

FIBRAS CERÁMICAS REFRACTARIAS

VLA

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DE LAS FIBRAS CERÁMICAS REFRACTARIAS

DLEP 138

2022

VLA-ED®: 0,3 fibras/cm³

VLA-EC®: -

Notación: C1B

Sinónimos: Fibras silíceas vítreas, lana de vidrio de aluminosilicato

N° CAS: -

N° CE: -

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

Las fibras cerámicas refractarias (FCR) provienen de la mezcla de aluminio, sílice y otros óxidos refractarios, son materiales vítreos de composición variable y con propiedades aislantes a elevadas temperaturas. Se fabrican en forma de lana y contienen de forma general aproximadamente el 50% de fibra y el 50% de material no fibroso en gran parte no respirable. Las fibras no se separan en forma longitudinal en fibras más finas, como en el caso de los asbestos, sino más bien en forma transversal llegando a convertirse en polvo granular.

Las FCR se clasifican en FCR de tipo 1, 2, 3 y 4. Las FCR 4, fibras FCR 1 que han sido calentadas a 1.300°C durante 24 horas, no tienen relevancia comercial. En la tabla 1 se muestra la diferente concentración de los tres tipos de FCR más extendidos. Los datos muestran que las fibras están compuestas en un 50% por óxido de silicio y óxido de aluminio. En el caso de las fibras de aluminosilicato de circonio (FCR 2) parte del óxido de aluminio es sustituido por óxido de circonio. Las diferencias en la composición suponen un incremento en la estabilidad al calor desde 1.050°C o superior para las fibras con base de caolín hasta 1.424°C o superior para las fibras con base de circonio.

TABLA 1: composición química de los 3 tipos de FCR expresados en % de peso (Mast et al., 2000a).

Componente	FCR-1 Caolín aluminosilicato	FCR-3 Aluminosilicato de elevada pureza	FCR-2 Aluminosilicato de circonio
SiO ₂	50-54	49-54	48-50
AlO ₃	44-47	46-51	35-36
K ₂ O	<0.01	<0.01	<0.01
Na ₂ O	0.5	0.2	<0.3
MgO	<0.01	<0.01	0.01
CaO	<0.01	<0.05	<0.05
TiO ₂	2	0.02	0.04
ZrO ₂	0.1	0.2	15-17
Fe ₂ O ₃	1	<0.2	<0.05
Cr ₂ O ₃	<0.03	<0.01	<0.01

USOS MÁS FRECUENTES

Las FCR se empezaron a comercializar entre 1950 y 1960, por lo que comparándolas con las demás fibras minerales artificiales son relativamente nuevas. Sus aplicaciones son variadas, básicamente se utilizan como aislantes térmicos para requerimientos de elevadas temperaturas, principalmente a nivel industrial, tales como en hornos y calderas y en otros equipos de calefacción sometidos a temperaturas de hasta 1.350°C.

También se utilizan como aislantes en la industria aeroespacial, automotriz, industrias de electrodomésticos y en aplicaciones de protección contra incendios.

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

Datos en animales

Los estudios realizados en animales para valorar los efectos de las FCR en el sistema respiratorio se han llevado a cabo en roedores, especialmente ratas y hámsters. Las vías de administración usadas han sido la inhalatoria, intrapleural, intraperitoneal e instilación intratraqueal.

Inhalación

La mayoría de los estudios realizados con exposición por vía inhalatoria permiten evaluar el potencial carcinogénico más que los efectos dosis respuesta.

Se realizaron dos estudios de inhalación a largo plazo con el mismo protocolo, en ratas expuestas a FCR. En el primero se utilizó a una concentración de 30 mg/m³ (aproximadamente 190 fibras/ml) (fibras conforme a la definición de la OMS: longitud >5 µm, diámetro <3 µm y relación longitud /diámetro < 3:1), de 4 tipos diferentes de FCR. (Mast et al., 1995a).

