

Quanto benzene respira un bambino?

La valutazione dell'esposizione a benzene nel progetto SETIL

Le leucemie sono la più frequente neoplasia nell'infanzia. Il tasso d'incidenza è di circa 4/100 000 nella fascia d'età 0-14 anni, il che corrisponde in Italia a poco più di 430 nuovi casi all'anno.

Dal punto di vista biologico, le leucemie sono disordini clonali della differenziazione, maturazione e proliferazione dei globuli bianchi. Nei bambini, il tipo istologico più comune è la leucemia linfatica acuta.

Si ritiene che nella storia naturale di questa malattia siano implicate fasi multiple e successive di mutazioni genetiche a carico di particolari linee di cellule staminali e diversi meccanismi d'azione, forse specifici per sottotipo istologico (1), anche se le conoscenze sulle cause di questa malattia sono ancora molto scarse. I fattori di rischio noti si limitano alle radiazioni ionizzanti e ad alcune rare sindromi genetiche (ad esempio, la trisomia 21 e altre condizioni di instabilità cromosomica e difettosa riparazione del DNA).

Il progetto SETIL è uno studio epidemiologico sui fattori di rischio per la leucemia infantile, i linfomi non-Hodgkin e i neuroblastomi tuttora in corso in 15 regioni italiane.

Il progetto è coordinato a livello nazionale da Corrado Magnani (Servizio Universitario di Epidemiologia dei Tumori, Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista di Torino).

Vengono inclusi nello studio i bambini residenti nelle 15 regioni partecipanti, di età compresa tra 0 e 10 anni, ai quali è stata diagnosticata una delle neoplasie di interesse tra il 1° luglio 1999 e il 31 dicembre 2001 e bambini di controllo, scelti in modo casuale tra la popolazione infantile residente in ciascuna regione, appaiati ai casi per sesso ed età, in rapporto di 2 controlli per ciascun caso (circa 840 casi e 1 680 controlli attesi nei tre anni).

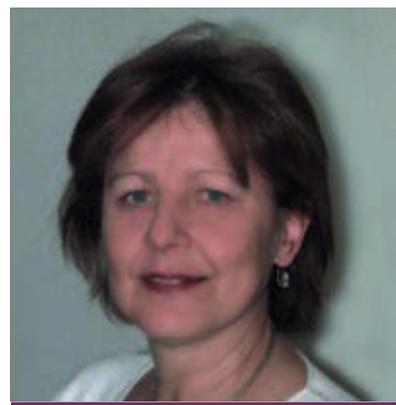
I casi vengono segnalati dai centri afferenti all'Associazione Italiana

di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (indirizzo web: www.aieop.cineca.org).

L'obiettivo dello studio SETIL consiste nel valutare il ruolo separato e congiunto dell'esposizione a diversi fattori di rischio ambientali nell'insorgenza della leucemia infantile.

La raccolta di informazioni su tali esposizioni viene effettuata mediante intervista ai genitori e misure dirette.

Il questionario proposto ai genitori è finalizzato a ricostruire la storia personale del bambino (residenziale, abitativa, sanitaria, alimentare, scolastica) con particolare riferimento all'esposizione a ra-



Susanna Lagorio

diazioni ionizzanti a uso diagnostico, traffico in prossimità delle abitazioni (inclusa la residenza della madre durante la gravidanza), uso di farmaci, malattie infettive, vaccinazioni e fattori favorenti l'esposizione ad agenti infettivi come affollamento dell'abitazione, solventi, fumo passivo, insetticidi per il giardino e presenza di animali domestici, nonché alle esposizioni lavorative dei genitori a diversi inquinanti.

Nel caso dei campi magnetici a 50 Hz, della radiazione gamma e del benzene, invece, si cerca di stimare l'esposizione pregressa del bambino mediante misure dirette.

Il progetto di valutazione dell'esposizione a benzene, che viene presentato in questo articolo, rappresenta una linea di ricerca interna al progetto SETIL ristretta, per difficoltà tecniche e finanziarie, a un piccolo sottogruppo di bambini che partecipano allo studio nazionale (circa 80 casi e 160 controlli).

IL BENZENE È UN POSSIBILE FATTORE DI RISCHIO PER LA LEUCEMIA INFANTILE?

