Mortalidad por cáncer de trabajadores expuestos al estireno en la industria de los compuestos y plásticos reforzados en los EE.UU.

James J. Collins, Kenneth M. Bodner y James S. Bus

Antecedentes: Los estudios epidemiológicos han reportado un mayor riesgo de cánceres linfohematopoyéticos, cáncer de pulmón y cáncer de páncreas después de la exposición al estireno, aunque los resultados de los estudios no son consistentes.

Métodos: Actualizamos un completo estudio de trabajadores de la industria del plástico reforzado con exposiciones relativamente altas al estireno, examinando los riesgos de cáncer asociados con los niveles de exposición. El estudio comprendió 15,826 trabajadores que estuvieron expuestos entre 1948 y 1977, con el seguimiento de su estado de vitalidad desde 1948 hasta 2008. Examinamos las tasas de mortalidad asociadas con la exposición acumulativa, duración de la exposición, máximas exposiciones, exposiciones medias y el tiempo desde la primera exposición al estireno. Las estimaciones de la exposición fueron nulas a partir de 1977, el período con las exposiciones más bajas, dejando el 27% del grupo de estudio con los historiales laborales incompletos.

Resultados: Las tasas estandarizadas de mortalidad fueron 0.84 (intervalo de confianza del 95% = 0.69 a 1.02) para todos los cánceres linfáticos y hematopoyéticos combinados, 0.72 (0.50-1.00) para el linfoma sin Hodgkin y 0.84 (0.60-1.14) para la leucemia. No se evidenció una tendencia, ya sea con las máximas cantidades o exposición acumulativa al estireno. Las muertes por cáncer de páncreas se encontraban dentro de los niveles esperados (0.96 [0.73 a 1.22]). Hubo más muertes por cáncer de pulmón de lo esperado (1.34 [1.23 a 1.46]), aunque con una marcada tendencia inversa con respecto a la exposición acumulativa.

Conclusiones: No se encontraron evidencias coherentes que la exposición al estireno incrementa el riesgo de cáncer al tejido linfático y hematopoyético, páncreas o pulmón.

(*Epidemiology* 2013;24: 195–203)

El estireno es un importante producto químico utilizado en la fabricación de polímeros para una amplia gama de aplicaciones, las cuales incluyen plásticos, pinturas de látex, revestimientos, aislantes, cauchos sintéticos y poliésteres. En 2007, se produjeron 20 millones de toneladas de estireno en todo el mundo. El Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional estima que > 1 millón de trabajadores en los Estados Unidos tienen una potencial exposición ocupacional[1]. Algunos estudios epidemiológicos han reportado un mayor riesgo del cáncer linfohematopoyéticos, de pulmón o de páncreas entre los trabajadores expuestos al estireno, aunque los resultados de los estudios no son consistentes[2–4]. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer clasifica al estireno como posible cancerígeno para los seres humanos según la evidencia circunscrita a los seres humanos y animales.[5]

Los estudios de trabajadores expuestos al estireno se pueden clasificar en tres grandes segmentos de la manufactura, cada una con su propio patrón de exposición: Productos de caucho de estireno-butadieno[6-11] plásticos reforzados de estireno[12-19] y la producción de estireno[2,20-22] . Los estudios de trabajadores en la industria del plástico reforzado son considerados los más informativos debido a la mayor exposición al estireno, discerniendo enormemente de otras exposiciones con raro potencial de cancerígenos, y las poblaciones de estudio[3-5,23,24]. Los cuatro estudios han examinado el riesgo de cáncer entre los trabajadores de fibra de vidrio reforzado de la industria del plástico: El estudio de toda la industria de EE.UU.[12,13] , el estudio de toda la industria europea[15] , el estudio de toda la industria danesa[16,17] y un estudio de dos localidades en es Estado de Washington[19] . El estudio de toda la industria de Estados Unidos es uno de los estudios más completos con las exposiciones al estireno bien documentadas. Hemos actualizado este estudio con 19 años adicionales de seguimiento a fin de determinar si la exposición al estireno se relaciona con un mayor riesgo de cáncer, especialmente para los cánceres del sistema linfático y hematopoyético, pulmón y páncreas.

Población del estudio

El estudio inicial examinó a 15,908 trabajadores en 30 instalaciones de plástico reforzado en EE.UU., en los estados de Alabama, California, Florida, Illinois, Indiana, Massachusetts, Michigan, Carolina del Norte, Nebraska, Nueva Jersey, Nueva York, Ohio, Oklahoma, Pensilvania, Texas y Washington[12]. Ninguna de estas plantas habían sido previamente incluidas en otro estudio del estireno. Una anterior actualización de este estudio efectuó el seguimiento del estado de vitalidad al 31 de diciembre de 1989 y redujo el número de participantes en el estudio a 15,826 trabajadores al eliminar 30 registros duplicados y quitar a 52 trabajadores con exposición al estireno <6 meses[13]. Este estudio utiliza los mismos 15,826 trabajadores (Tabla 1). La revisión y control fueron proporcionados por una junta revisora de los participantes en Midland, Mi.

Seguimiento

Este estudio extendió el seguimiento a los estados vitales hasta finales de 2008, utilizando los certificados de defunción de los anteriores estudios, el Índice Nacional de Defunciones (NDI) incluyendo el NDI-plus, el Índice de Defunciones de la Seguridad Social, una oficina de crédito (Trans Unión) y la página web (www.ancestry.com). Utilizamos los códigos del certificado de defunción de la causa de la muerte del NDI, cuando se detecte una exacta coincidencia para las más recientes defunciones. Debido a las pocas coincidencias,

Presentado el 1 de junio de 2012; aprobado el 5 de diciembre de 2012; publicada el 21 de enero de 2013. Desde el Dow chemical company, Midland, Mi.
Con el apoyo del Styrene information and resource center (SIRC).
Correspondencia: James J. Collins, The Dow Chemical Company, 1803 Building, Midland, Mi 48674. Correo electrónico: jjcollins@dow.com.
Copyright © 2013 por Lippincott Williams & Wilkins
ISSN: 1044-3983/13/2402-0195
DOI: 10.1097/EDE.0b013e318281a30f

Tabla 1. Estadísticas descriptivas del estudio poblacional de los tres períodos de seguimiento

Descripción	Wong (1990)[12]	Wong et al (1994)[13]	Estudio actual
N° de trabajadores	15,908	15,826	15,826
N° personas-año	122,078	307,932	561,530
Sexo, N° (%)			
Masculino	12,028 (76)	11,958 (76)	11,958 (76)
Femenino	3,880 (24)	3,868 (24)	3,868 (24)
Duración del empleo (años) a partir del 31 de diciembre de 1977			
0.5-0.9	3,778 (24)	3,712 (24)	3,702 (23)
1.0-1.9	3,536 (22)	3,528 (22)	3,531 (22)
2.0-4.9	5,082 (32)	4,326 (27)	4,333 (27)
>5.0	3,512 (22)	4,260 (27)	4,260 (27)
Seguimiento de estado vital desde primera exposición al	31 de dic de 1977	31 de dic de 1989	31 de dic de 2008
Con vida	12,843 (81)	13,651 (86)	10,752 (68)
Fallecido	499 (3)	1,628 (10)	5,026 (32)
Con certificados de defunción	452 (91)	1,586 (97)	4,998 (99)
Sin certificados de defunción	47 (9)	42 (3)	28 (1)
Perdida del seguimiento	2,567 (16)	547 (4)	40 (<1)[a]

[a] Esta categoría incluye 29 personas con perdida de seguimiento (estado vital desconocido) y 11 muertes en el extranjero o guerra. El seguimiento de fallecidos fue finalizado en la fecha del deceso.

examinamos la información de los certificados de defunción obtenidos en el estado en el que se produjo el deceso para determinar los estados de coincidencias. Las causas del deceso en estos certificados de defunción fueron codificados por un nosologista de acuerdo con la revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) vigente al momento de ocurrir el deceso. Los años-persona en situación de riesgo fueron acumulados desde el 1 de enero de 1948 o desde la fecha de la primera exposición al estireno, el que fuere más antiguo y terminó en la fecha final del estudio, fecha de perdida del seguimiento o fecha del deceso, el que fuera más reciente.