Mast et al., (1995b) realizaron en ratas Fischer 344 el segundo estudio de toxicidad crónica/carcinogenicidad. Cuatro grupos de 140 ratas F344 macho que se expusieron mediante inhalación nasal a 0, 3, 9 o 16 mg/m³ (aproximadamente 26, 75 y 120 fibras/ml). Usaron FRC, "seleccionadas por tamaño", aproximadamente de 1 µm de diámetro y 20 µm de longitud) durante 6 h/día, 5 días/semana y 24 meses. Luego se mantuvieron sin exponer hasta aproximadamente el 20% de supervivencia y se sacrificaron (30 meses). Para seguir la progresión de las lesiones pulmonares y determinar la carga de las fibras pulmonares se sacrificaron grupos de 3-6 animales a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses. También, se retiraron grupos adicionales de 3-6 ratas de la exposición a los 3, 6, 12 y 18 meses y se mantuvieron hasta que se sacrificaron a los 24 meses (grupos de recuperación) para determinaciones similares. Se observó un aumento relacionado con la dosis en la carga pulmonar de fibras. En el grupo de dosis alta se observaron aumentos significativos en el peso de los pulmones y en

las relaciones entre los pulmones y el peso corporal. Las lesiones se limitaron a los pulmones. Hasta cierto punto, todas las dosis de FCR dieron como resultado una infiltración de macrófagos de mínima a leve, bronquiolización de los alvéolos proximales y formación de microgranulomas a los 12 meses de exposición. Se observó fibrosis intersticial a los 12 meses en los grupos de 9 y 16 mg/m³, pero no en el grupo de dosis baja. Se observó una cantidad mínima de fibrosis pleural focal a los 12 meses en los grupos de dosis de 9 y 16 mg/m³ y progresó hacia una gravedad leve en el grupo de dosis alta al final del estudio. Se observaron neoplasias (adenomas y carcinomas broncoalveolares) en todos los grupos. Hubo un solo mesotelioma pleural en un animal expuesto a 9 mg/m³. Los resultados de este estudio sugieren que la respuesta a la dosis para las neoplasias pulmonares primarias es pronunciada, mientras que la del mesotelioma puede no serlo.

Los estudios fueron reevaluados por Mast et al., (2000b). Para preparar las muestras de fibras respirables, se molieron las FCR comerciales y las ratas estuvieron expuestas a una fracción relativamente alta de partícula-fibra de aproximadamente el 25% de peso y 10 partículas por fibra. En el estudio se usaron tres niveles de concentración: 3, 9, o 16 mg/m³ de FCR-1. Se consideró que el aclaramiento pulmonar no se vio afectado a 3 mg/m³. No se detectaron signos clínicos observables en todas

las dosis mientras que sí se dieron, en todos los niveles de exposición, incrementos en el peso pulmonar y en la relación de peso del pulmón y el peso del cuerpo dependientes del tiempo o la dosis. Esos incrementos fueron estadísticamente representativos a 16 mg/m³. La evaluación histopatológica de tejido pulmonar empezó a partir de los 3 meses de exposición. Se observaron, con una mínima progresión de los efectos a lo largo del tiempo, los siguientes efectos: macrófagos que contienen fibras, microgranulomas que contienen fibras en la unión broncoalveolar y bronquioli- zación temprana. A 3 mg/m³ estos cambios fueron considerados el mínimo en la escala de 1 a 4 de Wagner de fibrosis de pulmonar. Los efectos estaban correlacionados con la carga pulmonar de fibras. A partir de este estudio, en ratas, después de 24 meses de inhalación, se considera 3 mg/m³ de FCR-1, equivalente a 26 fibras/ml, como LOAEC en cuanto a efectos mínimos en el pulmón de rata.