Non è possibile predire con ragionevole precisione gli effetti dell'esposizione a benzene sul rischio di leucemia nei bambini. Ci sono diversi motivi alla base di questa incertezza:

Susanna Lagorio e il Gruppo di ricerca per la valutazione dell'esposizione dei bambini a benzene*

Laboratorio di Igiene Ambientale, ISS

- il benzene è considerato un cancerogeno certo per l'uomo (2), ma gli effetti cancerogeni, in particolare la capacità di provocare leucemie, sono stati osservati in adulti esposti, per ragioni professionali, a concentrazioni molto più elevate (almeno di tre ordini di grandezza) rispetto a quelle misurabili nell'aria di molte città ad alta intensità di traffico o in ambienti chiusi contaminati da fumo di sigaretta (3);
- il più comune tipo istologico di leucemia tra i bambini (linfatica acuta) è diverso dai tipi più comuni in età adulta (mieloide acuta o linfatica cronica);
- a parità di esposizione, i bambini potrebbero presentare suscettibilità diverse dall'adulto agli effetti leucemogeni del benzene, ma non sono disponibili studi sull'associazione tra rischio di leucemia in età pediatrica e misure di esposizione personale a benzene del bambino;
- l'inquinamento da traffico e il fumo passivo sono, probabilmente, le principali sorgenti di esposizione a benzene nei bambini, ma sono molto scarse le informazioni che abbiamo sul profilo di esposizione dei bambini a questo inquinante (4, 5);
- la molecola del benzene non ha capacità genotossiche. La cancerogenicità del benzene è mediata da alcuni dei suoi metaboliti,



cioè dai prodotti di trasformazione del benzene all'interno dell'organismo. Altre sostanze (fenoli e idrochinoni, ad esempio), presenti in molti alimenti e il cui assorbimento è modulato da alcune componenti della flora intestinale, danno origine nell'organismo a metaboliti identici a quelli del benzene (6).

Un solo studio epidemiologico ha valutato il rischio di leucemia infantile in relazione a stime di esposizione a benzene (7), limitatamente a un'unica sorgente (traffico in prossimità delle abitazioni). Lo studio includeva 1 989 bambini con tumori diagnosticati nel periodo 1968-91 e 5 506 controlli di popolazione (tra questi, 986 casi di leucemia e 1 972 controlli appaiati). Per ciascuna residenza dei bambini, a partire da 9 mesi prima della na-

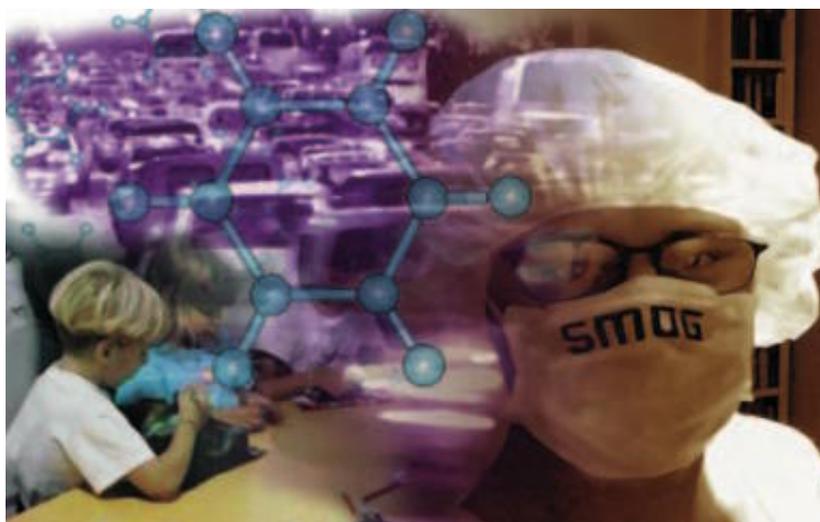
scita, sono state raccolte informazioni sul flusso di traffico e sulle caratteristiche della strada e degli edifici circostanti. Per ciascuna residenza, utilizzando un modello di previsione, è stata stimata una concentrazione media di benzene all'esterno dell'abitazione, calcolando poi per ogni bambino un'esposizione media cumulativa. Questo studio non ha evidenziato associazioni tra stime di esposizione a benzene e incidenza di tumori totali, leucemie e tumori cerebrali. Solo per i linfomi di Hodgkin, il gruppo di casi e controlli meno numeroso (84 casi e 420 controlli), si osservava un incremento del rischio all'aumentare delle concentrazioni stimate di benzene in prossimità dell'abitazione della madre durante la gravidanza.

