.5×10^5 (mg/kg/día) ¹	Kuroki <i>et al</i> 1978, U.S. EPA, 1981b

ND = No derivados.

APENDICE B

Datos usados como base para el qiniferol^a

Especie, cepa, sexo =	Ratus, Sprague-Dawley, hembras
Peso corporal (medido) =	0,370 kg
Tiempo de exposición =	720 días
Duración del experimento =	720 días
Duración de vida =	720 días
Sitio/ tipo de tumor (uno o más) =	carcinomas de células escamosas de los pulmones, las conchas nasales y el paladar duro; nodulos neoplásicos de carcinomas hepatocelulares del hígado

Dosis

(mg/kg/día)

0,0

0,001x10⁻³

0,1x10⁻³

0,1x10⁻³

Incidencia

(animales con respuesta/probados)

16 de 86

8 de 50

27 de 50

34 de 47 h

^a Fuente: Análisis del estudio de Kociba *et al.* (1978) realizado por el Dr. Robert Squire, de la Universidad Johns Hopkins (U.S. EPA, 1984a)

^b Este punto de respuesta a la dosis fue desechado por su ajuste insuficiente al modelo de etapas múltiples linealizado.