

Marka, rodzaj i typ papierosów jako czynniki determinujące ryzyko raka związane z obecnością benzenu w dymie tytoniowym

Effects of cigarettes' brand name, brand and type on smokers' cancer risk associated with benzene in tobacco smoke

JAN CZOGAŁA, MACIEJ ŁUKASZ GONIEWICZ, ANNA ŻYMEŁKA, BARTOSZ KOSZOWSKI, ANDRZEJ SOBCZAK

Zakład Chemii Ogólnej i Nieorganicznej, Katedra Chemii Ogólnej i Analitycznej, Wydział Farmaceutyczny, Śląski Uniwersytet Medyczny

Wstęp. Benzen jest substancją o bezsprzecznie potwierdzonym działaniu rakotwórczym na ludzi (grupa I wg IARC). Jednym z ważniejszych źródeł środowiskowych tego związku jest dym tytoniowy.

Cel pracy. Celem pracy było zbadanie zróżnicowania zawartości benzenu w dymie papierosów różnych marek, rodzajów i typów oraz ocena wpływu tego zróżnicowania na prognozowane ryzyko zachorowania na raka wśród palaczy czynnych.

Materiał i metody. Zawartość benzenu oznaczono w 10 rodzajach papierosów dostępnych na krajowym rynku (w tym 4 marek i 4 typów tj. Full Flavour, Light, Super Light, Menthol). Papierosy wypalano w symulatorze palenia w standardowych warunkach (ISO 3308). Benzen w głównym strumieniu dymu (GSD) oznaczano metodą chromatografii gazowej po uprzedniej ekstrakcji do fazy stałej. Uzyskane wyniki poddano statystycznej analizie wariancji. Ocenę narażenia rakotwórczego czynnych palaczy przeprowadzono na podstawie obliczonego ekwiwalentnego stężenia benzenu w powietrzu dostarczającego w ciągu doby dawkę równoważną wypaleniu 20 papierosów. Następnie oszacowano ilościowo ryzyko zachorowania na raka uwzględniając okres trwania nałogu i liniowy współczynnik ryzyka rakotwórczego w narażeniu inhalacyjnym.

Wyniki. Zawartość benzenu w GSD badanych papierosów zmieniała się od 12,27 do 60,20 µg/papieros. Analiza statystyczna wykazała, że tylko rodzaj papierosów ma statystycznie znamienne wpływy na zawartość benzenu w GSD, a tym samym na wielkość ryzyka zachorowania na raka. W zależności od wypalanego rodzaju papierosa ryzyko to może wahać się od $0,8 \times 10^{-4}$ do $3,9 \times 10^{-4}$ (od 80 do 390 zachorowań na milion).

Wnioski. Rodzaj wypalanych papierosów, w przeciwieństwie do ich marki i typu, w sposób istotny decyduje o ryzyku zachorowania na raka związanym z obecnością benzenu w dymie papierosowym.

Słowa kluczowe: benzen, dym papierosowy, ryzyko, rak

Introduction. Highly toxic and carcinogenic benzene is one of many ingredients of environmental tobacco smoke (ETS) and its precursors - mainstream smoke (MS) and sidestream smoke (SS). This substance poses a potential threat both for active and passive smokers, especially those in long-term contact with the smoke.

Aim. The aim of the study was to quantify benzene in cigarette smoke generated from Polish market cigarette brands. The results were applied to the assessment of active smokers' exposure to the analyzed compound.

Materials and methods. Benzene was quantified in MS generated from cigarette brands, including Jan III Sobieski Full Flavour, Light, Super Light and Menthol; Marlboro Full Flavour, Light and Menthol; Fajrant Full Flavour and Light; Popularne. The obtained results were analyzed using ANOVA module (analysis of variances). In the final step the obtained results were used in modeling risk associated with exposure to benzene of active smokers.

