



**PRO-ACTIEF RAPPORT  
BENZEEN**

**Door**

**Van Larebeke, N., De Bont, R.**

## Benzeen: het risico op kanker

### **1. Inleidende nota over ontstaansmechanismen van kanker**

Kanker is een ziekte van de sociale organisatie van de cellen in weefsels. Kankercellen delen en verplaatsen zich ook als dit in functie van het organisme in zijn geheel niet past. Vast staat dat de accumulatie van mutaties (wijzigingen van het erfelijk materiaal) in meerdere genen (dus meerdere eigenschappen) in één cel vereist is en een centrale rol speelt bij het ontstaan van kanker. Vandaag wordt niet meer betwist dat tumorcellen allen afstammen van één gemeenschappelijke voorlopercel, die op een bepaald ogenblik - gewoonlijk 20 tot 30 jaar voor de manifestatie van de tumor - één (of meer) beslissende wijzigingen (mutaties) in haar erfelijk materiaal (haar DNA) ondergaan heeft, en aldus geïnitieerd werd voor de carcinogenese. Tijdens de daarop volgende tumorpromotiefase zou er dan een clonale expansie plaatsgrijpen van reeds gemuteerde, voor kanker geïnitieerde cellen. Deze clonale expansie (vorming van een grote groep cellen uit één enkele cel), drijft de waarschijnlijkheid op dat bijkomende mutaties, nodig voor de maligne tumorale transformatie, kunnen plaatsgrijpen. Tijdens de tumorpromotiefase zou mede onder invloed van exogene agentia (epigenetische carcinogenen en/of tumorpromotors zoals dioxine-achtige stoffen) de expressie van recessieve allelen en meer in het algemeen, de expressie van het tumorale fenotype, mogelijk worden. Tijdens de latere fase van de tumorprogressie waarin kankercellen met een meer kwaadaardig karakter ontstaan, spelen bijkomende (eventueel grove) wijzigingen van het erfelijk materiaal wellicht nog een rol. Het kankerproces is een soort Darwiniaans proces waarin individuele cellen steeds meer nieuwe eigenschappen verwerven, die hun beter geschikt maakt om in de (ongunstige) omstandigheden binnenin een tumor te overleven, naburig weefsel te invaderen of om zich in een ander weefsel te gaan nestelen (metastase).

Mutagene agentia (en deze zijn zeer talrijk) spelen ongetwijfeld een belangrijke rol in de inductie van kanker. Maar ook epigenetische agentia, en dan in het bijzonder agentia met hormonale activiteit, en andere receptor-bindende agentia zoals dioxines, alsmede hormoonversturende agentia in het algemeen, kunnen ook bijdragen tot het kankerrisico. Wellicht bezitten ongeveer 10% van de niet-polymeer scheikundige stoffen enige kankerverwekkende activiteit (Huff & Hoel, 1992), terwijl 2 à 3% van de volumetrisch in Europa meest geproduceerde chemische stoffen een oestrogene werking zouden bezitten (Karcher, 1996).

### 2 Enkele gegevens over de impact van kanker op de volksgezondheid

Omdat de epidemiologische gegevens voor geheel Vlaanderen onvolledig zijn geven we in tabel 1 het cumulatief risico van 0 tot 74 jaar voor kanker in de provincie Limburg, waar een goed register bestaat. De cijfers voor Limburg liggen in dezelfde lijn als deze voor andere Europese streken waar een goed kankerregister bestaat.

**Tabel 1. Cumulatief risico op kanker (voor de meest voorkomende vormen) in Limburg; gegevens van Buntinx et al., 2000.**

| Type kanker          | Cumulatief risico van 0 tot 74 jaar, Vrouwen | Cumulatief risico van 0 tot 74 jaar, Mannen |
|----------------------|--|---|
| Lip                  | 0,06   | 0,20  |
| Mond, andere tumoren | 0,06   | 0,23  |