Sull'intero gruppo di bambini in studio, le concentrazioni medie stimate di benzene in prossimità della residenza della madre in gravidanza variavano tra 0,6-29,9 ppb (1,9-96,7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), con una media di 1,8 ppb (5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$).

OBIETTIVI

Lo studio di valutazione dell'esposizione a benzene tra i bambini partecipanti al progetto SETIL è finalizzato a:

- descrivere la distribuzione e la variabilità dell'esposizione a benzene in un campione di bambini residenti in diverse province italiane;





- valutare la fattibilità di stimare l'esposizione personale a benzene in un gruppo di casi di leucemia infantile, mediante misure dirette, dopo la diagnosi;
- valutare se l'esposizione a benzene si comporti come fattore di confondimento nell'analisi della relazione tra esposizione a campi magnetici a 50 Hz e rischio di leucemia infantile.

Il progetto SETIL è uno studio epidemiologico sui fattori di rischio per la leucemia infantile

È necessario effettuare misure prolungate e ripetute perché le concentrazioni atmosferiche di benzene sono estremamente variabili e dipendono dalle condizioni meteorologiche, dall'intensità del traffico veicolare e dalla presenza di altre sorgenti di benzene negli ambienti chiusi. Si vuole inoltre valutare l'influenza che alcune sorgenti (inquinamento da traffico e fumo di si-

garetta) hanno sul livello e sulla variabilità dell'esposizione personale dei bambini a benzene.

Pertanto, contemporaneamente al monitoraggio personale, vengono effettuate misure della concentrazione di benzene in prossimità della residenza dei bambini e misure della concentrazione urinaria di cotinina.

I campionamenti *outdoor* vengono effettuati in prossimità della residenza attuale del bambino e solo se si tratta della casa in cui il bambino ha vissuto per il 70% della propria vita (dalla gestazione alla diagnosi).

La concentrazione media annuale di benzene in prossimità della residenza verrà utilizzata come indicatore dell'esposizione del bambino a benzene da sorgenti *outdoor*.

Per il prelievo di campioni di aria in prossimità della zona respiratoria e per i prelievi *outdoor* sono utilizzati campionatori passivi a simmetria radiale (Radiello - Fondazione Salvatore Maugeri) (Figura 1).

Nei campioni di urina vengono determinate le concentrazioni medie settimanali di acido S-fenilmercapturico (S-PMA), di cotinina, di creatinina e di fenoli totali.

Sono eligibili per lo studio i casi di leucemia e i bambini di controllo residenti nelle province di Torino, Milano, Firenze, Roma, Cagliari, Catania e Palermo. Le date di diagnosi dei casi e le date di riferimento dei controlli sono comprese tra agosto 2000 e dicembre 2001. Lo studio dovrebbe includere circa 240 bambini (80 casi e 160 controlli). L'indagine si svolgerà nel 2002 e nella prima metà del 2003.

METODI

Lo studio prevede misure ripetute dell'esposizione personale dei bambini a benzene. Ogni serie di misure dura 7 giorni e sono previste 4 serie successive in un anno, una per stagione.