Results. The mean level of benzene in MS varied from $12,27 \pm 7,65$ µg/cigarette (Fajrant Light) to $60,20 \pm 7,99$ µg/cigarette (Jan III Sobieski Super Light) and the average level for all cigarette brands was $29,24 \pm 15,77$ µg/cigarette. The mean ratio of MS to SS was $1:13 (\pm 5,5)$ and varied from 1:7 (Jan III Sobieski Super Light) to 1:22 (Marlboro Light). The analysis showed that MS levels of benzene varied between cigarette brands. For active smokers the forecasted risk of cancer was 1/10 000 and the risk of other non-carcinogenic health effects was slightly elevated.

Conclusion. Cigarette brand is a factor which significantly influences cancer risk associated with benzene in tobacco smoke.

Key words: benzene, tobacco smoke, risk, cancer

© Probl Hig Epidemiol 2007, 88 (supl.3)

www.phie.pl

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Jan Czogała

Zakład Chemii Ogólnej i Nieorganicznej, Katedra Chemii Ogólnej i Analitycznej, Wydział Farmaceutyczny, Śląski Uniwersytet Medyczny ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec tel. 32 364 15 68, fax. 32 269 95 74, e-mail: janczogala@wp.pl

Wykaz skrótów:

GSD - główny strumień dymu,

BSD - boczny strumień dymu,

ETS - środowiskowy dym tytoniowy (ang. Environmental Tobacco Smoke)

Wstęp

Światowa Organizacja Zdrowia dowodzi, iż regularne palenie papierosów stanowi podstawową przyczynę przedwczesnej umieralności na świecie, powodując więcej zgonów niż AIDS, narkotyki, wypadki drogowe, zabójstwa i samobójstwa razem wzięte [1]. Prognozy WHO przewidują, że do roku 2020 z powodu palenia tytoniu każdego roku umierać będzie 10 milionów ludzi [2].

Dym tytoniowy zawiera ok. 4800 zidentyfikowanych substancji chemicznych (w tym około 60 związków kancerogennych), przy czym sugeruje się, iż rzeczywista liczba związków chemicznych w dymie może wynosić ok. 100 000 [3]. Istnieją dwie teorie wyjaśniające powstawanie benzenu podczas palenia tytoniu. Pierwsza zakłada, że benzen znajdujący się w dymie tytoniowym powstaje przez syntezę z prekursorów zawierających pierścień aromatyczny lub cykloheksanowy. Druga natomiast sugeruje syntezę benzenu z wolnych rodników tj. $C_6H_5\cdot$ powstałych w wyniku pirolizy [4]. Szczegółowe badania wskazują, że dym tytoniowy stanowi główne źródło środowiskowego narażenia dla palaczy czynnych na benzen (ok. 89% całkowitego narażenia) [5]. Potwierdzeniem znaczenia dymu tytoniowego jako źródła benzenu dla palaczy są wyniki badań stężenia tego związku w powietrzu wydychanym lub jego metabolitów w moczu osób narażonych. Stężenia benzenu w powietrzu wydychanym (oznaczane w różnych porach dnia) palaczy czynnych oznaczono na poziomie $14-47 \mu\text{g}/\text{m}^3$, przy czym stwierdzono proporcjonalny wzrost stężenia benzenu w powietrzu wydychanym w zależności od wzrastającej liczby wypalanych papierosów [6]. Stężenia benzenu w powietrzu wydychanym palaczy oznaczone bezpośrednio podczas wypalania papierosa osiągnęły poziom $128-886 \mu\text{g}/\text{m}^3$ [5].

Efekty chronicznego narażenia na benzen wynikają z jego mielotoksyczności, immunotoksyczności, oraz neurotoksyczności. Jednak najszerszym rozpatrywanym efektem działania benzenu jest jego kancerogenność. Na podstawie licznych dowodów w postaci badań epidemiologicznych i badań doświadczalnych na zwierzętach stwierdzono bezsprzecznie, że benzen jest kancerogenem i wywołuje nowotwory niezależnie od drogi narażenia. U ludzi najczęściej występującym nowotworem jest ostra białaczka szpikowa, aczkolwiek sugeruje się również występowanie innych rodzajów białaczek tj. przewlekłej białaczki szpikowej i przewlekłej białaczki limfocytowej oraz szpiczaka mnogiego i chłoniaka nieziarniczego. Najczęstszym przedmiotem badań epidemiologicznych ukierunkowanych na określenie ryzyka wystąpienia nowotworów u osób narażonych na benzen jest tzw.