EXPOSICIONES ESTIMADAS

Hubo 4,280 trabajadores empleados al finalizar el estudio original en 1977. No añadimos información adicional del reciente historial de trabajo o de las estimaciones de las correspondientes exposiciones para estos trabajadores. La pequeña cantidad de información referente a la exposición que pueden obtenerse a partir de la actualización de estos historiales de trabajo, no justifica el costo de la recolección; Adicionalmente, muchas de las instalaciones incluidas en el estudio están clausuradas, por lo que imposibilita la recolección completa de la información del historial de trabajo. En nuestro estudio, la exposición media en 1977 fue de 25 partes por millón (ppm) frente a 35 ppm de la década anterior. Después de 1977, los niveles de exposición en las industrias de plásticos reforzados volvieron a bajar25. Por lo tanto, la exposición acumulativa adicional para los trabajadores empleados al final del estudio habría sido relativamente pequeña.

La elaboración de las estimaciones de las exposiciones ha sido previamente debatida[12,13]. En pocas palabras, un equipo de estudio de higienistas industriales e ingenieros químicos, visitaron cada planta para revisar la ingeniería de control, las buenas prácticas laborales, los equipos de protección personal y pasada supervisión de la higiene industrial, así como recopilar la información del historial de modificaciones de los procesos que pueden haber afectado las exposiciones de estireno[5,26]. Adicionalmente al monitoreo de rutina de las exposiciones, se realizó un estudio detallado de la higiene industrial en cada emplazamiento, a fin de proporcionar una base para la estimación de la exposición. Los registros laborales fueron utilizados para reconstruir el historial laboral de trabajo de cada trabajador. Los títulos del Áreas/laboral a través de las plantas, son agrupadas cuando los puestos laborales tenían similares tareas y potencial de exposición. Esta información fue utilizada por el equipo de estudio para elaborar las estimaciones de la exposición al estireno con el tiempo[26]. Algunos detalles del estimado de exposición, tales como el número y rango de las muestras de la exposición, ya no están disponibles, por lo que la precisión de la estimación de exposición es incierta. Sin embargo, el historial de las estimaciones de exposición de este estudio son consistentes con otras exposiciones de estireno en la industria del plástico reforzado en los Estados Unidos y Europa[5].

Examinamos las cuatro medidas de dosificación: La exposición acumulativa, exposición máxima, duración de la exposición y exposición media[27]. Para la exposición acumulativa, se utilizó el promedio ponderado del tiempo de una jornada laboral de 8 horas. El promedio ponderado del tiempo promedio para todas las exposiciones fue de 28 ppm. Se ha argumentado que la exposición máxima puede ser la medición más relevante del riesgo al estireno[28]. Para la exposición máxima, se utilizó un nivel de 100 ppm durante 15 minutos de la jornada laboral y los cálculos acumulativos de los días laborados por encima de ese máximo. Elegimos 100 ppm, ya que es el nivel más bajo de exposición al estireno en el cual se presenta la irritación[5]. El número promedio de máximos entre los trabajadores fue 113. Más de la mitad de los miembros estudiados no experimentaron exposiciones máximas, y sólo el 6% tienen > 5 años de exposiciones máximas acumulativas. Calculamos el tiempo acumulado como el tiempo laboral con exposición al estireno. La duración media de la exposición al estireno fue de 4.3 años. La media aritmética de las anteriores exposiciones (exposición media) se obtuvo dividiendo la exposición acumulativa total por el total del tiempo acumulado. El promedio de la exposición media

© 2013 Lippincott Williams & Wilkins

al estireno fue de 26.7 ppm. La latencia se calculó como el tiempo desde la primera exposición al estireno.

Varias exposiciones concomitantes podrían haber estado presentes en algunas áreas y puestos laborales, pero por lo general, sólo ocasionalmente y a bajos niveles[26]. El asbesto fue utilizado una vez en algunos plásticos reforzados a fin de proporcionar la durabilidad y resistencia al calor. No tuvimos ningún dato sobre los potenciales niveles de exposición al asbesto o patrones de uso específico en un área, pero hemos sido capaces de comparar las plantas con y sin uso del asbesto como un claro indicador de la potencial exposición del lugar de trabajo. Diecinueve de las 30 plantas reportaron el uso de asbesto.

Los estudios previos de estos trabajadores del plástico reforzado, reportaron un aumento del riesgo de cáncer de pulmón[12,13]. Un estudio de casos anidados controlados, revisó algunas exposiciones concomitantes y tabaquismo en el trabajo como posibles causas de este exceso[12]. Aunque un estudio de casos anidados controlados estaba más allá del alcance del actual estudio, hemos examinado los detalles de los decesos por cáncer de pulmón y otros fallecimientos comúnmente relacionados con el consumo de cigarrillos, incluyendo el cáncer de vejiga; cáncer del riñón; bronquitis, enfisema y el asma; y enfermedades del corazón[29].

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El Programa de análisis de la mortalidad ocupacional grupal se utilizó para calcular las tasas de mortalidad estándar (SMR) y los intervalos de confianza (CIs) del 95%30. Utilizamos a los Estados Unidos para comparaciones y ajustes por las diferencias en el sexo, distribución por edad y el intervalo de tiempo. Entre las 39 categorías por causas de deceso, presentamos el SMR para el cáncer de pulmón; mesotelioma; y bronquitis, enfisema y asma para los lugares que reportan el uso o no del asbesto en sus productos. Durante varias enfermedades tales como los subtipos de leucemia, linfoma sin Hodgkin y linfoma de Hodgkin, los cuales no fueron reconocidos en las primeras revisiones ICD, se calculó el riesgo únicamente en aquellos años cuando la principal causa del deceso aparece como un código distinguible en el ICD. Por causas de los potenciales decesos relacionados con la exposición al estireno (cánceres del sistema linfático y hematopoyético, pulmón y páncreas), tabaquismo (enfermedades del corazón; bronquitis, enfisema y asma, y los cánceres de pulmón, riñón y vejiga), o por causas de la muerte con excesos significativos, se estratificó la población de estudio utilizando las categorías de exposición acumulativa de 0.0-149.9, 150-399.9, 400-1199.9 y 1200+ ppm-mes y la duración acumulada de las categorías de exposición de 0.0-11.9, 12-35.9, 36-95.9 y 96+ meses para examinar las tendencias en los SMR para la exposición. Las categorías de exposición fueron seleccionadas para cuartiles aproximados del número de decesos para todas las causas de fallecimiento combinadas. Para examinar la respuesta a la exposición para promedio acumulativo del tiempo ponderado y la duración acumulada, se utilizaron las pruebas de heterogeneidad y tendencia en el SMR en base a los niveles estimados utilizando las medianas de la exposición o categorias por duración[31].