|                                   |              |              |
|-----------------------------------|--------------|--------------|
| Slok darm                         | 0,13         | 0,66         |
| Maag                              | 0,54         | 1,3          |
| Colon                             | 2,13         | 3,03         |
| Rectum                            | 0,85         | 1,37         |
| Lever en intrahepat. Galwegen     | 0,14         | 0,26         |
| Pancreas                          | 0,21         | 0,24         |
| Larynx                            | 0,11         | 0,90         |
| Long/bronchus                     | 1,19         | 7,62         |
| Zachte weefsel Sarcomas (andere)  | 0,39         | 0,46         |
| Huid, melanoma                    | 0,76         | 0,40         |
| Andere Huid (B.C.C. uitgezonderd) | 0,61         | 1,82         |
| Borst                             | 7,71         | 0,11         |
| Cervix                            | 0,70         |              |
| Corpus Uteri, Uterus NOS          | 1,80         |              |
| Ovarium                           | 0,85         |              |
| Prostaat                          |              | 10,57        |
| Testis                            |              | 0,22         |
| Urineblaas                        | 0,37         | 2,00         |
| Nier                              | 0,71         | 1,11         |
| Hersenen                          | 0,43         | 0,52         |
| Schildklier                       | 0,24         | 0,06         |
| Hodgkin Lymphoma                  | 0,19         | 0,22         |
| Non-Hodgkin Lymphoma              | 1,18         | 1,27         |
| Multipel myeloma                  | 0,18         | 0,27         |
| Leukemie                          | 0,28         | 0,52         |
| <b>Totaal voor Alle Kankers</b>   | <b>22,92</b> | <b>37,17</b> |

Kankers waarvan vast staat dat ze potentiëel verband kunnen houden met blootstelling aan benzeen zijn de lymphoma's, leukemieën en wellicht ook multipele myeloma.

### 3. Pathogene mechanismen betrokken bij het kankerverwekkend effect van benzeen

Het kankerverwekkend effect van benzeen is vooreerst het gevolg van de mutagene eigenschappen van de metaboliëten van benzeen en van de oxidatieve stress die door het metabolisme van benzeen veroorzaakt wordt. Benzeen is een genotoxische stof met radiomimetische (radioactieve straling nabootsende) eigenschappen. Reactieve metaboliëten van benzeen omvatten fenolische stoffen, epoxiden en, na ring-opening, muconzuurderivaten. Benzeenmetaboliëten kunnen DNA-adducten vormen. Genetische effecten van benzeenblootstelling kunnen zowel aan directe beschadiging van DNA als aan interacties met DNA-geassocieerde eiwitten (remmen van topoisomerase) of aan verstoring van de spoelfiguur bij de celdeling te wijten zijn. Genetische effecten zouden vooral de inductie van structurele en numerieke chromosomale afwijkingen omvatten.

Maar daarnaast bevordert benzeen wellicht ook via epigenetische mechanismen, d.i. middels verstoring van de genexpressie, het ontstaan van leucemie (Hazel et al., 1995) via een receptor gemedieerde verstoring van de differentiatie van stamcellen in het beenmerg. Wellicht is er een verband tussen beenmergsuppressie enerzijds en het carcinogeen effect op het beenmerg anderzijds. Sommige mechanismen zijn wellicht gemeenschappelijk aan beiden fenomenen. Zo is er de verstoring van de differentiatie, die, onder meer, stamcellen doet evolueren naar de myeloïde reeks toe. Omdat benzeen bij proefdieren in tal van organen kanker verwekt, is het echter redelijk aan te nemen dat benzeen in de eerste plaats een genotoxisch carcinogeen is. Ook zouden de benzeenmetaboliëten hydroquinone en fenol een inhiberend effect kunnen hebben op intercellulaire communicatie, gemeten als metabole

