

**INDAGINE EPIDEMIOLOGICA
PRESSO
LA POPOLAZIONE RESIDENTE A
FALCONARA MARITTIMA
E COMUNI LIMITROFI**

RAPPORTO AGGIUNTIVO

Seconda Versione

29 settembre 2011

A cura di:

Dott. Andrea Micheli

Dott.ssa Elisabetta Meneghini

Sig. Alberto Turco

Dott.ssa Francesca Di Salvo

Dott. Paolo Baili

Dott. Mauro Mariottini (ARPAM)

Direzione

Dott. Andrea Micheli



FONDAZIONE IRCCS
ISTITUTO NAZIONALE
DEI TUMORI

Sistema Sanitario



Regione
Lombardia

SC Studi Descrittivi e Programmazione Sanitaria
Fondazione IRCCS “Istituto Nazionale dei Tumori”
Via Venezian, 1
20133, Milano
Italia
Tel. +39 02 2390 2867, Fax +39 02 2390 3528
e_mail: andrea.micheli@istitutotumori.mi.it

INDICE DEL PRESENTE RAPPORTO

0.RA PREMESSA	2
1.RA. INTRODUZIONE	4
<u>2.RA SOGGETTI E METODI.....</u>	10
2.1.RA INDIVIDUAZIONE DEI CASI (ATTIVITÀ SVOLTA DA ARPAM).....	10
2.2.RA POPOLAZIONI E APPAIAMENTI TRA CASI E CONTROLLI	11
2.3.RA ACQUISIZIONE INFORMAZIONI - LINEA A E LINEA B	11
2.3.1.RA ACQUISIZIONE DELLA STORIA ABITATIVA. LE INTERVISTE - LINEA A	11
2.3.2.RA ACQUISIZIONE DELLA STORIA RESIDENZIALE - LINEA B	12
2.4.RA ADESIONE E SOGGETTI IN ANALISI	12
2.5.RA MISURAZIONE DELL'ESPOSIZIONE ABITATIVA INDIVIDUALE (ATTIVITÀ SVOLTA DA ARPAM)	13
2.6.RA INFORMAZIONI SU CONFONDENTI ACQUISITE NON DA QUESTIONARIO – LINEA A (ATTIVITÀ SVOLTA DA ARPAM)	14
2.7.RA ANALISI STATISTICA (ATTIVITÀ SVOLTA DA INT).....	14
2.8.RA POTENZA DELLO STUDIO IN DIVERSE ANALISI.....	18
2.9.RA LA SIGNIFICATIVITÀ STATISTICA	19
<u>3.RA NOSOLOGIA DELLA CASISTICA IN STUDIO E NOTE SULLE PATOLOGIE IN ANALISI</u>	21
4.RA RISULTATI.....	24
4.1.RA RISULTATI: LA LINEA B	24
4.2.RA RISULTATI: LA LINEA A.....	34
4.3.RA RISULTATI: LA LINEA B NEI SOGGETTI DELLA LINEA A	50
<u>5.RA SINTESI E CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE – RAPPORTO AGGIUNTIVO SECONDA VERSIONE.....</u>	57
REFERENZE	63

0.RA PREMESSA

Il presente **RAPPORTO AGGIUNTIVO - Seconda Versione** (da qui, anche solo Rapporto) relativo all'Indagine Epidemiologica condotta presso la popolazione residente a Falconara Marittima e Comuni Limitrofi (da qui, Indagine), acquisite ulteriori informazioni, **mostra gli esiti delle nuove analisi a completamento di quelle presentate nel rapporto titolato "RAPPORTO FINALE" del 29 gennaio 2009 (Annesso A), al quale più volte di seguito si rimanda; Annessi e Allegati sono da considerarsi parti integranti del presente Rapporto.**