kohorta Pilofilm, obejmująca osoby zatrudnione w 3 fabrykach gumy w USA od roku 1945, u których stwierdzono występowanie zarówno białaczek jak i innych nowotworów. Wartości ryzyka jednostkowego w narażeniu inhalacyjnym (tzn. ryzyko wystąpienia nowotworu w wyniku ciągłego narażenia na substancję chemiczną o stężeniu $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ lub 1 ppm w czasie całego życia) oszacowane przez różnych badaczy na podstawie analiz kohorty Pilofilm różnią się znacznie [7,8]. Różnice te wynikają z przyjmowania odmiennych założeń, co do wielkości narażenia (koniecznych ze względu na brak wyników pomiarów stężenia benzenu w powietrzu na terenie tych fabryk) oraz przyjmowania różnych modeli zależności dawka-odpowiedź w zakresie niskich dawek. Aktualne dane dotyczące mechanizmu wywoływania przez benzen zmian nowotworowych są niewystarczające by możliwe było jednoznaczne określenie charakteru zależności dawka-odpowiedź. Chociaż wcześniejsze przypuszczenia wskazywały na sublinearny przebieg krzywej zależności dawka-odpowiedź, to najnowsze doniesienia sugerują, że może ona mieć przebieg supralinearny dla wartości narażenia poniżej 25 ppm [9]. Wskazuje na to pojawianie się zmian w materiale genetycznym już w zakresie niskich stężeń oraz występowanie plateau w szybkości powstawania metabolitów dla wartości narażenia powyżej 25 ppm. Jeżeli dowody na nieliniowość zależności dawka-odpowiedź nie są wystarczające, to przy szacowaniu ryzyka wystąpienia efektów rakotwórczych w narażeniu środowiskowym zakłada się liniowy charakter tej zależności. Ryzyko jednostkowe w narażeniu inhalacyjnym (ang. Air Unit Risk AUR) jest wartością określającą ryzyko wystąpienia nowotworu (w przypadku benzenu – białaczki) w wyniku ciągłego narażenia inhalacyjnego na substancję chemiczną o stężeniu $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ w powietrzu w czasie całego życia (70 lat). Dla benzenu AUR zawiera się w granicach $2,2 \times 10^{-6} - 7,8 \times 10^{-6}$ [10]. Zgodnie z założeniami U.S. EPA obliczenia ryzyka rakotwórczości w narażeniu środowiskowym przeprowadza się, niezależnie od skali narażenia, przez przemnożenie AUR i stężenia występującego w określonym środowisku. Tym samym zakłada się, że zależność dawka-odpowiedź ma charakter liniowy. Należy jednak pamiętać, że jeśli sugerowany model supralinearny jest prawdopodobny to ryzyko w ten sposób obliczone może być zaniżone. Na podstawie wartości ryzyka jednostkowego można łatwo obliczyć stężenia przy których występują określone poziomy ryzyka (tab. I).

Nadal toczą się spory, co do wartości skumulowanego narażenia zawodowego, przy którym występuje znacząco podwyższone ryzyko nowotworu. W początkowych badaniach przyjmowano wartości 200-400 ppm-lat ($640-1280 \text{ mg}/\text{m}^3$ -lat, tzn. np. na-

Tabela I. Stężenia benzenu w powietrzu odpowiadające określonym poziomom ryzyka życiowego choroby nowotworowej
 Table I. Benzene air concentration according to cancer risk level during whole life