coöperatie, en ook op die wijze als tumorpromotors kunnen fungeren (Vang et al, 1993). Zoals men van een radiomimetisch carcinogen zou verwachten, veroorzaakt benzeen behalve maligne aandoeningen van het hematopoietisch systeem, wellicht ook andere kankers bij de mens (Aksoy,1985; Yin et al. 1987a, 1987b,1989; Walker et al., 1993; Franceschi & Serraino, 1992; Serraino et al. 1992; . Steineck et al.,1990; Feingold et al., 1992). Het feit dat het kankerverwekkend effect van benzeen zich bij de mens vooral op beenmerg richt is wellicht voor een deel te wijten aan specifieke effecten van benzeen en zijn metabolieten op de differentiatie en proliferatie van beenmergcellen. Het is echter goed mogelijk dat benzeen ook bij de mens verschillende types van tumoren induceert, maar dat alleen de leukemie epidemiologisch significant kan aangetoond worden omdat de background van andere tumoren, te wijten aan de blootstelling aan andere kankerverwekkende stoffen, te hoog is. Dat, met andere woorden, het kankerverwekkend effect van benzeen voor het beenmerg kan aangetoond worden omdat benzeen voor het beenmerg een relatief belangrijk carcinogen is in vergelijking met andere carcinogenen waar de mens aan blootgesteld is, terwijl het effect van benzeen op andere weefsels verscholen is achter het effect van andere kankerverwekkende stoffen. Benzeen zou dus voor andere weefsels een relatief onbelangrijk carcinogen zijn, relatief ten opzichte van de totale blootstelling van die weefsels aan carcinogene invloeden.

#### 4. Intrinsiek pathogeen vermogen

Er bestaat een aanzienlijke onzekerheid m.b.t. het kankerverwekkend vermogen van benzeen bij concentraties in lucht onder de 120 ppb. Volgens de US Environmental Protection Agency brengt een levenslange blootstelling aan 1 ppm benzeen in lucht een risico met zich van 0,71 tot 2,5 dodelijke gevallen van maligne hematologische aandoeningen per honderd personen (EPA April 1998), overeenstemmend met 2,2 tot 7,7 dodelijke gevallen per miljoen personen levenslang blootgesteld aan 1  $\mu\text{g}$  benzeen per  $\text{m}^3$  lucht. Wij beschouwen als meest waarschijnlijk cijfer 12,3 dodelijke gevallen per miljoen personen levenslang blootgesteld aan 1  $\mu\text{g}$  benzeen per  $\text{m}^3$  lucht (Austin et al., 1988; van Larebeke, 1995). Ook leiden Chinese studies (Hayes et al., 1997) tot risico-schattingen van deze orde. Sommige auteurs echter schatten via complexe wiskundige analyses van dosis-effect curven het kankerverwekkend vermogen bij lage dosis als nagenoeg onbestaande in, misschien maar overeenstemmend met 2,65 dodelijke gevallen per  $10^{11}$  personen (zie: EPA, 1998)). Het werkelijke risico zou echter zeer hoog kunnen liggen. Inderdaad, bij lage dosis worden relatief meer gevaarlijke metabolieten gevormd dan bij hoge dosis (Rothman et al., 1998), en lineaire extrapolatie van gegevens naar zeer lage dosissen zou tot een onderschatting (eerder dan een overschatting) van het risico kunnen leiden. Een realistische "worst-case" schatting voor het geheel van de lymfoïde en hematologische kankers op basis van de Pliofilm cohorte (cohorte arbeiders werkzaam in de Pliofilm fabrieken) (Rinsky et al., 1987) geeft 52.1 gevallen van lymfoïde en hematologische kankers per miljoen personen blootgesteld gedurende 75 jaar, 24 uur per dag, aan 1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Een recente Chinese studie (Hayes et al., 1996; EPA April 1998) leidt, middels een op relatief risico gebaseerd model en de cijfers van incidentie van leukemie van het Limburgs kankerregister, tot 75,65 gevallen van kwaadaardige hematologische aandoeningen per miljoen personen blootgesteld aan 1  $\mu\text{g}$  benzeen per  $\text{m}^3$ .

Men mag bij dit alles niet uit het oog verliezen dat:

1° niet echt vast staat dat benzeen (als pure scheikundige stof) het enige agens is dat, in situaties van blootstelling aan benzeen, verantwoordelijk is voor de gezondheidseffecten die geassocieerd zijn aan deze situaties.

2° Dat ook zeer lage dosissen benzeen een, zij het zeer laag, gezondheidsrisico inhouden, houdt niet alleen verband met de genotoxische eigenschappen van benzeen, maar ook met het feit dat sommige epigenetische effecten van benzeen receptor-gemedieerd zijn (Hazel et al., 1995); deze effecten voegen zich bij de effecten van de natuurlijke liganden van deze receptoren en van eventuele andere exogene liganden van dezelfde receptoren (Lutz 1990).