Al estudiar los 3 tipos diferentes de FCR, las ratas fueron expuestas a una concentración de 200 fibras/ml durante 24 meses. Un grupo adicional fue expuesto a FCR 4. Se observó una elevada incidencia, asociada a exposición, de neoplasmas pulmonares (adenomas broncoalveolares y carcinomas) con FCR 1-3, pero no con FCR-4. Se observó un número pequeño de mesoteliomas en cada uno de los grupos de exposición (Mast et al., 1995a). Usando el mismo diseño experimental, al exponer a hámsteres a 30 mg/m³ (260 fibras/ml)

durante 18 meses desarrollaron fibrosis pulmonar y un elevado número de mesoteliomas pleurales (42/102) pero no tumores primarios de pulmón (McConnell et al., 1995).

Instilación intratraqueal

La instilación intratraqueal de FCR no produjo tumores pulmonares o pleurales en un estudio con ratas y hámsteres a las que instilaron durante 5 semanas 2 mg de Fibrefax, el estudio continuó durante toda su vida (Smith et al., 1987), mientras que la crocidolita produjo un elevado porcentaje de tumores pulmonares malignos y benignos en hámsteres, sólo produjo unos pocos en ratas.

Implantación intrapleural

En un estudio de Stanton et al., (1981) observaron que la implantación intrapleural en ratas, para diferentes tipos de fibras cerámicas, produjo mesoteliomas pleurales o sarcomas. En otro estudio con ratas, los resultados fueron dudosos (Wagner et al., 1973). Sin embargo, ratas expuestas a FCR mediante implantación intrapleural, no mostraban un incremento significativo en la incidencia de tumores (Pigott et al., 1992, Carthew et al., 1995).

Inyección intraperitoneal

Después de la inyección intraperitoneal de fibras cerámicas en ratas en tres experimentos (Smith et al., 1987, Pott et al., 1987, Davis et al., 1984), se encontraron mesoteliomas en la cavidad abdominal en dos de los estudios, mientras que el tercero (Pott et al., 1987)

mostraba una histopatología incompleta. Solo se encontraron algunos mesoteliomas en la cavidad abdominal en hámsteres después de inyección intraperitoneal en un experimento realizado por Smith *et al.*, (1987).

La incidencia de los tumores estaba relacionada con la longitud de fibra y la dosis en las ratas y los hámsteres expuestos por vía intraperitoneal (Smith *et al.*, 1987, Pott *et al.*, 1987, Miller *et al.*, 1999, Pott *et al.*, 1989).

Estudios en humanos

Muchos estudios de cohortes con trabajadores en EEUU y en Europa han recogido información de: síntomas respiratorios, función pulmonar, hallazgos radiológicos y mortalidad.

Síntomas respiratorios

Entre 1987 y 1989, LeMasters *et al.*, (1998) examinaron a 742 trabajadores de 5 plantas diferentes en EEUU donde la exposición a FCR era inferior a 1 fibra/ml, y les aplicaron un cuestionario estandarizado. Los análisis valoraron diferentes variables independientes, incluyendo fumar, exposición a amianto, duración del trabajo de producción y tiempo desde el último trabajo con exposición a FCR. Los autores hallaron una asociación entre la prevalencia de disnea y la exposición a FCR. Este síntoma ocurría de forma más frecuente entre los trabajadores de producción. Los autores concluyeron que la prevalencia de síntomas respiratorios era similar a

la encontrada en otras poblaciones expuestas a polvo.

En Europa, Burge *et al.*, (1995) examinó a trabajadores de todas las manufacturas de FCR y concluyó que la exposición actual tanto al polvo gravimétrico inhalable (1,7 a 3,4 mg/m³ para trabajadores de producción primaria y 1,8 a 11,2 mg/m³ para trabajadores de producción secundaria) como a las fibras respirables (0,2 a 0,88 fibras/ml para trabajadores de producción primaria y 0,49 a 1,36 fibras/ml en trabajadores de producción secundaria) se relacionaron con la prevalencia de síntomas respiratorios, incluyendo tos seca, nariz cargada, irritación de piel y ojos, y dificultad para respirar. Además, Trethowan *et al.*, (1995) informaron de un aumento, estadísticamente significativo, en la prevalencia de disnea al aumentar la exposición acumulada a FCR (2,88 a 6,83 fibras-año/ml).