Poziom ryzyka Risk level	Stężenie benzenu w powietrzu Air concentration of benzene
1 przypadek nowotworu na 10 000	13,0 - 45,0 µg/m ³
1 na 100 000	1,3 - 4,5 µg/m ³
1 na 1000 000	0,13 - 0,45 µg/m ³

rażenie na stężenia 5-10 ppm (16-32 mg/m³) w czasie 40 lat), jednak po zweryfikowaniu danych stwierdzono, że już 40 ppm-lat (1 ppm w czasie 40 lat) może znacząco podnosić ryzyko wystąpienia nowotworu. Na podstawie nowszych badań wykazano występowanie białaczki u osób narażonych 0,5-1,5 ppm-lat, jednak nie wyklucza się w tych przypadkach udziału narażenia na inne toksyczne substancje. Na podstawie aktualnych danych za najbardziej pewną przyjmuje się wartość 40 ppm-lat. (1 ppm, 40 lat, 5 dni/tydzień, 8h/dzień, 50 tygodni/rok). Wartość ta odpowiadająca narażeniu zawodowemu jest równoważna narażeniu środowiskowemu na benzen o stężeniu 384 µg/m³ w czasie całego życia (76 lat). Wyliczona wartość wraz z wartością ryzyka jednostkowego oraz z poziomami narażenia inhalacyjnego odpowiadającymi określonym poziomom ryzyka powinna być punktem odniesienia przy szacowaniu ryzyka wystąpienia nowotworu związanego z obecnością benzenu w powietrzu atmosferycznym [10].

Cel pracy

Celem pracy było zbadanie zróżnicowania zawartości benzenu w dymie papierosów różnych marek, rodzajów i typów oraz ocena wpływu tego zróżnicowania na prognozowane ryzyko zachorowania na raka wśród palaczy czynnych.

Materiały i metody

Przy wyborze rodzajów papierosów do badań kierowano się rankingiem popularności różnych marek oraz typów na rynku krajowym i reprezentatywnością określonych rodzajów tych papierosów. Jako podstawa wyboru papierosów posłużyły badania przeprowadzone przez Instytut Pentor Poznań na potrzeby raportu „Rynek wyrobów tytoniowych” [11]. Kierując się reprezentatywnością poszczególnych marek i typów wybrano do badań następujące rodzaje papierosów: Marlboro Full Flavour, Marlboro Light, Marlboro Menthol (Philip Morris Polska), Jan III Sobieski Full Flavour, Jan III Sobieski Light, Jan III Sobieski Super Light, Jan III Sobieski Menthol (British American Tobacco Polska), Fajrant Full Flavour,

Fajrant Light (Philip Morris Polska), Popularne (Altadis Polska). Papierosy przed doświadczeniem kondycjonowano przez co najmniej 48h w eksykatorze z 37% kwasem siarkowym zapewniającym względną wilgotność powietrza 60% w temperaturze 22°C [12].

Papierosy wypalano z zachowaniem warunków standardowych ISO [13]: czas trwania zaciągnięcia głównego strumienia dymu (MS) – 2 sek., częstotliwość zaciągnięć 1 zaciągnięcie / 60 sek., objętość zaciągnięcia MS – 35 cm³, szybkość zasysania MS – 17,5 cm³/sek., długość pozostawionego niedopałka – 3 mm powyżej filtra lub dla papierosów bez filtra – 8 mm. Benzen ekstrahowano bezpośrednio do fazy stałej z wykorzystaniem kolumniek sorpcyjnych z węglem aktywnym. Zaadsorbowany benzen poddawano desorpcji przy użyciu 3 ml acetonu wykorzystując zestaw do elucji. W uzyskanych eluatach oznaczano zawartość benzenu metodą GC-FID. W oznaczaniu wykorzystano chromatograf Varian z kolumną kapilarną CP-Sil 8CB, 25 m x 1,2 m. Walidacja metody analitycznej dowiodła, że odzysk benzenu wyniósł 118,4%, precyzja metody 3,1%, oraz granica wykrywalności 17,2 ng/papieros.

Analizę statystyczną różnic stężenia benzenu w dymie badanych rodzajów, marek i typów papierosów przeprowadzono przy pomocy programu Statistica 7.0 (StatSoft Polska) stosując analizę wariancji ANOVA. W omówieniu wyników przyjęto, że uwzględnione zostaną różnice w zawartości benzenu na poziomie istotności p≤0,1 w teście Scheffe.