También se utilizaron modelos de riesgos proporcionales para examinar las tendencias de la respuesta a la exposición dentro de la población de estudio por la acumulación ponderada del tiempo promedio[32]. La escala de tiempo para el análisis fue la edad de los trabajadores, y todos los modelos incluyen sexo, año de contrato y el año de nacimiento. La exposición fue tratada como una variable continua dependiente del tiempo y expresada en unidades de 100 ppm-mes. Los análisis fueron realizados con el SAS, versión 9.2 (SAS Iinstitute, Inc., Cary, NC).

RESULTADOS

La Tabla 1 compara el seguimiento actual del estado de vitalidad con los dos estudios anteriores de estos trabajadores. Una ligera diferencia con la anterior actualización del número de trabajadores por grupos de duración del empleo, fue el resultado de un método ligeramente más preciso para calcular el tiempo de servicio en este estudio. Identificamos 5,026 decesos entre la población de estudio y se obtuvo 4,998 (99%) causas de fallecimiento desde cualquiera de los certificados de defunción o NDI-plus. El porcentaje de trabajadores con pérdida de seguimiento ha mejorado con cada estudio posterior. En este estudio, sólo 40 trabajadores (0.3%) fueron censurados, incluyendo 4 decesos conocidas en el extranjero, 7 muertes por acciones militares y 29 sujetos que se perdieron durante el seguimiento. El número total de personas-año aumentó de 122,078 en el estudio original, a 307,932 en la primera actualización, y 561,530 en el presente estudio.

La Tabla 2 presenta las causas específicas SMR para toda la población de estudio, y de los trabajadores después de 15 o más años desde la primera exposición al estireno. Para la población completa, todas las causas de decesos combinadas (SMR = 1.08 [95% CI = 1.5-1.11]) y todos los cánceres combinados (1,12 [1.5-1.18]) son mayores de lo esperado. El aumento de todos los cánceres combinados parece ser atribuible principalmente a los niveles más altos de cáncer de pulmón (1.34 [1.23-1.46]). Las muertes por otras causas relacionadas con el tabaquismo, incluyen el cáncer de riñón (1,18 [0,83-1,62]), cáncer de vejiga (1,25 [0,87-1,74]); todas las enfermedades cardíacas (1,05 [1,00-1,11]); bronquitis, enfisema y asma (1,35 [1,17-1,56]); y enfisema (1,30 [0,96-1,71]). Los decesos por otros cánceres de interés ocurrieron en o por debajo de los niveles esperados, incluyendo el cáncer de páncreas (0,96 [0,73-1,22]), linfoma sin Hodgkin (0,72 [0,50-1,00]), y leucemia (0,84 [0,60-1,14]). Otras principales causas de muerte con excesos incluyen la diabetes (1,29 [1,09-1,51]) y todas las causas externas de muerte (1.10 [1.00-1.20]). La comparación de la población completa del estudio con una latencia de 15 años o más, sólo hay pequeños cambios en el SMR, incluyendo el cáncer de páncreas (desde 0,96 a 0,90), pulmón (desde 1,34 a 1,35), linfoma sin Hodgkin (desde 0,72 a 0.75), y leucemia (desde 0.84 a 0.88).

Examinamos el potencial impacto del asbesto en los SMR para la asociación de las exposiciones al estireno con diversas causas de fallecimiento (datos no mostrados). Para los trabajadores en las plantas que utilizan asbesto, los SMR para el cáncer de pulmón y para la bronquitis, enfisema y asma son 1,35 (1,23-1,48) y 1,42 (1,21-1,65) respectivamente; Los SMR para los trabajadores en las plantas que informaron que no usan asbesto, son 1,30 (1,05-1,58) y 1,04 (0,69-1,51) para las mismas causas de fallecimiento. Una sola muerte por mesotelioma ocurrió en las plantas que utilizan asbesto, lo cual fue menos de lo esperado (0,39 [0,01-2,17]).

También se examinaron las tendencias de la respuesta a la exposición para los cánceres de interés, causas de muerte relacionadas con el tabaquismo y diabetes para las cuatro categorías de exposición acumulativas de estireno (Tabla 3). No hubo tendencias con la exposición, excepto para el cáncer de pulmón y cáncer de seno, ambos mostraron

© 2013 Lippincott Williams & Wilkins

TABLA 2. SMR y el 95% de CI para las causas seleccionadas de decesos para todos los trabajadores de estireno y trabajadores con 15 o más años de latencia