En 6 de las 7 plantas examinadas anteriormente, Cowie *et al.*, (2001) encontraron bronquitis crónica, disnea, enfermedad torácica recurrente y dolor torácico pleurítico en función de la exposición reciente y acumulada. Los autores destacaron que la prevalencia de síntomas en el grupo de estudio fue generalmente baja pero asociada de forma significativa con la exposición reciente o acumulada a fibras respirables.

Función pulmonar

En la cohorte europea antes mencionada, Cowie *et al.*, (2001) realizaron un estudio transversal, sobre la función

pulmonar, en las 6 industrias de FCR, que reveló que no existía una asociación estadísticamente significativa entre la exposición a FCR para FEV1/FVC o FEF 25-75. En los varones trabajadores de producción de FCR había una disminución en la capacidad vital forzada (FVC) estadísticamente significativa en los fumadores de más de diez años. No había disminución significativa en los no fumadores. Se detectó también una disminución significativa de FVC asociada al trabajo en la producción de FCR en mujeres no fumadoras.

En 5 plantas de EEUU, en un estudio longitudinal de 361 trabajadores varones de producción de FCR, se examinaron las disminuciones en FVC y FEV1 entre el test inicial (1987) y el final (1994) (Lockey *et al.*, 1998). La relación exposición-respuesta fue modelada en dos variables de exposición: años en un trabajo de producción y exposición acumulada a fibra (fibra-mes/ml). Se compararon trabajadores de no producción de FCR y trabajadores con más de 15 fibras-mes/ml de exposición acumulada. Se demostró una disminución estadísticamente significativa en FVC en los trabajadores que ocupaban puestos de trabajo de producción durante más de 7 años anteriores al test inicial. Un resultado similar, pero no estadísticamente significativo, se demostró para FVC en trabajadores con una exposición acumulada de más de 60 fibras-mes/ml anterior al test de funciones pulmonares. Estos hallazgos, en trabajadores empleados antes de 1980, no persisten en análisis de exposición acumulada de

FCR desde los test iniciales después 1984. Niveles inferiores de exposición a FCR desde los 80 pueden ser responsables de la eliminación de cualquier otro efecto en la función pulmonar. Los autores concluyen que las exposiciones más recientes desde finales de los 80 hasta 1994 no suponen un impacto perjudicial en FVC y FEV1. Los resultados correspondían a la histórica gran exposición en los años 50 (estimada en un máximo de 10 fibras/cc) en comparación a las exposiciones más recientes que oscilan desde aproximadamente 1 fibra/cc hasta por debajo del límite de detección (Rice *et al.*, 1997).

Trethowan *et al.* (1995) estudiaron la función respiratoria de las 7 factorías de FCR en Europa en un estudio transversal. Las medias de fibra calculadas oscilaban desde 0,2 a 0,88 fibras/ml y 0,49 a 1,36 fibras/ml para trabajadores de producción primaria y secundaria, respectivamente, y la media en duración del empleo fue 10,2 años. Había una asociación significativa entre la reducción del FEV1 y el FEF-50% y la exposición acumulada en fumadores actuales. Una relación similar se encontró entre FEV1 y exfumadores. No se encontró relación entre la exposición a FCR y la función pulmonar en no fumadores. Después de ajustes por la edad, sexo, altura, tabaco y las pasadas exposiciones laborales a riesgos respiratorios, había una disminución significativa en FEV1 y el FEF-50% en fumadores actuales y en el FEV1 en exfumadores. Los autores concluyen que la exposición a FCR está asociada con síntomas irritan-

tes similares a aquellos observados con otras exposiciones a fibras minerales artificiales o manufacturadas (MMMMF). El hecho de que todos los síntomas del tracto respiratorio inferior fueran más frecuentes en los fumadores actuales en comparación con ex o no fumadores lleva a la conclusión de que la exposición acumulada a FCR respirable podría causar obstrucción de las vías altas favoreciendo los efectos del tabaco.