3° het zeer waarschijnlijk is dat benzeen ook bijdraagt tot het ontstaan van andere menselijke kankers dan alleen deze van het lymfoïde en hematologische stelsel. Inderdaad, benzeen is een multipotentieel carcinogen dat een grote verscheidenheid van tumoren veroorzaakt bij ratten en muizen (Maltoni et al., 1989). Benzeen veroorzaakt kanker op meer plaatsen in het lichaam van proefdieren dan om het even welk ander carcinogen (Huff et al., 1989). Benzeen veroorzaakt kanker bij muizen en ratten in 13 verschillende weefsels (Ashby & Paton, 1993). We hebben niet het minste idee van de mate waarin benzeen andere kankers veroorzaakt bij de mens.

4° we geen kwantitatieve gegevens hebben over het leukemogeen effect van benzeen bij kinderen. We kunnen alleen vermoeden dat dit effect groter zal zijn dan bij volwassenen. Alle epidemiologische risico-schattingen hebben betrekking op volwassenen. Wel zijn er waarnemingen die erop wijzen dat blootstelling van de moeder tijdens de zwangerschap of van de vader voor de conceptie het risico op leukemie tijdens de kinderjaren doet toenemen (EPA 1998)

#### 4. Graad van wetenschappelijke zekerheid omtrent pathogeen vermogen

Het staat vast dat benzeen kankerverwekkend is voor de mens en dit via alle blootstellingswegen.

### 5. Blootstelling

#### 5.1 Aanwezigheid in het milieu. Normen

Hiervoor wordt verwezen naar het deel "Verspreiding van vluchtige organische stoffen. Benzeen behoort tot de 20 meest geproduceerde chemische stoffen. De productie is in de laatste jaren nog toegenomen. Benzeen heeft in lucht een halfleeftijd van enkele dagen. In water en bodem wordt het trager afgebroken.

De EPA heeft de maximaal toegelaten benzeenconcentratie in drinkwater vastgesteld op 0.005 mg/l. Een maximale concentratie van benzeen in lucht werd door de EPA echter nog niet vastgelegd maar er werd al wel een voorstel gedaan om de industriële emissies van benzeen gedurende de volgende 20 jaar met 90% te verminderen.

In verschillende Europese landen is de norm voor benzeen in de lucht 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ .

#### 5.2 Blootstellingswegen

De ademhaling is de belangrijkste blootstellingsweg. Ongeveer 50% van de ingeademde dosis wordt opgenomen bij hoge dosis, maar bij lage dosis kan de opname hoger liggen. (Neumeier, 1993). Ook opname doorheen de huid kan, vooral tijdens sommige activiteiten, beduidend zijn. Ook via drinkwater en voeding kunnen betekenisvolle hoeveelheden benzeen opgenomen worden. Tabaksrook is een belangrijke bron van blootstelling aan benzeen: "mainstream smoke" zou een belasting meebrengen van 5,9 tot 7,3  $\mu\text{g}$  per sigaret (ATSDR 1997). Ook passief roken is belangrijk, omdat de "side-stream smoke" zeer veel benzeen bevat. Benzeen kan ook voorkomen in vruchten, vis, groenten, noten, melkproducten, dranken en eieren. Het National Cancer Institute van de USA schat dat de orale inname tot 250  $\mu\text{g}$  per dag kan bedragen, maar deze zou nu lager zijn dan voorheen, althans volgens het "American Petroleum Institute" (ATSDR 1997).

#### 5.3. Spreiding van de blootstelling over de bevolking.

De EPA heeft de werkelijke blootstelling van personen vergeleken met omgevings- en binnenshuisconcentraties. Personen bleken gemiddeld blootgesteld te zijn aan 15,3  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , bij een gemiddelde buitenlucht concentratie van 6,2  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  en een gemiddelde binnenshuisconcentratie van 7,1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  bij niet rokers en 10,7  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  wanneer minstens één roker aanwezig was (EPA 1998).

Die hogere persoonlijke blootstelling heeft te maken met blootstelling tijdens het verkeer. Zo kan tijdens het tanken een concentratie van 1ppm ( $3.247 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) optreden; in een parkeergarage werd  $68,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$  gemeten; Ook aan drukke kruispunten is een sterk verhoogde benzeen concentratie vastgesteld van de grootte-orde van  $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (Neumeier, 1993).