	Total	15 + años de latencia
N° de personas en riesgo:	**15,826**	**15,058**
N° personas-años:	**561,530**	**337,038**
Causa del deceso (10ma revisión ICD)[a]	**N° decesos; SMR (95% CI)**	**N° decesos; SMR (95% CI)**
Todas las causas (A00–Y89)	5,026; 1.08 (1.05–1.11)	4,276; 1.10 (1.07-1.13)
Todos los tipos de cáncer (C00–C97)	1,431; 1.12 (1.05-1.18)	1,279; 1.14 (1.07-1.20)
Cavidad bucal y faringe (C00–C14)	29; 1.16 (0.78-1.66)	27; 1.28 (0.85-1.87)
Órganos digestivos y peritoneo (C15–C26, C48)	303; 1.02 (0.91-1.14)	271; 1.03 (0.91-1.16)
Páncreas (C25)	63; 0.96 (0.73-1.22)	53; 0.90 (0.67-1.17)
Sistema respiratorio (C30–C39)	574; 1.34 (1.23-1.45)	514; 1.34 (1.23-1.46)
Bronquios, tráquea, pulmón (C33-C34)	556; 1.34 (1.23-1.46)	501; 1.35 (1.24-1.48)
Mesotelioma (C45)[b]	1; 0.31 (0.01-1.75)	1; 0.31 (0.08-1.75)
Seno (C50)	55; 0.88 (0.66–1.15)	51; 0.98 (0.73-1.29)
Útero completo (C53–C55) (sólo mujeres)	16; 1.10 (0.63-1.78)	12; 1.04 (0.54-1.82)
Próstata (C61) (sólo hombres)	68; 1.03 (0.80-1.31)	66; 1.06 (0.82-1.35)
Riñón (C64–C65)	38; 1.18 (0.83-1.62)	34; 1.18 (0.82-1.65)
Vejiga y demás urinarias (C66-C68)	35; 1.25 (0.87-1.74)	32; 1.25 (0.85-1.76)
Sistema nervioso central (C70–72)	35; 0.90 (0.63-1.25)	33; 1.05 (0.72-1.47)
Todo el tejido linfático y hematopoyético (C81-C96)	106; 0.84 (0.69-1.02)	93; 0.87 (0.70-1.07)
Linfoma de Hodgkin (C81)[c]	5; 0.74 (0.24-1.72)	2; 0.59 (0.07-2.13)
Linfoma sin Hodgkin (C82, C83.0–C83.8, C84, C85.1–C85.9)[c]	36; 0.72 (0.50-1.00)	33; 0.75 (0.52-1.06)
Leucemia (C91–C95)	40; 0.84 (0.60-1.14)	35; 0.88 (0.61-1.22)
Leucemia linfoide total (C91)[b]	8; 0.67 (0.29-1.32)	8; 0.75 (0.32-1.48)
Leucemia linfoide aguda (C91.0)[d]	2; 0.75 (0.09-2.71)	2; 1.00 (0.12-3.59)
Leucemia linfoide crónica (C91.1)[d]	6; 0.71 (0.26-1.55)	6; 0.76 (0.28-1.66)
Todas las demás leucemias linfoides (C91.2–C91.9)[d]	0; 0.0 (0.0-4.20)	0; 0.0 (0.0-4.85)
Leucemia mieloide total (C92)[d]	22; 0.96 (0.60-1.46)	20; 1.04 (0.63-1.60)
Leucemia mieloide aguda (C92.0)[d]	14; 0.85 (0.47-1.43)	13; 0.92 (0.49-1.58)
Leucemia mieloide crónica (C92.1)[d]	6; 1.17 (0.43-2.55)	5; 1.25 (0.40-2.90)
Todas las demás leucemias mieloide (C92.2–C92.9)[d]	2; 1.50 (0.18-5.41)	2; 1.67 (0.20-6.06)
Todas las demás leucemias (C93–C95)[d]	9; 0.79 (0.36-1.49)	0.71 (0.28–1.46)
Todos los demás tejidos linfopoyético incluyendo el mieloma múltiple (C88, C90, C96)[c]	25; 1.15 (0.74-1.69)	23; 1.16 (0.74-1.74)
Tumor benigno (D10-D36)	10; 0.98 (0.47-1.81)	8; 1.06 (0.46-2.10)
Mielodisplasia (D46)[b]	7; 1.73 (0.70-3.57)	7; 1.73 (0.70-3.57)
Diabetes melitus (E10-E14)	146; 1.29 (1.09-1.51)	140; 1.36 (1.15-1.61)
Enfermedad cerebrovascular (I60-I69)	231; 1.07 (0.94-1.22)	190; 1.01 (0.87-1.17)
Todas las enfermedades del corazón (I00–I02, I05–I09, I11, I13–I14, I20–I28, I30–I52)	1,471; 1.05 (1.00-1.11)	1,269; 1.07 (1.01-1.13)
Enfermedad isquémica del corazón (I20-I25)	1,127; 1.08 (1.02-1.15)	953; 1.10 (1.03-1.17)
Enfermedad respiratoria no maligna (J00-J99)	422; 1.15 (1.05-1.27)	395; 1.18 (1.07-1.30)
Bronquitis, enfisema y asma (J40-J46)	193; 1.35 (1.17-1.56)	184; 1.37 (1.18-1.58)
Enfisema (J43)	50; 1.30 (0.96-1.71)	42; 1.28 (0.92-1.73)
Cirrosis del hígado (K70-K74)	98; 0.90 (0.73-1.10)	82; 0.98 (0.78-1.22)
Todas las causas externas de muerte (V01-Y89)	504; 1.10 (1.00-1.20)	290; 1.13 (1.00-1.27)
Accidentes (V01–X59)	309; 1.08 (0.96-1.21)	170; 1.09 (0.93-1.27)
Causas desconocidas	28	9

[a]Las muertes fueron codificadas para la revisión del ICD en vigencia al momento del deceso.
[b]La clasificación de las enfermedades no se ingresó hasta la 10ª revisión del ICD.
[c]La clasificación de las enfermedades no se ingresó hasta la 6ª revisión del ICD.
[d]La clasificación de las enfermedades no se ingresó hasta la 8ª revisión del ICD.

© 2013 Lippincott Williams & Wilkins

TABLA 3. Asociación entre la exposición acumulativa al estireno y causas de deceso seleccionadas usando ambos índices de mortandad estandarizadas por Categoría de Exposición y análisis de riesgos proporcionales al modelo continuo de exposición al estireno

	Exposición acumulativa (ppm-mes)							
	0.0-149.9	150-399.9	400-1,199.9	1,200+				
N° de decesos desconocido	14	8	4	2				
N° de personas	11,201	9,561	7,596	3,836				
N° personas-año	156,311	141,001	138,131	126,088				
	SMR						Riesgo proporcional al modelo[a]	
Causa del deceso	**N° de decesos; SMR (95% CI)**	**N° de decesos; SMR (95% CI)**	**N° de decesos; SMR (95% CI)**	**N° de decesos; SMR (95% CI)**	**Prueba para la tendencia**	**Prueba para Homogeneidad**	**Exposición al estireno índice de riesgo (95% CI)[b]**	**Prueba para Modelo apropiado[c]**
Cáncer de tejidos linfáticos y Tejido hematopoyético	26; 0.85 (0.56-1.25)	23; 0.80 (0.51-1.21)	29; 0.90 (0.60-1.29)	28; 0.80 (0.53-1.16)	$P = 0.819$	$P = 0.902$	0.994 (0.983-1.006)	$P = 0.038$
Linfoma de Hodgkin	2; 1.07 (0.13-3.88)	1; 0.60 (0.02-3.33)	1; 0.59 (0.02-3.27)	1; 0.65 (0.02-3.60)	$P = 0.827$	$P = 0.946$	0.957 (0.843-1.086)	$P = 0.079$
Linfoma sin Hodgkin	13; 1.08 (0.58-1.85)	2; 0.17[d] (0.02–0.64)	12; 0.94 (0.49-1.64)	9; 0.65 (0.30-1.23)	$P = 0.766$	$P = 0.051$	0.994 (0.976-1.013)	$P = 0.523$
Leucemia	7; 0.61 (0.25-1.26)	14; 1.30 (0.71-2.18)	8; 0.66 (0.28-1.30)	11; 0.83 (0.42-1.49)	$P = 0.908$	$P = 0.276$	0.996 (0.979-1.014)	$P = 0.830$
Linfoide	1; 0.35 (0.09-1.97)	3; 1.14 (0.23-3.32)	1; 0.33 (0.08-1.83)	3; 0.87 (0.18-2.54)	$P = 0.681$	$P = 0.558$	1.010 (0.994-1.027)	$P = 0.537$
Mieloide	5; 0.90 (0.29-2.10)	5; 0.96 (0.31-2.23)	4; 0.69 (0.19-1.77)	8; 1.27 (0.55-2.50)	$P = 0.432$	$P = 0.782$	0.991 (0.962-1.019)	$P = 0.773$
Todas las demás leucemias	1; 0.37 (0.09-2.07)	6; 2.36 (0.87-5.14)	2; 0.68 (0.08-2.46)	0; 0.00 (0.00-1.12)	$P = 0.054$	$P = 0.010$	0.900 (0.767-1.056)	$P = 0.635$
Todos los demás tejidos linfopoyéticos Incluyendo el mieloma múltiple	4; 0.79 (0.22-2.02)	6; 1.24 (0.46-2.70)	8; 1.43 (0.62-2.81)	7; 1.11 (0.45-2.29)	$P = 0.912$	$P = 0.796$	0.994[d] (0.972–1.017)	$P = 0.011$d
Cáncer de páncreas	14; 0.90 (0.49-1.51)	17; 1.15 (0.67-1.84)	9; 0.53 (0.24-1.01)	23; 1.24 (0.78-1.86)	$P = 0.274$	$P = 0.149$	1.008 (1.002-1.015)	$P = 0.196$
Cáncer de pulmón	157; 1.60 (1.36-1.87)	131; 1.41 (1.18-1.67)	138; 1.31 (1.10-1.55)	130; 1.10 (0.92-1.31)	$P = 0.003$	$P = 0.017$	0.997 (0.993-1.002)	$P < 0.001$
Cáncer de riñón	6; 0.76 (0.28-1.66)	8; 1.09 (0.47-2.15)	8; 0.98 (0.42-1.94)	16; 1.79 (1.02-2.91)	$P = 0.045$	$P = 0.225$	1.009 (1.000-1.017)	$P = 0.019$
Cáncer de vejiga	7; 1.09 (0.44-2.25)	11; 1.82 (0.91-3.26)	11; 1.53 (0.77-2.74)	6; 0.72 (0.26-1.57)	$P = 0.137$	$P = 0.258$	1.004 (0.992-1.016)	$P < 0.001$
Enfermedad respiratoria no maligna	97; 1.19 (0.96-1.45)	87; 1.11 (0.89-1.37)	115; 1.20 (0.99-1.44)	123; 1.12 (0.93-1.33)	$P = 0.722$	$P = 0.913$	1.000 (0.995-1.004)	$P = 0.019$
Bronquitis, enfisema y Asma	48; 1.47 (1.09-1.95)	42; 1.35 (0.98-1.83)	39; 1.05 (0.74-1.43)	64; 1.53 (1.18-1.95)	$P = 0.444$	$P = 0.273$	1.002 (0.996-1.007)	$P = 0.001$
Todas las enfermedades cardíacas	366; 1.13 (1.02-1.26)	339; 1.12 (1.00-1.24)	369; 1.02 (0.92-1.13)	397; 0.97 (0.88-1.07)	$P = 0.028$	$P = 0.114$	1.000 (0.998-1.002)	$P < 0.001$
Diabetes	32; 1.19 (0.81-1.68)	37; 1.45 (1.02-2.00)	32; 1.10 (0.75-1.55)	45; 1.41 (1.03–1.89)	$P = 0.557$	$P = 0.580$	1.001 (0.994-1.008)	$P = 0.025$