Il Rapporto descrive le attività e gli esiti al termine di una Fase Aggiuntiva, seguente alla Fase Principale dell'Indagine; la presente Seconda Versione del Rapporto, oltre all'*Introduzione*, include un capitolo su *Soggetti e Metodi*, un capitolo su *Nosologia della casistica in studio e note sulle patologie in analisi*, un capitolo sui *Risultati* e un capitolo con *Sintesi e considerazioni conclusive*. La presente Seconda Versione ingloba e arricchisce la Prima Versione del Rapporto datata 29 giugno 2011: i lettori possono fare riferimento esclusivamente al presente testo dove tutti gli elementi già forniti nella Prima Versione sono rivisitati e ripresentati in connessione con i nuovi risultati acquisiti.

Più specificatamente, nella presente Seconda Versione sono riportate le informazioni raggiunte al termine dello studio della linea A - già presentate nella Prima Versione - e dello studio della linea B, come indicati in Allegato 1 dove viene presentato il programma della Fase Aggiuntiva dell'Indagine, e presenta:

- i) nel capitolo Risultati,
 - linea B: le analisi su nuovi dati relativi alle persone residenti nell'area in studio (per la definizione dell'area in studio si veda il paragrafo 1.2 in Annesso A),
 - linea A: le analisi sui dati aggiornati rispetto a quelli presentati in Annesso A, relativi alle persone abitanti nell'area in studio, già mostrati nella Prima Versione,
 - Linea B nei soggetti della linea A: le analisi sui soggetti partecipanti alla linea A utilizzando l'informazione sulle residenze (approccio della linea B);
- ii) nel capitolo *Sintesi e considerazioni conclusive*, le valutazioni sui risultati raggiunti dall'Indagine, dopo aver acquisito l'adesione del Tavolo Tecnico; come indicato dal protocollo d'Indagine in Annesso A, infatti, la stesura finale del Rapporto ha seguito la presentazione dei risultati preliminari al Tavolo Tecnico, costituito dalla Regione Marche (punto 2 DGR n. 977 del 11.09.2006) per il coinvolgimento della popolazione interessata, nello spirito delle procedure di consenso informato e partecipazione attiva dei cittadini.

Come sopra indicato, il presente Rapporto comprende anche:

- l'Annesso A: includente il Rapporto Finale del 29 gennaio 2009, con tra l'altro l'Annesso 1 (Protocollo relativo all'indagine epidemiologica presso la popolazione

residente a Falconara Marittima e comuni limitrofi) sulla distribuzione dei compiti e delle responsabilità tra i diversi attori coinvolti nell'Indagine;

- l'Annesso S Seconda Versione: relativo a notazioni di tipo metodologico e statistico, e ad approfondimenti dei risultati mostrati nel presente Rapporto (l'Annesso S Seconda Versione aggiorna sia l'Annesso 4 predisposto per la Fase Principale, sia l'Annesso S presentato con la Prima Versione);
- l'Allegato 1: relativo alla lettera di incarico a INT da parte dell'ARPAM.

1.RA. INTRODUZIONE

Nel presente Rapporto Aggiuntivo II Versione (RA) si ripropongono notazioni già presenti in Annesso A, con le modifiche rese necessarie dalle innovazioni occorse durante la Fase Aggiuntiva; di volta in volta, si rinvierà all'Annesso A, quando quel testo può utilmente essere adottato anche per quanto concerne il presente Rapporto.

L'azienda API è una raffineria (da qui, anche Raffineria) di prodotti petroliferi sita dal 1950 nel comune di Falconara Marittima (da qui, anche solo Falconara) in provincia di Ancona che per la natura della produzione svolta determina esposizione ambientale a sostanze irritanti, tossiche, nocive e indicate a potere cancerogeno. Falconara è oggetto di monitoraggio per la valutazione dei rischi atmosferici connessi alla presenza della Raffineria.

Il rischio in popolazione legato alla presenza della Raffineria è riferibile alla possibile esposizione ambientale di tipo acuto e cronico a benzolo e altri poli-idrocarburi aromatici: sostanze di riconosciuta azione oncologica.