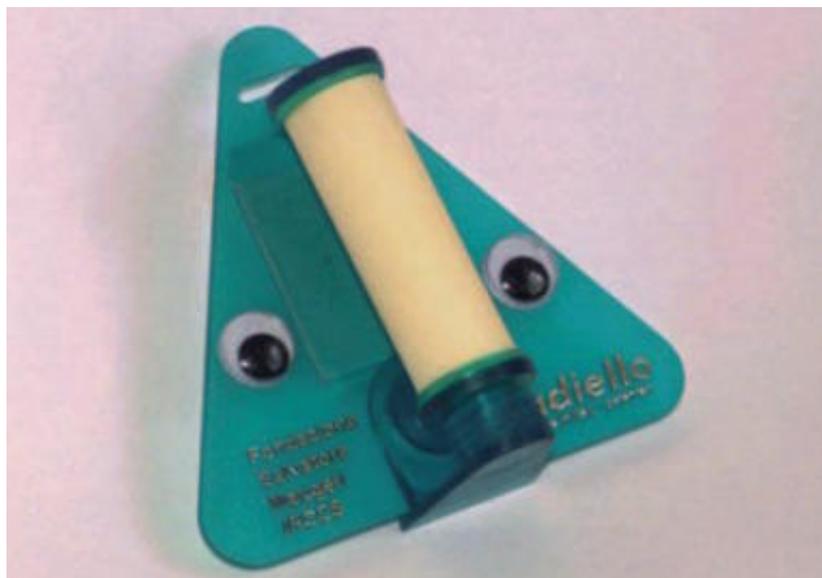


Figura 1 - Radiello, il campionatore passivo a simmetria radiale per il prelievo dei campioni di aria

L'S-PMA è un prodotto di coniugazione del benzene-epossido (uno dei metaboliti tossici del benzene) con il glutatone. Benché il tasso di conversione del benzene a S-PMA sia probabilmente inferiore all'1%, l'uso di questo indicatore biologico per il monitoraggio dell'esposizione a basse dosi di benzene è stato suggerito sulla base delle sue caratteristiche di alta specificità e sensibilità, oltreché della relativa semplicità della metodica di determinazione (8).

La misura della concentrazione urinaria di cotinina (un metabolita della nicotina) permetterà di quantificare l'esposizione a fumo passivo e, per differenza, la frazione di dose interna di benzene (stimata a partire dalla concentrazione misurata in zona respiratoria e/o dall'escrezione urinaria di S-PMA) attribuibile a sorgenti diverse dal fumo passivo, principalmente *outdoor*.

L'escrezione urinaria di creatinina viene misurata per controllare nell'analisi l'effetto di confondimento dovuto alla diluizione dei campioni d'urina sulla stima della concentrazione dell'analita d'interesse.

I fenoli totali vengono determinati per tener conto delle sorgenti alimentari di questi composti che nell'organismo producono gli stessi metaboliti cancerogeni del benzene.

Durante la settimana di monitoraggio, viene richiesto ai genitori dei bambini di registrarne l'attività, con riferimento al tempo di permanenza nei diversi ambienti.

I monitoraggi *outdoor* e personali di ciascun caso e dei relativi due controlli saranno contemporanei.

MATERIALE INFORMATIVO DI SUPPORTO ALL'INDAGINE

Ottenere l'adesione a un monitoraggio ripetuto e di lunga durata non è facile e pone delicati problemi di informazione anche al di fuori dello stretto ambito familiare del

bambino che partecipa all'indagine e deve indossare il Radiello per tutto il giorno, quattro settimane all'anno.

In collaborazione con il Servizio per le Attività Editoriali dell'Istituto Superiore di Sanità, pertanto, è stato progettato e rea-

lizzato un opuscolo informativo (Figura 2).

L'opuscolo ha quattro tipi di destinatari: i genitori dei bambini coinvolti nell'indagine, i loro insegnanti (della scuola materna o elementare) e, limitatamente ai più grandicelli, gli stessi bambini in studio e i loro compagni di scuola.

Il testo spiega obiettivi e metodi dello studio, con linguaggio semplice ma anche con accuratezza ed esaustività.

I genitori del bambino consegnano agli insegnanti l'opuscolo e una lettera d'accompagnamento, nella quale si richiede una collaborazione per facilitare la partecipazione del bambino al progetto SETIL, magari, trasformandola in un'esperienza importante per tutta la classe.

QUALI SONO GLI ASPETTI INNOVATIVI DELL'INDAGINE?

Un aspetto originale del progetto SETIL consiste nel tentativo di valutare l'esposizione a campi magnetici a 50 Hz (il fattore di rischio di principale interesse al momento della pianificazione dello studio) in "interazione" con altre esposizioni a fattori di rischio noti o sospetti. Questo è particolarmente importante alla luce degli sviluppi più recenti della ricerca sui possibili effetti cancerogeni dell'esposizione a bassi livelli di campi magnetici a 50/60 Hz, che hanno indebolito l'ipotesi di un'associazione (9).

I bambini che partecipano al progetto SETIL devono indossare il Radiello per 4 settimane nell'arco di un anno



Figura 2 - Opuscolo informativo realizzato dall'ISS

Le evidenze scientifiche sulla relazione tra esposizione a benzene nei bambini e rischio di leucemia infantile sono molto scarse.