[a]La variable tiempo para el modelo proporcional de riesgos, fue la edad y todos los modelos incluido el sexo, años de contrato y el año de nacimiento.
[b]El índice de riesgo fue de 100 ppm-meses de exposición al estireno.
[c]Coeficiente de las pruebas de riesgo para H: todos los coeficientes = 0,4 grados de libertad.
[d]El análisis incluye sólo 24 decesos por mieloma múltiple.

© 2013 Lippincott Williams & Wilkins

tendencias inversas. El SMR para cáncer de riñón se incrementa sólo en la categoría más alta exposición acumulativa (SMR = 1.79 [95% CI = 1.02–2.91]). También se examinaron las tendencias de las respuestas a la exposición por sexo y no encontramos diferencias notables (datos no mostrados).

Los resultados del análisis de riesgos proporcionales por estas causas de muerte también son presentados en la tabla 3. El modelo apropiado era pobre para el linfoma de Hodgkin, linfoma sin Hodgkin, todas las clasificaciones de la leucemia y el cáncer de páncreas. De los demás resultados, como el cáncer de riñón muestren una débil asociación positiva en relación con la exposición acumulativa (Índice de riesgos = 1.009 [95% CI = 1,000-1,017]). Tal como en el análisis del SMR, la tendencia proporcional del riesgo fue impulsado por un incremento en la estimación del riesgo para la categoría de mayor exposición (datos no mostrados). Aunque el ajuste del modelo proporcional del riesgo es deficiente para el cáncer de páncreas, habiendo una débil asociación lineal positiva con la exposición acumulativa del estireno (1,008 [1,002-1,015]), pero el examen posterior de las categorías de exposiciones individuales reveló un patrón irregular con ligeras diferencias para cualquier categoría de exposición en comparación con la exposición más baja (datos no mostrados). Las tendencias inversas para el cáncer de pulmón y enfermedades del corazón en los análisis SMR, no se reflejaron en los análisis internos. No hay evidencia de una asociación con la exposición acumulativa al estireno, la cual fue encontrada en el linfoma de Hodgkin, linfoma sin Hodgkin, leucemia linfoide, mieloide o mieloma múltiple, utilizando las comparaciones ya sea externa o interna.

Se utilizó el mismo modelo de riesgo proporcional utilizado anteriormente y se añadió la duración total del tiempo laborado en el lugar como una variable predictiva independiente del tiempo continuo para examinar la asociación inversa del cáncer de pulmón con la exposición acumulativa. El modelo se ajusta correctamente a los datos, y el parámetro de las estimaciones para el sexo, años de contrato, año de nacimiento y la exposición acumulativa al estireno cambió muy poco. La duración total del tiempo laborado en sitio era un sólido indicador, lo que indica que la duración más corta del tiempo en sitio, se asoció con un mayor riesgo de cáncer de pulmón considerando la exposición acumulativa.

Los análisis de las exposiciones máximas son presentadas en la Tabla 4. Con la excepción del linfoma de Hodgkin, no hay grandes diferencias entre las estimaciones de riesgo de las cuatro categorías de exposición. No se observan tendencias con las exposiciones máximas. Las estimaciones de mayor riesgo para la leucemia linfoide, otros tipos de cáncer linfático,

TABLA 4. Asociación entre el número de exposiciones máximas al estireno con los índices de mortalidad estandarizadas de las categorías para las causas seleccionadas de fallecimiento