Nel luglio 2003 venne stipulata tra Istituto Nazionale dei Tumori di Milano - ora denominato Fondazione IRCCS "Istituto Nazionale dei Tumori" (INT) - e l'Agenzia Regionale Sanitaria (ARS) della regione Marche una convenzione per uno "Studio di fattibilità per un'indagine epidemiologica presso la Raffineria API di Falconara" (da qui, Studio di fattibilità). Nel marzo 2004, lo Studio di fattibilità giunse alla conclusione che nelle condizioni analizzate un'indagine epidemiologica fosse fattibile [Baili 2007].

A seguito dello "Studio di fattibilità", la regione Marche, approvati i risultati raggiunti (delibera n° 218 del 15 giugno 2004), promosse l'effettuazione di un'indagine epidemiologica presso la popolazione residente nei dintorni della raffineria API. L'Indagine venne affidata al Servizio di Epidemiologia Ambientale del Dipartimento di Ancona dell'Agenzia Regionale Protezione Ambientale Marche (ARPAM); la direzione scientifica venne affidata alla struttura complessa (da qui, unità) di Studi Descrittivi e Programmazione Sanitaria della Fondazione IRCCS "Istituto Nazionale dei Tumori" (direzione scientifica: dott. Andrea Micheli).

Obiettivo principale dell'Indagine fu la valutazione su base di popolazione del rischio di aumentato decesso per tumore del sistema emolinfopoietico in funzione della distanza abitativa dalla Raffineria.

Nel protocollo dell'Indagine (Annesso A, pag 5) vennero definite:

- a) *l'area di studio*: comuni di Falconara Marittima, Montemarciano e Chiaravalle,
- b) *il periodo in studio*: dal 1/1/1994 al 31/12/2003 e
- c) *il disegno epidemiologico*: studio di mortalità attuato con la tecnica casi-controlli su base di popolazione.

Si noti che nel presente Rapporto si denomina con "domicilio" il sito abitato (o i siti) dai soggetti partecipanti allo studio nel corso della loro vita: di seguito sono presentati i risultati di due analisi, quella relativa alla storia abitativa nella quale la sequenza dei domicili venne acquisita tramite somministrazione di questionario ai parenti dei soggetti coinvolti e quella relativa alla storia residenziale nella quale la sequenza dei domicili venne acquisita tramite informazioni fornite dalle

Anagrafi Comunali (si veda di seguito la discussione in merito alla qualità della raccolta informativa tramite le due diverse procedure).

Per la stima dell'esposizione individuale ambientale agli inquinanti, l'Indagine fece riferimento all'indicatore "esposizione domiciliare (cioè, residenziale o abitativa) cumulata": si tratta di un valido indicatore a punteggio che include informazioni per la definizione della pregressa storia individuale domiciliare delle persone coinvolte nello studio – inverso della distanza dei domicili dalla Raffineria, quale proxy di 'prossimità', e tempo di permanenza ad ogni distanza. Si consideri, inoltre, che includendo informazioni sia sulle distanze che sui tempi – durata -, l'indicatore "esposizione domiciliare cumulata" è senz'altro un buon stimatore – una buona proxy - dell'ignoto "indicatore individuale di esposizione ambientale" (quello che, se disponibile, avrebbe registrato giorno per giorno il grado di esposizione delle persone coinvolte nello studio); tra gli indicatori più frequentemente utilizzati in letteratura per studi relativi al rischio residenziale o abitativo vi sono l'indicatore *ultimo domicilio* (cioè *ultima residenza o abitazione*) - last residence, si tratta del domicilio abitato nel periodo di tempo più recente rispetto alla data indice, si veda più avanti la definizione di data indice, e l'indicatore *domicilio principale* (cioè *residenza o abitazione principale*) - main residence, si tratta del domicilio abitato per il periodo di tempo più lungo nel corso del periodo di vita studiato, entrambi relativi solo alla informazione distanza del domicilio dalla sorgente di rischio (nel nostro caso dalla Raffineria) e non alla durata, cioè del tempo di permanenza in tali domicili, ed entrambi non includenti informazioni sull'intera storia domiciliare, quindi, teoricamente, decisamente meno accurati dell'indicatore "esposizione residenziale o abitativa cumulata". Per i soggetti che hanno sempre abitato nell'area in studio è stato introdotto un nuovo indicatore, l'indicatore "esposizione domiciliare media", ovvero il domicilio teorico, sito ad una distanza dalla sorgente di rischio corrispondente alla media pesata delle distanze dei diversi domicili nel corso del tempo di vita in studio, con pesi dati dai tempi di permanenza in quei domicili. L'indicatore *esposizione domiciliare media*, definibile solo per i soggetti che nel periodo di osservazione hanno sempre abitato o risieduto nell'area in studio, essendo espresso in distanza dalla sorgente di esposizione (es: in km) è più comprensibile rispetto al punteggio cumulato e includendo informazioni anche sui tempi di permanenza nei domicili, è presumibilmente più accurato degli indicatori *ultimo domicilio* e *domicilio principale*.