Lo studio caso-controllo danese precedentemente descritto (7) è risultato "negativo" riguardo all'associazione tra inquinamento da benzene da traffico e leucemia infantile. Tuttavia, in Italia ci si attende che all'elevata densità di traffico veicolare in molte città italiane corrispondano maggiori concentrazioni *outdoor* di benzene, rispetto alle stime danesi. Ad esempio, nel progetto MACBETH (10), sono state misurate ripetutamente, tra settembre 1997 e settembre 1998, le concentrazioni *outdoor* di benzene in sei città europee, monitorando contemporaneamente le concentrazioni *indoor* e le esposizioni personali di gruppi di soggetti residenti in quelle città. In questo studio, le concentrazioni medie annuali di benzene erano di $3,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($\pm 0,8$) a Copenaghen e $8,0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($\pm 2,1$) a Padova. A Roma, nel 1996, la concentrazione media annuale di benzene (50 siti di misura, 22 campionamenti per sito) era $24 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (range 11-47 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). A Firenze nel 1996 le concentrazioni medie annuali di benzene erano $6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ in un parco urbano, $9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ in un quartiere residenziale e $32,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ in un sito ad alto traffico (11).

Il tentativo di stimare l'esposizione personale complessiva dei bambini a benzene - e non solo il contributo dell'inquinamento atmosferico *outdoor* - rappresenta un obiettivo non esplorato nello studio danese (7), né in altri studi precedenti. Questo è un punto importante, perché quando diverse sorgenti contribuiscono all'esposizione personale a un dato fattore di rischio, l'accertamento non esaustivo di queste sorgenti può determinare distorsioni nella valutazione dell'associazione d'interesse.



QUALI SONO I LIMITI DELL'INDAGINE?

Naturalmente, l'indagine descritta presenta numerosi limiti che è utile discutere in dettaglio. Il metodo utilizzato per stimare l'esposizione a benzene dei casi e dei controlli potrebbe essere poco valido in quanto si basa su misure post-diagnosi ed è suscettibile a errori (rispetto alla vera esposizione pregressa) sia di tipo differenziale, che di tipo non differenziale.

In linea generale, misure attuali di esposizione predicono l'esposizione media pregressa di lungo periodo tanto meglio quanto minore è la variabilità intra-individuale dell'esposizione d'interesse sul lungo periodo.

L'esposizione d'interesse è l'esposizione personale dei bambini, funzione - per un agente cui si è esposti prevalentemente per via inalatoria, quale il benzene - della sommatoria delle concentrazioni in vari microambienti per il tempo trascorso in questi ultimi. Per quasi tutte le esposizioni di questo tipo nei bambini, la quota maggiore della dose giornaliera assorbita è rappresentata dalle esposizioni associate al tempo trascorso in casa, in particolare durante il sonno. Nei Paesi dell'Europa del Sud come l'Italia, l'esposizione a fumo di sigaretta *side-stream* e le concentrazioni ambientali *outdoor* dovrebbero spiega-

re una quota rilevante sia della variabilità inter-individuale, sia della variabilità intra-individuale.

Tuttavia, la complessità del meccanismo d'azione del benzene (la sua cancerogenesi dipende da diversi prodotti del suo metabolismo con diversi meccanismi d'azione e alcuni di questi metaboliti - ad esempio i fenoli e l'idrochinone - sono contenuti in diversi alimenti o prodotti da alcune componenti della flora intestinale) rende particolarmente complicato accertare la validità degli indicatori di esposizione utilizzati.

Nel progetto SETIL sarà possibile utilizzare alcune informazioni raccolte nel questionario (la storia residenziale, la storia scolastica completa - compresi il tempo trascorso a scuola e il tempo impiegato per arrivare a scuole con relativo mezzo di trasporto, la descrizione di attività per una giornata "tipo" un anno prima della diagnosi, l'esposizione *lifetime* a fumo passivo) per valutare l'entità dei cambiamenti tra periodo precedente e posteriore alla diagnosi.