	Días con exposiciones máximas[a]					
	Ninguno	**1–179**	**720–1,799**	**1,800+**		
N° de decesos desconocido	15	12	4	1		
N° de personas	9,641	7,818	2,627	1,020		
N° personas-año	289,741	184,306	54,929	32,553		
	SMR					
Causas del deceso	**N° de decesos; SMR (95% CI)**	**N° de decesos; SMR (95% CI)**	**N° de decesos; SMR (95% CI)**	**N° de decesos; SMR (95% CI)**	**Prueba para la tendencia**	**Prueba para Homogeneidad**
Cáncer de todos los tejidos linfáticos	57; 0.79 (0.59-1.02)	30; 0.93 (0.63-1.33)	9; 0.81 (0.37-1.54)	10; 0.97 (0.47-1.78)	*P* = 0.601	*P* = 0.849
Hematopoyético						
Linfoma de Hodgkin	4; 1.06 (0.29-2.71)	1; 0.51 (0.01-2.81)	0; 0.0 (0.0-6.027)	0; 0.0 (0.0-8.75)	*P* = 0.157	*P* = 0.001
Linfoma sin Hodgkin	20; 0.70 (0.43-1.08)	9; 0.70 (0.321.33)	5; 1.12 (0.37-2.63)	2; 0.49 (0.06-1.76)	*P* = 0.868	*P* = 0.709
Leucemia	21; 0.76 (0.47-1.17)	12; 0.99 (0.51-1.74)	3; 0.72 (0.15-2.09)	4; 1.03 (0.28-2.63)	*P* = 0.691	*P* = 0.858
Linfoide	4; 0.57 (0.16-1.47)	2; 0.68 (0.08-2.46)	0; 0.0 (0.0-3.52)	2; 1.95 (0.24-7.03)	*P* = 0.177	*P* = 0.334
Mieloide	11; 0.86 (0.43-1.53)	7; 1.15 (0.46-2.38)	2; 0.96 (0.12-3.48)	2; 1.07 (0.13-3.86)	*P* = 0.835	*P* = 0.945
Todas las demás leucemias	6; 0.90 (0.33-1.96)	2; 0.71 (0.09-2.56)	1; 1.00 (0.03-5.57)	0; 0.0 (0.0-3.80)	*P* = 0.403	*P* = 0.809
Otros linfáticos	12; 0.94 (0.49-1.64)	8; 1.51 (0.65-2.98)	1; 0.53 (0.01-2.95)	4; 2.13 (0.58-5.45)	*P* = 0.274	*P* = 0.352
Cáncer de páncreas	32; 0.0.84 (0.58–1.19)	20; 1.21 (0.74-1.87)	3; 0.52 (0.11-1.51)	8; 1.45 (0.63-2.85)	*P* = 0.337	*P* = 0.237
Cáncer de pulmón	314; 1.32[a] (1.18–1.47)	154; 1.50[a] (1.28-1.76)	49; 1.34 (1.00-1.77)	39; 1.06 (0.76-1.46)	*P* = 0.201	*P* = 0.244
Cáncer de riñón	16; 0.88 (0.50-1.42)	9; 1.08 (0.49-2.04)	8; 2.73 (1.17-5.38)	5; 1.82 (0.59-4.24)	*P* = 0.054	*P* = 0.037
Cáncer de vejiga	22; 1.31 (0.82-1.98)	7; 1.12 (0.45-2.31)	0; 0.0 (0.0-1.54)	6; 2.35 (0.87-5.13)	*P* = 0.337	*P* = 0.122
Enfermedad respiratoria no maligna	248; 1.11 (0.97-1.25)	104; 1.29[a] (1.05-1.56)	34; 1.13 (0.78-1.58)	36; 1.15 (0.81-1.59)	*P* = 0.988	*P* = 0.579
Bronquitis, enfisema y asma	106; 1.25 (1.02-1.51)	51; 1.52 (1.13-1.99)	16; 1.33 (0.76-2.16)	20; 1.63 (1.00-2.52)	*P* = 0.319	*P* = 0.551
Todas las enfermedades cardíacas	882; 1.04 (0.97–1.11)	362; 1.15[a] (1.03-1.27)	111; 0.95 (0.78-1.14)	116; 0.98 (0.81-1.18)	*P* = 0.322	*P* = 0.196
Diabetes	80; 1.23 (0.97-1.52)	40; 1.39 (0.99-1.89)	16; 1.61 (0.92-2.61)	10; 1.09 (0.52-2.00)	*P* = 0.909	*P* = 0.693

[a]Días con 15 o más minutos por encima de 100 ppm de estireno.

© 2013 Lippincott Williams & Wilkins

cáncer de páncreas y de vejiga se produjeron entre los trabajadores expuestos a 60 meses o más.

También se examinaron la duración acumulada y la exposición media (datos no mostrados). No hay ninguna indicación de tendencias crecientes sostenidas por cualquiera de las causas del fallecimiento examinados para la duración acumulada. Existe un riesgo cada vez mayor a medida que se incrementa la exposición promedio para el cáncer de páncreas, con un SMR de 0.75, 0.83, 1.46 y 1.52 y para la diabetes con SMR de 1.26, 1.27, 1.32 y 1.53.

TRATAMIENTO

Nuestro estudio de una población con exposiciones diarias relativamente altas al estireno, frecuentes altas exposiciones máximas de estireno y poca o ninguna exposición a otros potenciales leucomogénicos, no se encontrar ninguna evidencia de aumento del riesgo de las exposiciones de estireno para el linfoma sin Hodgkin o cualquiera de los otros tipos de cáncer linfohematopoyéticos. Los niveles de estos tipos de cáncer están en o por debajo de los niveles esperados en casi todos los casos. La exposición al estireno se ha asociado con un mayor riesgo de leucemias y linfomas en algunos estudios previos pero no en otros. Por ejemplo, los estudios de los trabajadores en la industria del caucho de estireno-butadieno reportaron un aumento en el riesgo de algunos tipos de cáncer linfohematopoyéticos, incluyendo linfoma sin Hodgkin[28]. Sin embargo, los estudios más recientes de esta industria indican que cuando las exposiciones al butadieno y dimetilditiocarbamato (un catalizador utilizado para la producción del caucho sintético), se toman en cuenta, no hay riesgo demostrado de los cánceres linfohematopoyéticos, incluyendo el linfoma sin Hodgkin[33]. Debido al butadieno, estireno y las exposiciones al dimethyldithiocarbamate están tan altamente correlacionados en esta industria, que es difícil separar los efectos del estireno a partir de las otras dos exposiciones. El estudio[15] de toda la industria europea y los estudios[19] del Estado de Washington no encontraron un mayor riesgo general y sin tendencia a la exposición acumulada de todos los tipos de cáncer del tejido linfático o hematopoyético, leucemia o linfomas malignos[15,19]. Sin embargo, el estudio de toda la industria europea observaron tendencias significativas para el tiempo desde la primera exposición, para los cánceres de todos los tejidos linfáticos o tejido hematopoyético, leucemia y para una exposición media de todos los cánceres del tejido linfáticos o hematopoyético. Dadas las inconsistencias internas en estos hallazgos, los autores concluyeron que el exceso de riesgo de todos los cánceres del tejido linfáticos o hematopoyético seguía siendo un problema abierto[15]. Los resultados inconsistentes entre los estudios previos para estos tipos de cáncer, junto con los hallazgos persuasivamente negativos en este estudio, apoyan la noción que el riesgo de cánceres de tejido linfático y hematopoyético no se incrementan debido a la exposición al estireno.

Se observaron más casos de cáncer de pulmón de lo esperado. Sin embargo, no se hallo un incremento en el riesgo con el aumento acumulativo, máximo, duración o exposición media al estireno, y ningún aumento en el riesgo con el incremento de la latencia. En efecto, hubo una asociación inversa con la exposición acumulativa y la duración de la exposición al estireno, en comparación a los Estados Unidos. Otros estudios de las industrias de plásticos reforzados, la industria del caucho de estireno-butadieno, y la fabricación de estireno han informado la estimación relativa al riesgo para el cáncer de pulmón se acerca a los niveles esperados[2,6,11,17,19-21,34-36], el estudio de la industria[34] europea de plásticos reforzados europeos[34] encontró, tal como lo hacemos, que el mayor riesgo de cáncer de pulmón se produce en los grupos de exposición más bajos. Un hallazgo similar se reportó entre las mujeres en la industria del caucho de estireno-butadieno[35]. Nuestros resultados y los estudios no apoyan la atribución del exceso de riesgo de cáncer de pulmón a la exposición al estireno. Otras posibles explicaciones para el exceso de riesgo, indican una confusión por otra exposición profesional o tabaquismo. El examen a la potencial exposición al asbesto en nuestro estudio, mostró poca diferencia en el riesgo de cáncer de pulmón. Un estudio de un caso controlado previo de este grupo de trabajadores, el cual recopila datos sobre los hábitos de fumar, llegó a la conclusión que el tabaquismo es la causa del exceso de cáncer de pulmón[12]. En el presente estudio, el 83% del grupo de control informaron que nunca habían fumado en 1977, en comparación con el 33% de fumadores actuales o de vez en cuando en una encuesta nacional de 1978 a 1980[37], aunque estas dos encuestas no son directamente comparables, sí parecen indicar una mayor prevalencia del tabaquismo en los trabajadores de estireno.