Nel presente Rapporto si è primariamente fatto riferimento all'indicatore "esposizione domiciliare cumulata" ma, allo scopo di evitare che gli esiti dello studio fossero dipendenti dall'indicatore utilizzato, si è anche proceduto ad eseguire analisi con i diversi indicatori citati, riportandone poi i risultati nell'Annesso S Seconda Versione; di seguito i risultati vengono richiamati nei capitoli Risultati e nelle conclusioni.

Si consideri, infine, che le persone generalmente non hanno vissuto il periodo in studio della loro vita esattamente a quella distanza tra domicilio e Raffineria o a quelle distanze (e per quei periodi) considerate dai diversi indicatori: ogni indicatore, anche il più accurato è gravato da un certo livello di inesattezza rispetto al reale livello di esposizione ambientale stimato mediante il domicilio o i domicili. Tali indicatori saranno meno affetti da problemi di errori di classificazione (miss-classificazione) per i soggetti per i quali si può presumere che data la loro condizione occupazionale, di vita o per età, per più tempo, entro il periodo in studio, sono state effettivamente presenti nei diversi domicili considerati.

L'Indagine incluse le seguenti fasi:

- 1) individuazione della lista dei *cas*, cioè delle persone decedute per tumore del sistema emolinfopoiatico, residenti nell'*area di studio*, nel *periodo di studio* (Annesso A);
- 2) ricostruzione giorno per giorno nel corso del *periodo di studio* delle popolazioni residenti nell'*area di studio*;
- 3) estrazione per ogni *cas* di due *controlli* dagli elenchi delle popolazione residenti. I *controlli* vennero estratti con metodo casuale dalla popolazione residente nell'*area di studio* avendo come *riferimento* il giorno, mese e anno di decesso del *cas* (da qui, anche *data di riferimento* o *data indice*). L'estrazione casuale venne condotta entro strati d'appaiamento definiti da genere (es.: un *cas* maschio è stato appaiato a *controlli* maschi) ed età (ogni *controllo* è stato estratto dallo strato dei residenti con età pari a +/- 2.5 anni rispetto alla *data di riferimento* del *cas*). Si noti che la procedura adottata ha permesso che *cas* e *controlli* fossero così appaiati anche per *periodo* (cioè a dire per anno di calendario);
- 4) per i soggetti inclusi nella linea A di studio, effettuazione di interviste a familiari dei *cas* e dei *controlli* (da qui, anche *cas* e *controlli* insieme: soggetti in studio), attraverso un questionario finalizzato a ricostruire la storia domiciliare dei soggetti in studio e a verificare l'esistenza di eventuali fattori di confondimento ai quali essi fossero stati esposti (i fattori di confondimento sono fattori di rischio associati alle patologie in studio che possono spiegare completamente o parzialmente l'eccesso di morte per i soggetti esposti);
- 5) calcolo del centroide dell'area dove è sita la Raffineria e misurazione, mediante georeferenziazione, della distanza dei domicili dei soggetti in studio da quel centroide;
- 6) analisi dei dati raccolti.