En el siguiente estudio con 774 trabajadores (Cowie *et al.*, 2001) los efectos fueron ligeramente menores que aquellos observados en 1987 (Trethowan *et al.*, 1995) pero había ligeras disminuciones de FVC y FEV1 asociadas a la exposición acumulada estimada a FCR pero sólo para varones fumadores actuales. No había reducción en la ratio FEV1/FVC o en la capacidad de difusión del monóxido de carbono asociada a la exposición. Cuando los grupos estaban separados por el hecho de fumar, el efecto solo se observó en fumadores y exfumadores. No hay evidencia de un efecto de exposición continuada a fibras cerámicas en la función pulmonar. La media había trabajado en las plantas durante 13 años, con una media de tiempo en trabajos de producción de 8 años. El índice medio estimado de exposición acumulada para fibras respirables fue 4,9 (0,01-36) fibra-año/ml, y para fibras no respirables era 0,7 (0,001-5,0) fibra-año/ml. Ambas medidas de exposición a fibra fueron superiores en puestos de trabajo de producción. La exposición media a polvo total fue 15,9 (0,05-79) mg/m³ x años y para

polvo respirable era 5,2 (0,02-45) mg/m³ x años. La presencia de polvo complica la atribución de los efectos pulmonares. Aunque no se hizo evaluación de la irritación, los autores concluyeron que los efectos eran debidos a un efecto irritante de las FCR.

Recientemente McKay *et al.* (2011) publicaron un estudio durante el cual a 933 hombres y mujeres empleados actualmente se les asignó un nivel de exposición acumulada a FCR. Los test fueron realizados anualmente desde 1987 a 1994 y cada 3 años hasta 2004. No se encontró relación entre la exposición y una disminución en FVC o FEV1. Las disminuciones en la función pulmonar se asociaban con el incremento de edad.

Investigaciones radiológicas

Las investigaciones se han llevado a cabo para evaluar la prevalencia de placas pleurales en 1.800 trabajadores expuestos a FCR (Lockey *et al.*, 2002). En este estudio la prevalencia de alteraciones parenquimatosas no difieren de las de trabajadores expuestos a otros tipos de polvos. Sí se observaron cambios pleurales en 27 trabajadores. En trabajadores con más de 20 años de latencia provenientes de trabajos de producción primaria o 20 años de duración en un puesto de producción. Los autores concluyen que las FCR están relacionadas significativamente con cambios pleurales (predominantemente placas pleurales) sin un incremento estadísticamente significativo en cambios intersticiales.

De forma similar, Cowie *et al.*, (2001) no hallaron relación entre opacidades categoría 1/0+ y la exposición. Se sugiere una asociación débil entre la categoría 0/1+ de pequeñas opacidades con la exposición acumulada. Los cambios pleurales, después del ajuste de edad y exposición pasada a amianto, mostraron alguna evidencia, pero no significativa, de una relación con el tiempo desde la primera exposición a FCR.

Al evaluar los estudios disponibles en Europa y EEUU, Lockey *et al.*, (2002) concluyeron que las placas pleurales fueron observadas en la cohorte manufacturera en EEUU y asociada con la exposición acumulada. De forma similar, en el estudio europeo Cowie *et al.*, (2001) informó de las evidencias sobre una relación entre latencia y placas pleurales pero no con la duración o la intensidad de la exposición a FCR. En ambos estudios se observó evidencia de trastornos parenquimales.

La prevalencia de placas pleurales está asociada de forma significativa con la exposición acumulada a FCR. Sin embargo, según Utell y Maxim (2010) las personas con solo placas pleurales no sufren ningún síntoma o disminución en la función pulmonar.