Przy szacowaniu ryzyka rakotwórczego w populacji palaczy czynnych nie można było bezpośrednio posługiwać się metodyką szacowania stosowaną przy ocenie narażenia środowiskowego, gdyż w metodyce tej konieczna jest znajomość średniego stężenia dobowego, na które narażone są badane populacje. Aby móc zastosować ryzyko jednostkowe do obliczenia ilościowego oszacowania ryzyka rakotwórczego u palaczy czynnych (IORR_{czynny}) narażonych na benzen z dymu tytoniowego należało przeliczyć zawartość benzenu w GSD na ekwiwalentne średnie stężenie dobowe benzenu dla palaczy czynnych (E_{sr}SD_{czynny}). W tym celu posłużono się sposobem obliczeń opisanym przez Rodgman'a i wsp. [14] (a wcześniej przy obliczeniach narażenia na związki nierakotwórcze przez Czogałę i wsp. [15]) zaprezentowanym w postaci równania (1).

$$E_{sr}SD_{czynny} = \frac{\text{zawartość benzenu w GSD jednego papierosa} [\mu\text{g}] \cdot \text{liczba wypalanych dziennie papierosów} [1/\text{dobę}]}{\text{średnia dobową wentylacją płuc} [\text{m}^3/\text{dobę}]}$$

równanie (1)

Postępując się uzyskanymi wartościami $E_{sr}SD_{czynny}$ i uwzględniając okres narażenia palaczy czynnych obliczono wartość $IORR_{czynny}$ stosując równanie (2).

$$IORR_{czynny} = \frac{E_{sr}SD_{czynny} \cdot \text{liczba lat palenia} \cdot AUR}{70 [\text{lat}]}$$

$\frac{[\mu\text{g}/\text{m}^3] \cdot [\text{lat}] \cdot [1/\mu\text{g}/\text{m}^3]}{70 [\text{lat}]}$

gdzie: $IORR_{czynny}$ – ilościowe oszacowanie ryzyka rakotwórczego dla palaczy czynnych (liczba przypadków nowotworu/wielkość populacji).