Tijdens de Vlaamse Milieu en Gezondheid studie in 1999 werden middels passieve samplers gedragen door 17-jarige scholieren volgende geometrisch gemiddelde waarden vastgesteld: Peer  $2,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ; Wilrijk  $4,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ; Hoboken  $4,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ; tijdens een autorit van Gent naar het centrum van Brussel midden in de dag werd door de VMM gemiddeld  $17,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$  gemeten.

Ook wonen in de buurt van een afvalstort, van een lekkende tank of van een benzinstation kan een verhoogde blootstelling met zich brengen: in de buurt van een afvalstort met gevaarlijk afval werd ongeveer  $195 \mu\text{g}/\text{m}^3$  gemeten, en in de kelder van een woning bij een dergelijk stort  $520 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (EPA, 1998). Een afvalstort of een lekkende tank kunnen contaminatie van grondwater met zich brengen.

#### 5.4 Intensiteit van de inwendige blootstelling.

Trans, trans-muconzuur en S-fenylmercaptuurzuur in de urine kunnen gebruikt worden als biemerker van blootstelling aan benzeen. Helaas wordt de urinaire trans, trans-muconzuurconcentratie ook beïnvloed door de inname van de bewaarmiddel "sorbic acid", een voedingsadditief (Pezzagno et al., 1999). Tijdens de Vlaamse Milieu en gezondheid studie werden volgende geometrisch gemiddelde urinaire t,t-muconzuurconcentraties gemeten bij 17-jarige scholieren: Peer  $42,9 \mu\text{g}/\text{g}$  creatinine; Wilrijk  $70,0 \mu\text{g}/\text{g}$  creatinine; Hoboken  $51,8 \mu\text{g}/\text{g}$  creatinine. Deze waarden (significant hoger in Wilrijk en Hoboken dan in Peer) liggen in de buurt van wat in het buitenland gemeten werd. In Thailand werden bij controle personen  $120 \mu\text{g}/\text{g}$  creatinine en bij benzinepomstation bedienden  $4000 \mu\text{g}/\text{g}$  creatinine gemeten (Wiwanitkit, 2001). In Italië werd bij een groep personen blootgesteld aan  $4,8 \mu\text{g}$  benzeen/ $\text{m}^3$  lucht  **$114,2 \mu\text{g}$  t,t-muconic acid/g creatinine gemeten, terwijl personen blootgesteld aan  $8,1 \mu\text{g}$  benzeen/ $\text{m}^3$  gemiddeld  $157,9 \mu\text{g}$  muconic acid/g creatinine vertoonden (Sanguinetti, 2001)**. Buschauffeurs in een grote Noord Italiaanse stad, met een gemiddelde blootstelling aan  $82,2 \mu\text{g}$  benzeen/ $\text{m}^3$ , bleken gemiddeld  $602 \mu\text{g}$  t,t-muconzuur per g creatinine te vertonen (Rossi et al., 1999). Een Amerikaanse studie vond gemiddeld  $150 \pm 30 \mu\text{g}$  muconzuur/g creatinine (mediaan  $110 \mu\text{g}/\text{g}$ ) bij rokers en  $70 \pm 20 \mu\text{g}$  muconzuur/g creatinine (mediaan  $30 \mu\text{g}/\text{g}$ ) bij niet-rokers (Melikian et al., 1999).

## 6 Biologische en gezondheidseffecten

### 6.1 Te verwachten effecten bij de bestaande blootstellingen.

De heersende benzeenblootstellingen lijden haast zeker tot de inductie van leukemieën en lymfomen. Het geschatte effect op de incidentie van deze maligniteiten hangt in de eerste plaats af van de waarde die men wenst te hanteren voor het intrinsieke kankerverwekkend effect van benzeen, en van de beschouwde blootstellingsintensiteit. Er is geen consensus. Blootstelling aan  $15 \mu\text{g}$  benzeen/ $\text{m}^3$  lucht, de blootstelling gemeten in Amerika bij personen blootgesteld aan buitenlucht met  $6,2 \mu\text{g}$  benzeen/ $\text{m}^3$  (een waarde die frequent gemeten werd in buitenlucht in Vlaamse steden), veroorzaakt wellicht 184 dodelijke gevallen van leukemie per miljoen levenslang blootgestelde personen. Volgens sommige auteurs echter zal een dergelijke blootstelling helemaal geen gevallen van leukemie veroorzaken. Daarentegen laat een min of meer realistische "worst-case" berekening 781 gevallen (niet alle dodelijk) van lymfoïde en hematologische kankers per miljoen personen verwachten.