Più precisamente, l'Indagine fu disegnata quindi per saggiare l'ipotesi che i soggetti che per più tempo avevano vissuto in prossimità della Raffineria presentavano un maggior rischio di decesso per tumori ematolinfopoiatici rispetto a coloro che avevano vissuto più lontano, anche tenendo in considerazione altri fattori che potessero spiegare quel maggior rischio.

L'Indagine Principale terminata con il rapporto datato 29 gennaio 2009, evidenziò, come nel periodo studiato, si fosse verificato un rischio importante di morte, statisticamente significativo, nel gruppo di soggetti (uomini e donne) che avendo svolto per più di 10 anni occupazioni connesse alla permanenza nel domicilio (casalinghe, pensionati, non occupati), avevano verosimilmente vissuto più degli altri in prossimità della Raffineria. D'altra parte, in considerazione della non ampia frazione di persone che avevano acconsentito ad essere intervistati (complessivamente circa il 50% di quelli inizialmente individuati), l'Indagine Principale (da qui, anche Fase Principale) concluse che gli esiti raggiunti non potevano essere considerati esaustivi perché la mancata adesione, differenziata tra *cas* e *controlli* esposti, poteva aver determinato una sovra-stima del rischio di morte.

Accolti gli esiti dell'Indagine Principale, la Regione con delibera DG 123 del 27/4/2010, affidò nuovamente a ARPAM in collaborazione con INT, la conduzione di un studio aggiuntivo mirante ad

ampliare la numerosità dei partecipanti allo studio e a saggiare se una eventuale estensione informativa andava a modificare i risultati precedentemente raggiunti.

Lo studio Aggiuntivo (da qui, anche Indagine o Fase Aggiuntiva) si componeva di due linee di investigazione (si veda Allegato 1):

- linea A: studio della storia abitativa mediante questionario con il richiamo dei soggetti (*casi* o *controlli*), non raggiunti o non rispondenti all'invito a sottoporsi alla somministrazione dell'intervista. In accordo a procedure usuali in questi studi, vennero campionati in modo random nuovi *controlli*, in sostituzione di *controlli* non reperiti o non rispondenti. La linea A ha considerato la storia abitativa dei soggetti coinvolti;
- linea B: studio della storia residenziale individuale dei soggetti partecipanti attraverso la raccolta informativa acquisibile dalle Anagrafi dei Comuni inclusi nello studio. Un approccio questo che certamente permette di raggiungere un più alto numero di soggetti, ma che non è in grado di fornire informazioni sui fattori di confondimento relativi alla storia individuale, come è stato possibile per i soggetti intervistati (quelli della linea A). Si noti che la residenza non sempre coincide con l'abitazione e che entrambe possono essere inaccurate rispetto al vero domicilio. In generale, si può presumere che l'approccio della linea B, rispetto a quello della linea A, disponga di una potenza statistica maggiore e sia meno soggetto a fluttuazione di tipo statistico ma fornendo informazioni sul *domicilio legale*, potrebbe essere meno accurato nella stima dell'esposizione per quanto concerne la locazione dei domicilia, ma potrebbe forse essere più accurato per quanto concerne i tempi di permanenza nei diversi domicilia. La linea B ha considerato la storia residenziale dei soggetti in studio.

Si noti che il protocollo della Fase Aggiuntiva (Allegato 1) prevedeva di acquisire ulteriori informazioni per i soli soggetti non rispondenti *residenti con continuità* nell'area in studio; nel corso dello studio, allo scopo di ulteriormente rafforzare l'investigazione, si procedeva invece, in modo estensivo rispetto al mandato, ad acquisire ulteriori informazioni su tutti i soggetti in studio non ancora raggiunti dall'Indagine; ciò sia relativamente allo studio per la linea A che per la linea B.