Observamos más muertes de las esperadas en otras enfermedades relacionadas con el tabaquismo, tal como el cáncer de vejiga; cáncer de riñón; bronquitis, enfisemas y asma, y las enfermedades del corazón. La asociación inversa con la duración del empleo, indica que las muertes por exceso de cáncer de pulmón se producen sobre todo entre los trabajadores con el menor corto plazo. Visualizamos los excesos similares entre los trabajadores contratados a muy corto plazo para el cáncer de vejiga, bronquitis, enfisema y asma, y las enfermedades del corazón. Se efectuó un ajuste por la confusión de factores no medibles como el tabaquismo, asumiendo que la diferencia se aproxima a la relación de los índices de cáncer de pulmón para la bronquitis, enfisema y asma[38]. Este ajuste produce un SMR de 1.0 para el total de trabajadores de estireno y un SMR de 1.1, 1.0, 1.3 y 0.7 por medio del aumento de la categoría de exposición acumulativa para el estireno. Una reducción gradual en el tiempo de confusión del tabaquismo, en consecuencia, con una reducción general del consumo de tabaco con el tiempo en la población activa y la población en general, es la explicación más probable de la relación inversa de cáncer de pulmón con la exposición acumulativa al estireno. El aumento del riesgo de cáncer de pulmón en nuestro estudio, es más probable que esté relacionado con el tabaquismo.

No se ha visto un mayor riesgo de cáncer de páncreas de forma consistente entre los estudios[15,17,19,20,36,39]. En general, en nuestro estudio hubo menos decesos de lo esperado por cáncer de páncreas. En algunas pruebas se encontraron algunas ligeras relaciones con el nivel de exposición acumulada en el modelo proporcional del riesgo, aunque no hubo un evidente patrón de riesgo a través de las cuatro categorías de exposición, ya sea en los análisis externos o internos. Los resultados del modelo de riesgos proporcionales indican que el impacto en el mayor riesgo, si fuera válido, es relativamente pequeño. Es posible que el aumento de la proporción de riesgo en el análisis de riesgos proporcionales, sea un hallazgo casual de un modelo que no ajusta correctamente.

Un hallazgo inesperado fue la asociación de las exposiciones acumulativas y máximas al estireno con el cáncer de riñón. Sin embargo, otros estudios de los trabajadores expuestos al estireno, no han encontrado mayor riesgo al cancer de riñón[15,17,40] y el exceso del riesgo de

© 2013 Lippincott Williams & Wilkins

cánceres relacionados con el tabaquismo en nuestro estudio, indican que parte del exceso en este tipo de cáncer es probablemente a causa del tabaquismo. Este hallazgo es probable que se deba a la casualidad ya que el patrón de respuesta a la exposición es débil, sin observarse mayor riesgo en los demás estudios en los trabajadores de estireno, y existe la posibilidad de confusión con el tabaquismo.

El presente estudio tiene varios puntos fuertes para la evaluación de los efectos en la salud ocupacional. En primer lugar, el tamaño del estudio poblacional y el periodo de seguimiento ampliado, proporcionan la alimentación comparable a los dos estudios más completos de la industria del plástico reforzado. Esta alimentación permite la evaluación más precisa del riesgo de cánceres poco frecuentes y cánceres con largas latencias[15,16]. En segundo lugar, en comparación con la industria del caucho de estireno-butadieno y la fabricación de estireno, los habituales altos niveles promedio y máximo de exposición en plásticos reforzados, son más propensos a descubrir posibles efectos en la salud relacionados con el estireno. Las exposiciones diarias en la industria del plástico reforzado tienen un promedio de 30 a 50 ppm, con picos > 200 ppm. Las exposiciones en las industrias del caucho de butadieno-estireno y la fabricación de estireno promedio <10 ppm, con pocas exposiciones máximas[5]. En tercer lugar, los historiales laborales para cada trabajador, incluidos en el estudio, estaban disponibles y las estimaciones de la exposición se basan en una profunda evaluación del trabajo complementada con la supervisión al personal de estireno para cada una de las 30 plantas en estudio. Este enfoque reduce los posibles errores de clasificación de la exposición. Aunque otros estudios de la industria del plástico reforzado han evaluado la respuesta de la exposición[15,19], nuestro estudio examina tanto las exposiciones acumulativas y las máximas.

Entre las limitaciones de este estudio, está la dependencia con los datos de los certificados de defunción para la investigación de algunos tipos de cáncer, especialmente el cáncer de los tejidos linfáticos y hematopoyéticos, donde a veces se producen los errores de clasificación[41]. Adicionalmente, las estimaciones de la exposición son truncas en 1977, dejando el 27% del grupo de estudio con el historial de exposición incompleto. Esta información faltante de la exposición puede resultar en algunos casos una subestimación a la exposición. Sin embargo, debido a que la clasificación errónea afecta sólo a una pequeña parte de la población del estudio en un determinado momento de la exposición, por lo general, más baja de estireno, creemos que sea poco probable que afecte apreciablemente las principales conclusiones de nuestro estudio.

En conclusión, no encontramos un incremento general de mortalidad por cáncer de tejidos linfáticos y hematopoyéticos, o en cualquier subdiagnósticos incluyendo el linfoma sin Hodgkin, linfoma de Hodgkin, mieloma múltiple o leucemia en este grupo altamente expuesto de los trabajadores de estireno. Así mismo, no hay respuesta a la exposición asociada con la exposición acumulativa diaria o el número de exposiciones máximos. En general, la ausencia de un incremento del cáncer de páncreas, además de los inconsistentes resultados en las pruebas de tendencia, proporciona poca evidencia de una asociación causal. Los índices de cáncer de pulmón, aunque mayor de lo esperado, parecían no estar relacionado la exposición al estireno y es más probable que sea atribuible al tabaquismo. En este amplio estudio con una exposición relativamente alta al estireno, no encontramos ninguna evidencia convincente que la exposición al estireno incrementa el riesgo de cáncer al tejido linfático y hematopoyético, al páncreas o pulmón.