### 6.2 Risico groepen

Personen met bepaalde genetische kenmerken (polymorfismen) zouden meer dan andere gevoelig zijn aan de toxische effecten van benzeen (EPA, april 1998). Zo zouden individuen met het "snelle hydroxylator" fenotype of personen die geen actief NAD(P)H/P quinone oxidoreductase (dat quinonen activeert) hebben of personen met een hoger gehalte van het P450 2E1 enzyme (dat benzeen activeert tot toxische metabolieten) of personen met een inactief glutathione-S-transferase (Rossi et al., 1999) meer gevoelig zijn. Omdat alcohol consumptie het P450 2E1 enzym induceert zou ook de consumptie van alcohol een synergistisch effect kunnen hebben met benzeen (EPA, 1998).

Vermoedelijk zijn kinderen een risicogroep (EPA, 1998).

### 6.3 Belang voor de volksgezondheid-Population attributive risk.

Blootstelling aan benzeen aanwezig in het leefmilieu zou op de totale Vlaamse bevolking van 6 miljoen personen wellicht 1104 dodelijke gevallen van leukemie veroorzaken, overeenstemmend met 4.6% van de totale incidentie van leukemie. In het slechtste geval kan het gaan om 4686 gevallen van leukemie of non-Hodgkin lymfoom, of 4,8 % van het totaal aantal gevallen van leukemie of non-Hodgkin lymfoom.

Mocht het radiomimetisch carcinogen benzeen andere (dan hematologische) vormen van kanker veroorzaken in dezelfde verhouding als ioniserende straling (dit moet gezien de specifieke inwerking op beenmerg als een minder waarschijnlijke visie beschouwd worden) dan zou blootstelling aan benzeen in Vlaanderen ongeveer 23.490 gevallen van kanker veroorzaken, of 1,3% van de totale te verwachten kankerincidentie (gemiddelde van mannen en vrouwen) van 1.802.700 gevallen op 6 miljoen personen.

### 6.4. Indicatoren: verloop en internationale vergelijkingen

Wij beschikken niet over effectindicatoren die specifiek zouden zijn voor benzeen.

## 7. Evaluatie en maatregelen

### 7.1. Evaluatie en doelstellingen

Benzeen is een belangrijk carcinogen in het leefmilieu. In termen van de implementatie van de fysisch-chemische-biologische hygiëne, noodzakelijk voor de preventie van kanker en andere beschavingsziekten, behoort het verminderen van de blootstelling aan benzeen ongetwijfeld tot de prioriteiten.

### 7.2 Responsindicatoren

In 2000 heeft de Europese richtlijn 98/70/EG de maximumconcentratie van benzeen in benzine verlaagd van 5% naar 1%

### 7.3 Voorgestelde bijkomende maatregelen:

- Benzinepompstations dienen verplicht te worden afzuiginstallaties in gebruik te nemen.
- Het gehalte aan benzeen in benzine dient verder verlaagd.
- In de toekomst mogen enkel motoren aanvaard worden die geen hoog octaangehalte behoeven omdat ook andere componenten, die het octaangehalte opvoeren, gezondheidsrisico's met zich brengen. Uiteindelijk dient het verkeer overgeschakeld te worden op motoren die veel minder vervuilend zijn dan de huidige benzine en dieselmotoren.

## Literatuur

Aksoy M (1985): *Malignancies due to occupational exposure to benzene*. Am. J. Ind. Med. 7,: 395-402.