L'Indagine venne disegnata, come sopra riferito, per investigare se esisteva una relazione tra esposizione residenziale alla Raffineria e tumori emolinfopoietici, ma anche se esistevano altri fattori (confondenti) che, essendo ipotizzati essere associati alle malattie in studio, potevano spiegare gli eventuali eccessi di morte per quelle malattie: ipotesi quest'ultima che come sopra commentato, poteva essere saggiata solo attraverso lo studio della linea A; i risultati della linea A vanno quindi acquisiti come quelli più adeguati ad interpretare gli esiti dell'Indagine.

Si consideri d'altra parte che l'esposizione ad un fattore di rischio – nella presente Indagine, il fattore di rischio indagato è l'esposizione ambientale alla Raffineria – è associata direttamente all'incidenza della malattia (l'occorrenza di nuovi malati), e solo indirettamente alla mortalità (l'occorrenza di decessi per la malattia). L'incidenza infatti è un indicatore diretto della presenza del fattore di rischio, mentre la mortalità lo è indirettamente, in quanto dipendente sia dall'incidenza che dalla

probabilità di sopravvivenza alla malattia in studio. Nel caso delle leucemie o dell'insieme delle malattie oncologiche del sistema emolinfopoietico, qui considerate, dagli anni '90, con la diffusione di terapie efficaci in particolare per il trattamento della leucemia infantile, l'incidenza è da considerarsi il miglior parametro epidemiologico per la valutazione della presenza di associati fattori di rischio. Purtroppo studi di incidenza sono possibili solo in aree coperte da Registri Tumore di Popolazione (RTP) e l'area in studio non è coperta da attività di registrazione; quindi l'Indagine venne disegnata per investigare l'associazione tra decessi per leucemia o in generale tumori ematolinfopoietici e esposizione ambientale, con ciò comunque determinando una sottostima degli effetti nell'occorrenza di queste patologie in relazione all'esposizione ambientale alla Raffineria.

Di seguito successivamente al capitolo *Soggetti e metodi*, vengono presentati nel capitolo *Risultati* gli esiti delle analisi condotte attraverso i due approcci: linea A e linea B. Si noti che per motivi di presentazione, dapprima verranno presentati in un paragrafo gli esiti delle analisi condotte per linea B (relativi alla storia residenziale), poi in un secondo paragrafo quelli della linea A (relativi alla storia abitativa); di seguito infine si confronteranno anche gli esiti ottenuti dai due approcci: attraverso il link dei codici si è infatti proceduto ad associare le informazioni residenziali all'elenco dei soggetti presenti nello studio della linea A e a confrontare i risultati dei due approcci. Per quanto concerne la linea B, in considerazione della più ampia informazione disponibile, si è anche proceduto ad analisi per genere, e per classi d'età; le analisi della linea A sono arricchite dalle informazioni e dagli studi sui confondenti. L'Indagine si è concentrata sui soggetti che plausibilmente più hanno vissuto nei relativi domicili (abitazioni o residenze) - pensionati, casalinghe, non occupati - come suggerito dagli esiti delle analisi nella Fase Principale (Annesso 1).

2.RA Soggetti e metodi

2.1.RA INDIVIDUAZIONE DEI CASI (ATTIVITÀ SVOLTA DA ARPAM)

Per la descrizione analitica delle modalità operative di individuazione dei casi di decesso per patologie oncologiche del sistema emolinfopoietico, si rinvia al paragrafo 1.3 dell'Annesso A.