In un precedente studio di fattibilità è stata stimata la numerosità dei campionamenti ripetuti necessari a ottenere stime affidabili delle concentrazioni medie annuali di benzene *outdoor* (12): il numero di ripetizioni che sono state adottate nel protocollo (4 serie, una per stagione) è il minimo compatibile con una dis-



creta affidabilità della stima (anzi sarebbe stato necessario aumentare il numero dei campionamenti estivi).

Nell'indagine SETIL ci si limita a misurare le concentrazioni di benzene all'esterno della casa in cui il bambino abita attualmente. Non necessariamente questa abitazione coinciderà con la residenza in cui il bambino ha vissuto più a lungo o con la residenza della madre durante la gravidanza. Non si riuscirà, pertanto, a esplorare l'associazione per finestre temporali diverse (concentrazioni cumulative, concentrazioni medie alla residenza di maggior durata, concentrazioni presso la residenza della madre in gravidanza).

L'inquinamento atmosferico da benzene nelle aree urbane è prevalentemente dovuto alle emissioni veicolari. Il contenuto di benzene e di aromatici nei carburanti influenza la concentrazione di benzene nei gas di scarico. Le marmitte catalitiche riducono efficacemente la concentrazione di composti organici volatili - tra cui il benzene - nei gas di scarico.

Ci si attende che le concentrazioni atmosferiche di benzene misurate nei centri urbani italiani siano oggi

inferiori a quelli di qualche anno fa (per l'aumento della proporzione di auto catalizzate sul parco auto totale e per la diminuzione del contenuto di benzene e aromatici nei carburanti).

In questi termini sono state spiegate le osservazioni effettuate di recente in alcune città italiane nelle quali è iniziato da qualche anno il monitoraggio del benzene atmosferico. A Firenze, ad esempio, le concentrazioni medie annuali di benzene in un sito ad alto traffico sono passate da 38,6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ nel 1995 a 18,6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ nel 1998 (11).

Questo fenomeno fa prevedere una misclassificazione delle concentrazioni di benzene *outdoor* per tutte le abitazioni indice diverse dall'attuale residenza, ma non necessariamente una misclassificazione di tipo differenziale (cioè di entità diversa in relazione allo stato di caso o di controllo), in quanto si prevede di effettuare le

misure alla stessa distanza temporale dalla diagnosi (o dalla relativa data di riferimento) per tutti i soggetti in studio (casi e controlli vengono arruolati contestualmente nello studio SETIL).

D'altra parte, occorre segnalare il fatto che tale misclassificazione (essenzialmente una sottostima delle concentrazioni *outdoor* nelle residenze indice precedenti a quella attuale) potrebbe avere una componente differenziale rispetto alla tipologia urbano/semi-urbano/rurale delle residenze stesse, in quanto non è ragionevole pensare che la diminuita concentrazione di benzene nelle emissioni veicolari e l'aumento del numero di auto catalizzate comportino una riduzione delle concentrazioni atmosferiche di benzene nelle aree non urbane, dove le emissioni veicolari non sono la sorgente principale di benzene *outdoor*. L'impatto di questo fenomeno sulla relazione in studio potrebbe non essere trascurabile nel caso in cui le residenze precedentemente abitate si distribuissero in modo differenziale tra casi e controlli rispetto alla tipolo-

L'inquinamento atmosferico da benzene nelle città è dovuto perlopiù alle emissioni veicolari

Le concentrazioni di benzene nelle città italiane, grazie al maggior numero di auto catalizzate, è in diminuzione



gia urbano/rurale. Il problema potrà essere in parte risolto tenendo conto nell'analisi delle caratteristiche urbano/rurali del comune di residenza, oppure elaborando indicatori di esposizione "da modello".

L'uso di indicatori biologici di esposizione a benzene e a nicotina, è particolarmente problematico nel contesto specifico di uno studio caso-controllo, perché non è possibile sapere se il metabolismo di inquinanti e/o l'escrezione urinaria dei metaboliti d'interesse possano essere influenzate nei casi dalla condizione patologica e/o dal trattamento che è seguito alla diagnosi (i bambini, tuttavia, quando vengono monitorati sono in completa remissione e l'eventuale chemioterapia è stata fatta almeno sei mesi prima del momento del prelievo di urine).