Ashby-J; Paton-D: The influence of chemical structure on the extent and sites of carcinogenesis for 522 rodent carcinogens and 55 different human carcinogen exposures. Mutat-Res. 1993 Mar; 286(1): 3-74

ATSDR September 1997: Benzene fact sheet

Austin-H; Delzell-E; Cole-P (1988): Benzene and leukemia. A review of the literature and a risk assessment. Am-J-Epidemiol. 1988 Mar; 127(3): 419-39

Buntinx R, Cloes E, Dhollander D, Lousbergh D, Op De Beek L, Lummens JL, Salk E, Van Denbrande J, Van Waes A, 2000.

Incidence of cancer in the Belgian Province of Limburg 1996-1998. Limburgse kankerstichting Hasselt, Diepenbeek.

EPA (April 1998): Carcinogenic effects of Benzene: An Update. EPA/600/P-97/001F. National Center for Environmental Assessment-Washington Office. Office of Research and Development. U.S. Environmental Protection Agency. Washington

Feingold-L; Savitz-DA; John-EM: *Use of a job-exposure matrix to evaluate parental occupation and childhood cancer*. Cancer-Causes-Control. 1992 Mar; 3(2): 161-9.

Franceschi-S; Serraino-D: *Risk factors for adult soft tissue sarcoma in northern Italy*. Ann-Oncol. 1992 Apr; 3 Suppl 2: S85-8.

Hayes RB, Yin SN, Dosemeci M et al. (1996): Mortality among benzene-exposed workers in China. Environ Health Perspect 104 (Suppl 6):1349-1352.

Hayes RB, Yin SN, Dosemeci M, Li GL, Wacholder S, Travis LB, Li CY, Rothman N, Hoover RN, Linet MS (1997): Benzene and the dose-related incidence of hematologic neoplasms in China. Chinese Academy of Preventive Medicine--National Cancer Institute Benzene Study Group. J Natl Cancer Inst 1997 Jul 16;89(14):1065-71

---

Hazel-BA; O'Connor-A; Niculescu-R; Kalf-GF (1995) Benzene and its metabolite, hydroquinone, induce granulocytic differentiation in myeloblasts by interacting with cellular signaling pathways activated by granulocyte colony-stimulating factor. Stem-Cells-Dayt. 1995 May; 13(3): 295-310

Huff JE, Haseman JK, De Marini DM et al.: Multiple-site carcinogenicity of benzene in Fischer 344 Rats and B6 C3F1 mice. Environ. Health Perspect. (1989); 82:125-163.

Huff, J., Hoel, D (1992) Perspective and overview of the concepts and value of hazard identification as the initial phase of risk assessment for cancer and human health. Scand. J. Work. Environ. Health., 18 (Suppl 1): 83-9.

Jakobsson R, Ahlbom A, Bellander T, Lundberg I (1993): Acute myeloid leukemia among petrol station attendants. Archives of Environmental health 48: 255-259

Karcher W., Hansen B.G., van Leuwen C., Clements R., Hiromatsu K. (1996). The US-EU-Japanese trilateral collaborative project on QSARs; Lecture on the 7th international Workshop on QSAR in Environmental Sciences. QSAR 96 "Past, Present and Future". Org. by National Environmental research Institute of >Denmark. June 24-28, 1996. Elsinore (Helsingor), Denmark.

Lutz-WK (1990): Dose-response relationship and low dose extrapolation in chemical carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 1990 Aug; 11(8): 1243-7

Maltoni-C; Ciliberti-A; Cotti-G; Conti-B; Belpoggi-F: Benzene, an experimental multipotential carcinogen: results of the long-term bioassays performed at the Bologna Institute of Oncology. *Environ-Health-Perspect*. 1989 Jul; 82: 109-24

Melikian AA, O'Connor R, Prahalad AK, Hu P, Li H, Kagan M, Thompson S (1999): Determination of the urinary benzene metabolites S-phenylmercapturic acid and trans,trans-muconic acid by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Carcinogenesis* 1999 Apr;20(4):719-26

---

Neumeier G: Occupational exposure limits. *Criteria document for benzene*. Commission of the European Communities. Directorate-General Employment, Industrial Relations and Social Affairs. Office for official Publications of the European Communities, 1993.