REFERENCIAS

1. NIOSH. *National Occupational Exposure Survey (1981-1983)*. Cincinnati, OH: national institute for Occupational Safety and Health; 1993.
2. Bond GG, Bodner KM, Olsen GW, Cook RR. La mortalidad entre los trabajadores que participan en el desarrollo o fabricación de productos basados en el estireno- una actualización. *Scand J Work Environ Health*. 1992;18:145–154.
3. Coggon D. Epidemiological Studies of styrene-exposed populations. *Crit Rev Toxicol*. 1994;24(suppl):S107–S115.
4. Boffetta P, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel JS. Epidemiologic studies of styrene and cancer: a review of the literature. *J Occup Environ Med*. 2009;51:1275-1287.
5. IARC. *Some Traditional Herbal Medicines, Some Mycotoxins, Naphthalene, and Styrene*. Vol. 82. Lyon, France: IARC Press; 2002.
6. Nicholson WJ, Selikoff IJ, Seidman H. Mortality experience of styrene-polystyrene polymerization workers. Initial findings. *Scand J Work Environ Health*. 1978;4(suppl 2):247–252.
7. Meinhardt TJ, Lemen RA, Crandall MS, Young RJ. Environmental epidemiologic investigation of the styrene-butadiene rubber industry. Mortality patterns with discussion of the hematopoietic and lymphatic malignancies. *Scand J Work Environ Health*. 1982;8:250-259.
8. Matanoski GM, Schwartz L. Mortality of workers in styrene-butadiene polymer production. *J Occup Med*. 1987;29:675–680.
9. Matanoski GM, Santos-Burgoa C, Schwartz L. Mortality of a cohort of workers in the styrene-butadiene polymer manufacturing industry (1943–1982). *Environ Health Perspect*. 1990;86:107-117.
10. Santos-Burgoa C, Matanoski GM, Zeger S, Schwartz L. Lymphohematopoietic cancer in styrene-butadiene polymerization workers. *Am J Epidemiol*. 1992;136:843-854.
11. Delzell E, Sathiakumar N, Graff J, Macaluso M, Maldonado G, Matthews R. An updated study of mortality among North American synthetic rubber industry workers. *Res Rep Health Eff Inst*. 2006:1–63; discussion 65–74.
12. Wong O. A cohort mortality study and a case-control study of workers potentially exposed to styrene in the reinforced plastics and composites industry. *Br J Ind Med*. 1990;47:753-762.
13. Wong O, Trent LS, Whorton MD. An updated cohort mortality study of workers exposed to styrene in the reinforced plastics and composites industry. *Occup Environ Med*. 1994;51:386-396.
14. Coggon D, Osmond C, Pannett B, Simmonds S, Winter PD, Acheson ED. Mortality of workers exposed to styrene in the manufacture of glass-reinforced plastics. *Scand J Work Environ Health*. 1987;13:94-99.
15. Kogevinas M, Ferro G, Andersen A, et al. Cancer mortality in a historical cohort study of workers exposed to styrene. *Scand J Work Environ Health*. 1994;20:251-261.
16. Kolstad HA, Lynge E, Olsen J, Breum N. Incidence of lymphohematopoietic malignancies among styrene-exposed workers of the reinforced plastics industry. *Scand J Work Environ Health*. 1994;20:272-278.
17. Kolstad HA, Juel K, Olsen J, Lynge E. Exposure to styrene and chronic health effects: mortality and incidence of solid cancers in the Danish reinforced plastics industry. *Occup Environ Med*. 1995;52:320-327.
18. Okun AH, Beaumont JJ, Meinhardt TJ, Crandall MS. Mortality patterns among styrene-exposed boatbuilders. *Am J Ind Med*. 1985;8:193-205.
19. Ruder AM, Ward EM, Dong M, Okun AH, Davis-King K. Mortality patterns among workers exposed to styrene in the reinforced plastic boat-building industry: an update. *Am J Ind Med*. 2004;45:165-176.
20. Frentzel-Beyme R, Thiess AM, Wieland R. Survey of mortality among employees engaged in the manufacture of styrene and polystyrene at the BASF Ludwigshafen works. *Scand J Work Environ Health*. 1978;4(suppl 2):231-239.
21. Hodgson JT, Jones RD. Mortality of styrene production, polymerization and processing workers at a site in northwest England. *Scand J Work Environ Health*. 1985;11:347-352.
22. Ott MG, Kolesar RC, Scharnweber HC, Schneider EJ, Venable JR. A mortality survey of employees engaged in the development or manufacture of styrene-based products. *J Occup Med*. 1980;22:445-460.
23. Tossavainen A. Styrene use and occupational exposure in the plastics industry. *Scand J Work Environ Health*. 1978;4(suppl 2):7-13.
24. Miller RR, Newhook R, Poole A. Styrene production, use, and human exposure. *Crit Rev Toxicol*. 1994;24(suppl):S1–S10.
25. Van Rooij JG, Kasper A, Triebig G, Werner P, Jongeneelen FJ, Kromhout H. Trends in occupational exposure to styrene in the European glass fibre- reinforced plastics industry. *Ann Occup Hyg*. 2008;52:337-349.

© 2013 Lippincott Williams & Wilkins

26. AD Little Inc. *Industrial Hygiene Evaluation of Retrospective Mortality Study Plants.* Washington, DC; 1981.
27. Checkoway H, Rice CH. Time-weighted averages, peaks, and other indices of exposure in occupational epidemiology. *Am J Ind Med*. 1992;21:25–33.
28. Matanoski G, Elliott E, Tao X, Francis M, Correa-Villasenor A, Santos-Burgoa C. Lymphohematopoietic cancers and butadiene and styrene exposure in synthetic rubber manufacture. *Ann N Y Acad Sci*. 1997;837:157-169.
29. Doll R, Peto R. *The Causes of Cancer: Quantitative Estimates of Avoidable Risk of Cancer in the United States Today*. New York: Oxford University Press; 1981.
30. Marsh GM, Youk AO, Stone RA, Sefcik S, Alcorn C. OCMAP-PLUS: a program for the comprehensive analysis of occupational cohort data. *J Occup Environ Med*. 1998;40:351-362.
31. Breslow NE, Day NE. *Statistical Methods in Cancer Research: Volume II—The Design and Analysis of Cohort Studies*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1987.
32. Cox DR. Regression models and life-tables. *J R Statis Soc*. 1972;34:187– 220.
33. Graff JJ, Sathiakumar N, Macaluso M, Maldonado G, Matthews R, Delzell E. Chemical exposures in the synthetic rubber industry and lympho- hematopoietic cancer mortality. *J Occup Environ Med*. 2005;47:916-932.
34. Kogevinas M, Boffetta P, Vainio H. Determining the hazards of work place chemicals. *Epidemiology*. 1993;4:561-562.
35. Sathiakumar N, Brill I, Delzell E. 1,3-butadiene, styrene and lung cancer among synthetic rubber industry workers. *J Occup Environ Med*. 2009;51:1326-1332.
36. Anttila A, Pukkala E, Riala R, Sallmén M, Hemminki K. Cancer incidence among Finnish workers exposed to aromatic hydrocarbons. *Int Arch Occup Environ Health*. 1998;71:187-193.
37. Nelson DE, Emont SL, Brackbill RM, Cameron LL, Peddicord J, Fiore MC. Cigarette smoking prevalence by occupation in the United States. A comparison between 1978 to 1980 and 1987 to 1990. *J Occup Med*. 1994;36:516-525.
38. Richardson DB. Occupational exposures and lung cancer: adjustment for unmeasured confounding by smoking. *Epidemiology*. 2010;21:181-186.
39. Sathiakumar N, Delzell E, Hovinga M, et al. Mortality from cancer and other causes of death among synthetic rubber workers. *Occup Environ Med*. 1998;55:230-235.
40. Delzell E, Sathiakumar N, Hovinga M, et al. A follow-up study of synthetic rubber workers. *Toxicology*. 1996;113:182-189.
41. Percy Cl, Miller BA, Gloeckler Ries LA. Effect of changes in cancer classification and the accuracy of cancer death certificates on trends in cancer mortality. *Ann N Y Acad Sci*. 1990;609:87–97; discussion 97.

© 2013 Lippincott Williams & Wilkins