CONCLUSIONI

Con 80 casi e 160 controlli, lo studio di valutazione dell'esposizione a benzene non avrà la potenza statistica necessaria a valutare la relazione tra intensità di esposizione a benzene e rischio di leucemia infantile. L'indagine si configura, dunque, come uno studio collaterale che permetterà di descrivere la distribuzione e la variabilità dell'esposizione a benzene in un campione di bambini residenti nelle principali province italiane e valutare la fattibilità di stimare l'esposizione a benzene in un gruppo di casi di leucemia infantile, mediante misure dirette, dopo la diagnosi.

* Gruppo di ricerca per la valutazione dell'esposizione dei bambini a benzene

Susanna Lagorio, Ivano Iavarone, Luigi Turrio Baldassarri, Cinzia La Rocca (Istituto Superiore di Sanità, Roma); Alberto Salvan (LADSEB CNR, Padova); Vincenzo Cocheo (Centro Ricerche Ambientali, Fondazione Salvatore Maugeri IRCCS, Padova); Sergio Ghittori (Laboratorio Monitoraggio Esposizione Inquinanti Aeriformi, Fondazione Salvatore Maugeri IRCCS, Pavia); Corrado Magnani (Servizio Universitario Epidemiologia dei Tumori, AO San Giovanni Battista, Torino); Luigi Bisanti, Maria Sciacca e Giuseppe Sampietro (Servizio Epidemiologia, ASL Città di Milano); Lucia Miligi (CSPO, AO Careggi, Firenze); Francesco Forastiere, Paola Michelozzi e Ursula Kirchmayer (Dipartimento Epidemiologia ASL RME); Lorenzo Gafa, Santina Cannizzaro, Giuliana Buscema (Lega Tumori Onlus di Ragusa); Maria Valeria Torregrossa (Dipartimento Igiene e Microbiologia, Università degli Studi di Palermo); Luigi Cocco (Istituto

di Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Cagliari); Roberto Rondelli (Clinica Pediatrica III, Università degli Studi di Bologna) per l'Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP).

Riferimenti bibliografici

1. Greaves MF. *The Lancet* 1997; 349: 344-9.
2. International Agency for Research on Cancer (IARC). *Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Some industrial chemicals and dyestuffs*. Lyon: IARC; 1982. 93-148.
3. Wallace L. *Environ Health Perspect* 1996; 104(suppl. 6): 1129-36.
4. Minoia C, Meroni G, Aprea C, et al. *Sci Total Environ* 1996; 192: 163-82.
5. Raaschou-Nielsen O, Lohse C, Thomsen BL, et al. *Environ Res* 1997; 75: 149-59.
6. McDonald TA, Holland NT, Skibola C, et al. *Leukemia* 2000; 15: 10-20.
7. Raaschou-Nielsen O, Hertel O, Thomsen BL, et al. *Am J Epidemiol* 2001; 153(5): 433-43.
8. Maestri L, Ghittori S, Imbriani M. *Ind Health* 1997; 35: 489-501.
9. Lagorio S, Salvan A. *Ann Ist Sup Sanità* 2001; 37(2): 213-24.
10. Cocheo V, Sacco P, Boaretto C, et al. *Nature* 2000; 404: 141-2.
11. Bruni M, Grechi D, Marini E. *Monitoraggio ambientale del benzene e strategie di campionamenti, dati e valutazioni*. In: *Atti del Seminario "Inquinanti nella città di Firenze"*. Firenze: ARPAT-CEDIF; 2000; 21-38.
12. Fano V, Iavarone I, Lagorio S, et al. *Epidemiology*, 2000; 11(4): S132.

In brief

How much benzene does a child breathe? Assessment of exposure to benzene in the SETIL Study

The effects of benzene exposures below 1 ppm are controversial; sparse data are available on children exposure to benzene and its influence on childhood leukemia risk. In the framework of an on-going Italian case-control study of childhood leukemia, about 200 children are being involved in a side-study aimed to assess their exposure to benzene; to characterize the relation between benzene intake and excretion of some urinary metabolites; to evaluate the role of outdoor concentration and environmental tobacco smoke on the exposure profile; to gain insights about the possible confounding effect of benzene exposure on the associations between leukemia risk and other risk factors. The study is based on repeated measurements (four series in one year, each lasting one week) of benzene concentrations in breathing zone air samples and in proximity of the child's residence, as well as of biological indicators of exposure (urinary excretions of S-PMA, cotinine and phenols).