Mortalidad

Walker *et al.*, (2002) llevaron a cabo un análisis de riesgos. Se estudió la relación entre el incremento proporcional de cáncer de pulmón por unidad de dosis acumulada y el incremento de riesgo de cáncer de pulmón si un trabajador está expuesto a concentraciones

de fibra de 0,5 fibra/ml empezando a la edad de 25 años y por un periodo de 45 años. La concentración de 0,5 fibras/ml se seleccionó porque en la mayoría de lugares de trabajo en que se midió FCR las concentraciones estaban por debajo de este valor, que era el valor límite recomendado en la industria de FCR. Las muertes por cáncer de pulmón en la cohorte FCR están por debajo de lo que se esperaría si las FCR tuvieran la potencia de crocidolita o amosita. La mortalidad también es menor de lo que se esperaría si las FCR tuvieran la potencia del crisotilo. Los estudios epidemiológicos actuales no descartan el riesgo, pero claramente descartan los riesgos de cáncer de pulmón como los de la crocidolita o la amosita. La incertidumbre residual de este estudio justifica una vigilancia continua del lugar de trabajo.

Asumiendo un efecto genotóxico directo, el informe de (NIOSH, 2006) incluye cálculos de riesgo para 0,5 fibras/ml. Para este valor corresponde un riesgo de cáncer entre 0.06/1.000 y 0.94/1.000. Sin embargo, los estudios epidemiológicos no indicaban un incremento de riesgo de cáncer de pulmón o mesotelioma.

Carcinogenicidad

El mecanismo de toxicidad inducido por fibras ha sido repetidamente discutido. IARC (2002) concluyó que la inflamación es la manifestación predominante de la toxicidad de las fibras y desencadena múltiples efectos. La liberación de oxígeno reactivo (ROS) desde

las células inflamadas conduce al daño en el ADN. Esas células también liberan mediadores como citocinas, factores de crecimiento y proteasas que también pueden alterar la proliferación, diferenciación y migración de células pre-neoplásicas. En 2005 De Visser *et al.*, comprobaron que la inflamación crónica contribuye al desarrollo de cáncer.

La formación excesiva y persistente de ROS a partir de células inflamatorias se considera una vía de la genotoxicidad secundaria de las partículas fibrosas y no fibrosas. Dado que se sabe que la inflamación pulmonar ocurre y persiste solo en dosis suficientes de partículas (y fibras) (Schins 2002), se puede suponer que el mecanismo carcinogénico básico de la carcinogenicidad de las fibras presenta un umbral (Greim *et al.*, 2001)

Los estudios epidemiológicos en trabajadores de EEUU, los cuales empezaron la producción de FCR en 1953, apoyan el concepto de un umbral para los efectos carcinogénicos de las fibras. Inicialmente los trabajadores habían estado expuestos a elevadas concentraciones de 10 fibras o más, pero no se observaron casos adicionales de cáncer de pulmón hasta incluso después de 30 años del comienzo de la exposición (Rice *et al.*, 1997).

RECOMENDACIÓN

La exposición laboral a FCR se asocia con efectos respiratorios adversos, irritación de piel y ojos, y puede plantear

un riesgo carcinogénico basado en los resultados de estudios crónicos inhalatorios en animales.

Los estudios epidemiológicos en EEUU y Europa mostraron una asociación entre la exposición y el incremento de prevalencia de síntomas respiratorios y condiciones tales como disnea, sibilancias, tos crónica, disminución de la función pulmonar, e irritación en piel, ojos y tracto respiratorio superior. Exposiciones más recientes desde los últimos años 80 hasta 2004 no implicaron disminución en la FVC y FEV1. Hasta el momento ninguno de esos estudios aporta información acerca de la concentración a partir de la cual no se observan efectos pulmonares. La presencia habitual de otros polvos no fibrosos complica la evaluación de efectos y sus dosis – respuesta en exposiciones laborales. Sin embargo, los estudios indican que las exposiciones desde finales de los 80 no tuvieron impacto perjudicial en la función pulmonar, ni se diagnosticaron placas pleurales o mesotelioma.

La función pulmonar aporta parámetros sensibles para evaluar los efectos de la exposición de FCR (Lockey *et al.*, 1998, 2002; LeMasters *et al.*, 1998; McKay 2010). El primer estudio transversal en la función pulmonar muestra disminución estadísticamente significativa en FVC y FVE1 para trabajadores en las categorías de mayor exposición (>60 fibras-mes/ml) en comparación a aquellos de categoría de menor exposición (≤ 15 fibras-mes/ml), pero estudios posteriores no detectaron disminución

significativa en la función pulmonar en estudios longitudinales sobre la función pulmonar durante 7 años.