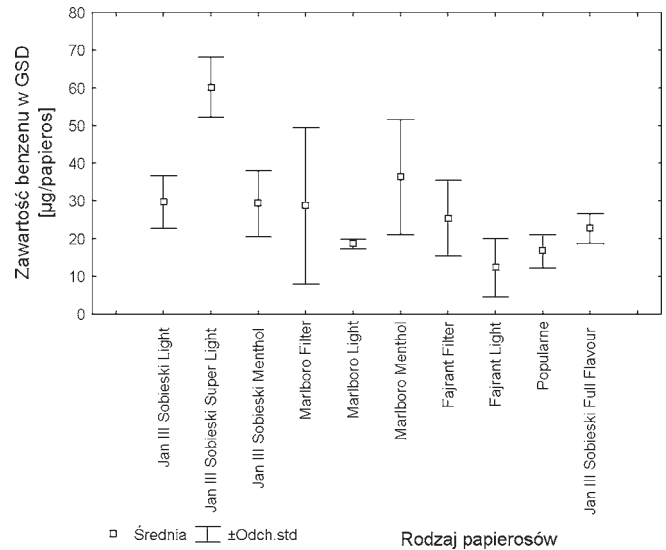
Wyniki

Analiza statystyczna różnic zawartości benze- nu w badanych rodzajach papierosów

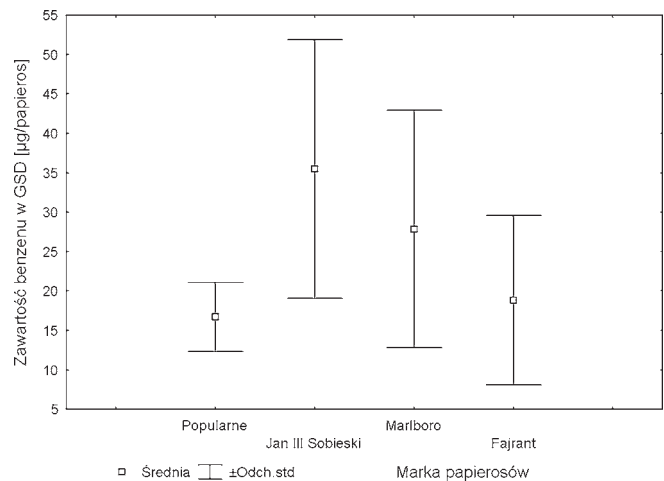
Średnia zawartość benze-
nu w GSD przebadanych rodzajów papierosów wynosiła $29,24 \pm 15,77 \mu\text{g}/\text{papieros}$. Analiza wariancji wykazała, że badane rodzaje papierosów różnią się pomiędzy sobą pod względem stężenia benze-
nu w GSD ($p < 0,00115$). Test Levene'a wykazał, że wyniki otrzymane dla tego samego rodzaju papierosów są jednorodnie ($p < 0,01199$). Wyniki analizy post-hoc z wykorzystaniem testu Scheffe wskazują na statystycznie istotną wyższą zawartość benze-
nu w GSD papierosów Jan III Sobieski Super Light w stosunku do papierosów Marlboro Menthol, Fajrant Light oraz Popularne ($p < 0,05$) oraz papierosów Jan III Sobieski Full Flavour ($p = 0,06401$). Pomiedzy pozostałymi rodzajami papierosów nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic w zawartości benze-
nu w GSD. Dla zilustrowania zróżnicowania zawartości benze-
nu w badanych rodzajach papierosów wyniki oznaczeń zestawiono na rycinie 1 w postaci średniej zawartości benze-
nu w GSD poszczególnych rodzajów papierosów wraz z odchyleniami standardowymi tych wartości.

Analiza statystyczna różnic zawartości benze- nu w badanych markach papierosów

Analiza wariancji wykazała różnice w zawartości benze-
nu w GSD pomiędzy poszczególnymi markami na poziomie $p = 0,0814$, jednak wynik testu Levene'a wskazuje, że wyniki w obrębie poszczególnych marek papierosów są niejednorodnie ($p = 0,3562$), w związku z czym nie przeprowadzono analizy post hoc. Dla zilustrowania zróżnicowania zawartości benze-
nu w badanych markach papierosów wyniki oznaczeń zestawiono na rycinie 2. w postaci średniej zawartości benze-
nu w GSD poszczególnych marek papierosów wraz z odchyleniami standardowymi tych wartości.



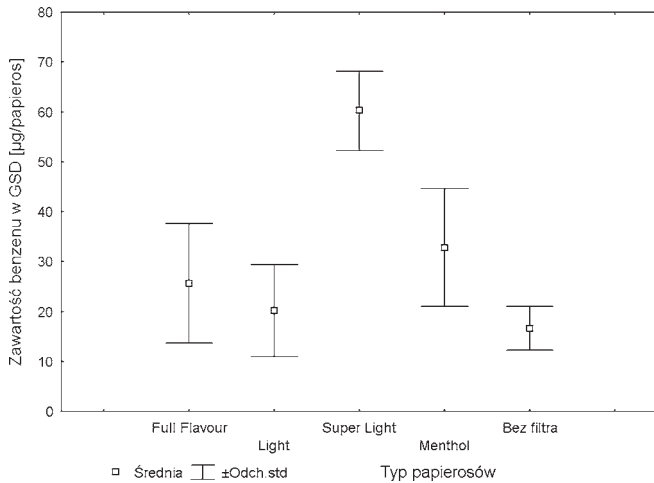
Ryc. 1. Zawartość benze-
nu w GSD badanych rodzajów papierosów
Fig. 1. Benzene levels in MS of examined cigarette brands



Ryc. 2. Zawartość benze-
nu w GSD badanych marek papierosów
Fig. 2. Benzene levels in MS of examined cigarette brands