Pezzagno G, Maestri L, Fiorentino ML. (1999):Trans,trans-muconic acid, a biological indicator to low levels of environmental benzene: some aspects of its specificity. *Am J Ind Med* 1999 May;35(5):511-8

---

Rinsky-RA; Smith-AB; Hornung-R; Filloon-TG; Young-RJ; Okun-AH; Landrigan-PJ: Benzene and leukemia. An epidemiologic risk assessment. *N-Engl-J-Med*. 1987 Apr 23; 316(17): 1044-50

Rossi AM, Guarnieri C, Rovesti S, Gobba F, Ghittori S, Vivoli G, Barale R (1999):Genetic polymorphisms influence variability in benzene metabolism in humans. *Pharmacogenetics* 1999 Aug;9(4):445-51

---

Rothman N, Bechtold WE, Yin SN, Dosemeci M, Li GL, Wang YZ, Griffith WC, Smith MT, Hayes RB (1998): Urinary excretion of phenol, catechol, hydroquinone, and muconic acid by workers occupationally exposed to benzene. *Occup Environ Med* 1998 Oct;55(10):705-11.

Sanguinetti G, Accorsi A, Barbieri A, Raffi GB, Violante FS.:Failure of urinary trans,trans-muconic acid as a biomarker for indoor environmental benzene exposure at PPB levels. Occupational Health Unit, Sant'Orsola-Malpighi Hospital, Bologna, Italy. g.sanguinetti@tiscal  
*J Toxicol Environ Health A*. 2001 Aug 24;63(8):599-604.

---

Serraino-D; Franceschi-S; La-Vecchia-C; Carbone-A: *Occupation and soft-tissue sarcoma in northeastern Italy*. *Cancer-Causes-Control*. 1992 Jan; 3(1): 25-30.

Steineck-G; Plato-N; Gerhardsson-M; Norell-SE; Hogstedt-C: *Increased risk of urothelial cancer in Stockholm during 1985-87 after exposure to benzene and exhausts*. Int-J-Cancer. 1990 Jun 15; 45(6): 1012-7.

Vang-O; Wallin-H; Doehmer-J; Autrup-H: *Cytochrome P450-mediated metabolism of tumour promoters modifies the inhibition of intercellular communication: a modified assay for tumour promotion*. Carcinogenesis. 1993 Nov; 14(11): 2365-71.

van Larebeke N. (1995) Het kankerverwekkend vermogen van benzeen. Rapport uitgegeven door de Vlaamse Milieumaatschappij, Erembodegem, België.

Walker-JT; Bloom-TF; Stern-FB; Okun-AH; Fingerhut-MA; Halperin-WE: *Mortality of workers employed in shoe manufacturing*. Scand-J-Work-Environ-Health. 1993 Apr; 19(2): 89-95.

Weaver VM, Buckley T, Groopman JD. Lack of specificity of trans,trans-muconic acid as a benzene biomarker after ingestion of sorbic acid-preserved foods. Department of Environmental Health Sciences, Johns Hopkins University School of Hygiene and Public Health, Baltimore, Maryland 21205, USA. [vweaver@jhsph.edu](mailto:vweaver@jhsph.edu)

Wiwanitkit V, Suwansaksri J, Nasuan P.: Urine trans,trans-muconic acid as a biomarker for benzene exposure in gas station attendants in Bangkok, Thailand. Department of Laboratory Medicine, Medical Faculty, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.  
Ann Clin Lab Sci 2001 Oct;31(4):399-401  
[viroj.w@chula.ac.th](mailto:viroj.w@chula.ac.th)

Yardley-Jones A, Anderson D, Lovell DP, Jenkinson PC (1990): *Analysis of chromosomal aberrations in workers exposed to low level benzene*. Br J Ind Med 47: 48-51.

Yardley-Jones A, Anderson D, Parke DV: *The toxicity of benzene and its metabolism and molecular pathology in human risk assessment*. British Journal of Industrial medicine 1991; 48:437-444.

Yin SN, Li GL, Tain FD et al (1987a): *Leukemia in benzene workers: A retrospective cohort study*. Brit.J. Ind. Med 44, 124-128.

Yin SN, Lin Y, Tian F, Du C, Jin C (1987b): *Occupational exposure to benzene in China*. Br. J. Ind. Med. 44: 192-195.

Yin SN, Li GL, Tain FD et al. (1989): *A retrospective cohort study of leukemia and other cancers in benzene workers*. Environ. Health Perspect. 82: 207-213.

---