La media de la exposición acumulada entre todos los trabajadores en el grupo >60 fibras-mes/ml era 147,9 f-mes/ml y al ordenar por orden cronológico, aquellos trabajadores de 60 años en el grupo >60 fibras-mes/ml experimentaban una media de acumulada de la exposición de 184,8 fibras-mes/ml.

Asumiendo una exposición de 45 años, la media de exposiciones acumuladas de 147,9 y 184,8 fibras-mes/ml respectivamente se obtiene como resultado unas medias de concentración de fibra de 0,27 y 0,34 fibras/ml. Considerando esos valores como aquellos en que no se observa efecto adverso se establece el VLA-ED® de 0,3 fibras/ml.

A los niveles recomendados no hay dificultades para su análisis.

BIBLIOGRAFÍA

Burge PS, Calvert IA, Trethowan WN, Harrington JM (1995). Are the respiratory health effects found in manufacturers of ceramic fibers due to the dust rather than the exposure to fibers? *Occup Environ Med* 52, 105-109.

Carthew P, Edwards RE, Dorman BM, Brown RC, Young Y, Laskowski JJ, Wagner JC (1995) Intrapleural administration of vitreous high duty ceramic fibres and heated devitrified ceramic fibres does not give rise to pleural mesothelioma in rats. *Hum Exp Toxicol* 14, 657-661.

Cowie HA, Wild P, Beck J, Auburtin G, Piekarski C, Massin N, Cherrie JW, Hurley JF, Miller BG, Groat S, Soutar CA (2001) An epidemiological study of the respiratory health of workers in the European refractory ceramic fibre industry. *Occup Environ Med* 58, 800-810.

Davis JMG, Addison J, Bolton RE, Donaldson K, Jones AD, Wright A (1984) The pathogenic effects of fibrous ceramic aluminium silicate glass administered to rats by inhalation or peritoneal injection. In: *Biological Effects of Man-made Mineral Fibres (Proceedings of a WHO/IARC Conference)*, vol. 2, Copenhagen, World Health Organization 303-322.

De Visser K, Korets L, Voussens I (2005) De novo carcinogenesis promoted by chronic inflammation is B lymphocyte dependent. *Cancer Cell* 7, 411-423.

IARC (2002) International Agency for the Research of Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 81: Man-made vitreous fibres. Lyon Jaurand M-C (1997) Mechanism of fiber-induced genotoxicity. *Environ Health Perspect* 105, 1073-1084.

LeMasters GK, Lockey JE, Levin LS, McKay RT, Rice CH, Horvath EP, Papes

DM, Lu JW, Feldman DJ (1998) An industry-wide pulmonary study of men and women manufacturing refractory ceramic fibers. *Am J Epidemiol* 148, 910-919.

Lockey JE, Levin LS, LeMasters GK, McKay RT, Rice CH, Hansen KR, Papes DM, Simpson S, Medvedovic M (1998) Longitudinal estimates of pulmonary function in refractory ceramic fiber manufacturing workers. *Am J Respir Crit Care Med* 157, 1226-1233.

Lockey JE, LeMasters GK, Levin L, Rice C, Yiin J, Reutman S, Papes D (2002) A longitudinal study of chest radiographic changes of workers in the refractory ceramic fiber industry. *CHEST* 121, Jun, 2044-2051.

Mast RW, McConnell EE, Anderson R, Chevalier J, Kotin P, Bernstein DM, Thevenaz P, Glass LR, Miiller WC, Hesterberg TW (1995a) Studies on the chronic toxicity (inhalation) of four types of refractory ceramic fibers in male Fischer 344 rats. *Inhal Toxicol* 7: 425—467.