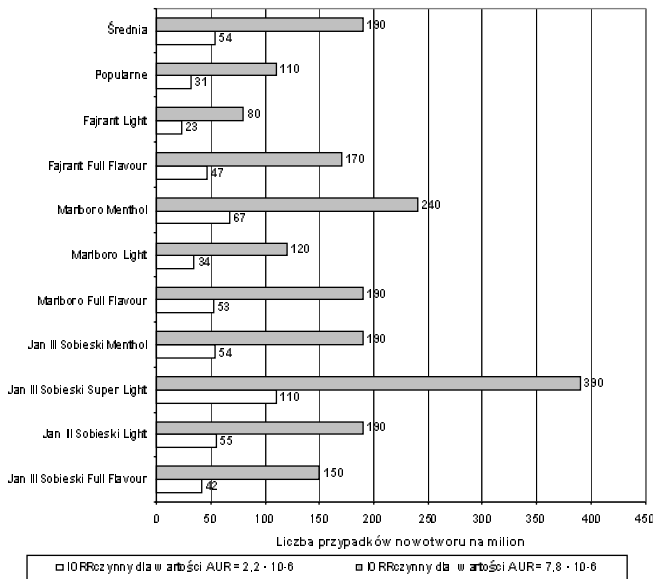
Analiza statystyczna różnic zawartości benze- nu w badanych typach papierosów

Chociaż analiza wariancji wykazała, że badane typy papierosów różnią się między sobą pod względem stężenia benze-
nu w GSD ($p = 0,0001$) to jednak wynik testu Levene'a wskazuje, że istnieje niejednorodność wyników w obrębie badanych typów papierosów ($p = 0,8540$). Dla zilustrowania zróżnicowania zawartości benze-
nu w badanych typach papierosów wyniki oznaczeń zestawiono na rycinie 3 w postaci średniej zawartości benze-
nu w GSD poszczególnych typów papierosów wraz z odchyleniami standardowymi tych wartości.



Ryc. 3. Zawartość benzenu w GSD badanych typów papierosów
 Fig. 3. Benzene levels in MS of examined cigarette types

Wyniki obliczeń IORR dla palaczy czynnych badanych rodzajów papierosów zilustrowano na rycinie 4 (w postaci wartości IORR_{czynny} w przeliczeniu na milion osób narażonych). W obliczeniach zakładano 35-letni okres trwania nałogu, wypalanie 20 papierosów w czasie doby oraz średnią wentylację dobową płuc równą 12 m³/dobę [16].



Ryc. 4. Porównanie wartości IORR_{czynny} dla poszczególnych rodzajów papierosów w przeliczeniu na milion ludności
 Fig. 4. IORR_{czynny} values calculated for each examined cigarette brand (per one million men)

Dyskusja

Analiza statystyczna otrzymanych wyników wykazała, że istnieje duża niejednorodność wyników zawartości benzenu w GSD w obrębie poszczególnych marek i typów, co uniemożliwia wykazanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi markami i typami. Analiza różnic zawartości benzenu pomiędzy poszczególnymi rodzajami papierosów wykazała, że papierosy Jan III Sobieski Super Light mają statystycznie istotną wyższą zawartość benzenu w GSD od pozostałych rodzajów. Na podstawie tej informacji nie można jednak wnioskować, że w wszystkich papierosach typu Super Light jest statystycznie najwięcej benzenu z uwagi na to, że był to jedyny rodzaj tego typu papierosów. Ponadto analiza statystyczna nie wykazała różnic w zawartości benzenu pomiędzy papierosami typu Super Light i innymi typami papierosów. W przedstawionej pracy nie potwierdziły się więc wnioski płynące z badań Brunemann'a i wsp. [17] wskazujące na niższą zawartość benzenu w papierosach o obniżonej zawartości substancji smolistych czyli Light lub Super Light (wnioski tych autorów nie były poparte analizą statystyczną).

Z przedstawionych na rycinie 4 wyników można wnioskować (przyjmując górną granicę wartości AUR równą 7,8×10⁻⁶), że palenie 20 papierosów przez 35 lat życia wszystkich badanych rodzajów papierosów powoduje wystąpienie nowotworów z uwagi na benzen zawarty w GSD na poziomie ok. 1/10 000 (100 i więcej przypadków na milion). Ten poziom narażenia jest znacznie wyższy niż społecznie akceptowalny w narażeniu środowiskowym (1-10/milion). Szacowany poziom narażenia u palaczy czynnych jest porównywalny z akceptowalnym społecznie (ze względów społeczno-ekonomicznych) poziomem w narażeniu zawodowym (1/10 000). Chociaż i w tym przypadku poprzez regulacje prawne dotyczące norm higienicznych zmierza się do przyjęcia niższych poziomów ryzyka rakotwórczego akceptowalnego społecznie.

Relacje wartości oszacowanego ryzyka przy narażeniu na różne rodzaje papierosów są identyczne jak relacje między zawartościami w GSD tych papierosów (największe ryzyko dotyczy palenia papierosów Jan III Sobieski Super Light – 390 przypadków na milion, a najmniejsze Fajrant Light – 80 przypadków na milion). Sposób szacowania ryzyka bazujący na modelu liniowym wskazuje, że szacowane ryzyko rośnie proporcjonalnie do liczby wypalanych dziennie papierosów i czasu trwania nałogu.

Piśmiennictwo / References

1. Mackay J, Eriksen M. The Tobacco Atlas [online]. World Health Organization, Genewa 2002. www.who.int/tobacco, dostęp: listopad 2007.
2. WHO. Why is tobacco a public health priority? [online]. World Health Organization. www.who.int/tobacco/en/, dostęp: listopad 2007.
3. Rodgman A, Smith CJ, Perfetti TA. The composition of cigarette smoke: a retrospective, with emphasis on polycyclic components. *Hum Exp Toxicol* 2000; 19: 573-595.
4. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Tobacco Smoking. Vol. 38. International Agency for Research on Cancer, Lyon 1986.
5. Gordon SM, Wallace LA i wsp. Volatile Organic Compounds as Breath Biomarkers of Active and Passive Smoking. *Environ Health Perspec* 2002; 110 (7): 689-698.
6. Wallace L, Pellizzari E i wsp. Exposures to Benzene and Other Volatile Compounds from Active and Passive Smoking. *Arch Environ Health* 1987; 42 (5): 272-279.
7. Joshi SC, Pant I, Shukla AN. Benzene Exposure and Its Relation to Multiple Myeloma. *ICDR* 2007; 1 (4): 325-329.
8. Infante PF. Benzene exposure and multiple myeloma: a detailed meta-analysis of benzene cohort studies. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1076: 90-109.
9. Fustinoni S, Buratti M i wsp. Urinary t,t-muconic acid, S-phenylmercapturic acid and benzene as biomarkers of low benzene exposure. *Chem Biol Inter* 2005; 153-154: 253-256.
10. U.S. EPA. Carcinogenic Effects of Benzene: An Update 1998 [online], National Center for Environmental Assessment - Washington Office, Office of Research and Development, U.S. Environmental Protection Agency, EPA/600/P-97/001F, Washington 1998. www.epa.gov, dostęp: kwiecień 2006.
11. Olejniczak R. Raport: Rynek wyrobów tytoniowych. *Poradnik Handlowca Online* 2005; 06: www.poradnikhandlowca.com.pl.
12. International Standard Organization. Tobacco and tobacco products - Atmospheres for conditioning and testing. ISO 3402, Genewa 1978.
13. International Standard Organization. Routine analytical cigarette-smoking machine. Definitions and standard conditions. ISO 3308, Genewa 1991 (Revised Edition 2000).
14. Rodgman A, Green ChR. Toxic Chemicals in cigarette Mainstream Smoke - Hazard and Hoopla. *Beitr Tabakforsch Int* 2003; 20 (8): 481-545.
15. Czogała J, Wardas W. Zawartość fenoli lotnych z parą wodną w głównym strumieniu dymu wybranych gatunków papierosów. *Rocz PZH* 1998; 49: 365-375.
16. Layton DW. Metabolically consistent breathing rates for use in dose assessments. *Health Physicis* 1993; 64 (1): 23-36.
17. Brunneemann KD, Kegan MR i wsp. Analysis of 1,3-butadiene and other selected gas-phase components in cigarette mainstream and sidestream smoke by gas chromatography-mass selective detection. *Carcinogenesis* 1990; 11 (10): 1863-1868.