Mast RW, McConnell EE, Hesterberg TW, Chevalier J, Kotin P, P. Thévenaz P, Bernstein DM, Glass LR, Miller WC, Anderson R (1995b) Multiple-dose chronic inhalation toxicity study of size-separated kaolin refractory ceramic fiber in male Fischer 344 rats. *Inhal Toxicol* 7, 469–502.

Mast RW, Maxim LD, Utell MJ, Walker AM (2000a) Refractory ceramic fibers: Toxicology, epidemiology, and risk analysis – A review. *Inhal Toxicol* 12: 359—99.

Mast RW, Yu CP, Oberdörster G, McConnell EE, Utell M (2000b) A retrospective review of the carcinogenicity of refractory ceramic fiber in two chronic Fischer 344 rat inhalation studies: An assessment of the MTD and implication for risk assessment. *Inhal Toxicol* 12: 1141—1172.

McKay RT, LeMasters GK, Hilbert TJ, Levin LS, Rice CH, Borton EK, Lockey JE (2010) A long term study of pulmonary function among U.S. refractory ceramic fiber workers. *J Occup Environ Med* (2011) *Occup Environ Med* 68, 89-95.

McConnell EE, Mast RW, Hesterberg TW, Chevalier J, Kotin P, Bernstein DW, Thévenaz P, Glass LR, Anderson R (1995) Chronic inhalation toxicity of a kaolin-based refractory ceramic fiber (FCR) in Syrian golden hamsters. *Inhal Toxicol* 7, 503–532.

Miller BG, Searl A, Davis JMG, Donaldson K, Cullen RT, Bolton RE, Buchanan D, Soutar CA (1999) Influence of fibre length, dissolution and biopersistence on the production of mesothelioma in the rat peritoneal cavity. *Ann Occup Hyg* 43, 155–166.

NIOSH (2006) National Institute for Occupational Safety and Health. Occupational exposure to refractory ceramic fibers. DHHS (NIOSH) Publication No. 2006-123.

Pigott GH, Ishmael J (1992) The effects of intrapleural injections of alumina and aluminosilicate (ceramic) fibres. *Int J Exp Pathol*. 73, 137–146.

Pott F, Ziem U, Reiffer F-J, Huth F, Ernst H, Mohr U (1987) Carcinogenicity studies on fibres, metal compounds, and some other dusts in rats. *Exp Pathol* 82, 129–152.

Rice D, Lockey J, Lemasters G, Levin L, Staley P, Hansen KR (1997) Estimation of historical and current employee exposure to refractory ceramic fibers during manufacturing and related operations. *Appl Occup Environ Hyg* 12, 54-61.

SCOEL/SUM/165. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Refractory Ceramic Fibres. September 2011.

Schins RPF (2002) Mechanism of genotoxicity of particles and fibers. *Inhal Toxicol* 14, 57-78

Smith DM, Ortiz LW, Archuleta RF, Johnson NF (1987) Long-term health effects in hamsters and rats exposed chronically to man-made vitreous fibres. *Ann Occup Hyg* 31, 731–754.

Stanton MF, Layard M, Tegeris A, Miller E, May M, Morgan E, Smith A (1981) Relation of particle dimension to carcinogenicity in amphibole asbestoses and other fibrous minerals. *J Natl Cancer Inst* 67, 965–975.

Trethowan WN, Burge PS, Rossiter CE, Harrington JM, Calvert IA (1995) Study of the respiratory health of employees in seven European plants that manufacture ceramic fibres. *Occup Environ Med* 52, 97-104.

Utell MJ, Maxim LD (2010) Refractory ceramic fiber (FCR) toxicity and epidemiology. *Inhal Toxicol* (in the press).

Wagner JC, Berry G, Timbrell V (1973) Mesotheliomata in rats after inoculation with asbestos and other materials. *Br J Cancer* 28, 173–185.

Walker AM, Maxim LD, Utell M (2002) Risk analysis for mortality from respiratory tumors in a cohort of refractory ceramic fiber workers. *Reg Toxicol Pharmacol* 35, 95-104.