L'attività di recupero informazioni portò ad individuare 177 casi: 97 residenti a Falconara Marittima, 27 a Montemarciano e 53 a Chiaravalle; la Tabella 1 presenta la frequenza dei casi per sesso disaggregati per (a) anno di calendario, (b) età e (c) patologia. In Tabella 1 si osserva come, in termini assoluti, la frequenza dei casi di decesso per sesso era praticamente identica tra uomini e donne; essa non presentava contrazione dei valori nella sequenza temporale, almeno nel periodo studiato (1994-2003), mentre tendeva a mostrarsi con valori più alti nei gruppi d'età più avanzata. Per quanto concerne i dati di distribuzione nelle diverse patologie appartenenti ai tumori del sistema emolinfopoietico qui si segnalano le più alte frequenze di leucemie e linfomi non Hodgkin (si rinvia per gli approfondimenti sul tema della casistica al successivo capitolo 3.RA del presente Rapporto).

Tabella 1. Frequenza dei casi di decesso per sesso (a) anno di calendario, (b) età, e (c) patologia

(a) anno di calendario	Uomini	Donne	Totale
1994 – 1995	11	13	24
1996 - 1997	17	21	38
1998 – 1999	20	16	36
2000 – 2001	17	18	35
2002 – 2003	24	20	44
Totale	89	88	177

(b) Età, anni	Uomini	Donne	Totale
<20	1	1	2
20 – 59	16	5	21
60 – 74	31	26	57
≥75	41	56	97
Totale	89	88	177

c) Patologia	Uomini	Donne	Totale
Leucemie	43	36	79
Linfomi non Hodgkin	28	28	56
Linfoma di Hodgkin	2	1	3
Mielomi	16	23	39
Totale	89	88	177

2.2.RA POPOLAZIONI E APPAIAMENTI TRA CASI E CONTROLLI

Per quanto concerne la descrizione della fase di acquisizione delle liste anagrafiche, la ricostruzione della storia abitativa nell'*area di studio* e per il *periodo di studio* e le procedure di appaiamento tra *caso* e i rispettivi *controlli* si rinvia al paragrafo 1.4 dell'Annesso A.

Qui si sottolinea l'alta qualità delle procedure condotte per l'Indagine che hanno permesso di disporre di informazioni sulla popolazione dei residenti in studio giorno per giorno (popolazione in studio definita come quella derivante dalla somma delle popolazioni dei tre comuni inclusi nell'area in studio): per ogni *caso* quindi vennero estratti tra i residenti della popolazione in studio, con metodo casuale, 2 controlli in vita al giorno della data di *riferimento* del decesso del *caso* e aventi stesso sesso ed età +/- 2.5 anni alla data di riferimento del caso appaiato.

2.3.RA ACQUISIZIONE INFORMAZIONI - LINEA A E LINEA B

Per quanto concerne lo studio della linea A si veda nodi seguito i paragrafi 2.3.1.RA, 2.3.1.1.RA, e 2.3.1.2.RA; mentre per lo studio della linea B si veda il paragrafo 2.3.2.RA.

2.3.1.RA ACQUISIZIONE DELLA STORIA ABITATIVA. LE INTERVISTE - LINEA A

Nell'ambito dello studio della linea A, l'Indagine ha previsto la somministrazione di un questionario ai parenti dei soggetti in studio (*casì* e *controlli*) per registrare oltre alla storia abitativa, la storia occupazionale, le eventuali patologie pregresse e familiari e l'eventuale esposizione a fattori di confondimento dei soggetti in studio; come detto sopra, i fattori di confondimento sono quei fattori sospettati di essere coinvolti nell'eziologia delle patologie d'interesse e che possono alterare i risultati nello studio della associazione tra esposizione residenziale e quelle patologie.

2.3.1.1.RA INDIVIDUAZIONE DEI PARENTI E CONTATTO CON GLI INTERVISTATI - LINEA A

(ATTIVITÀ SVOLTA DA ARPAM)

Per quanto attiene la descrizione dettagliata delle attività per l'individuazione dei parenti dei soggetti in studio, fase connessa alla linea A di studio, si rinvia ai paragrafi 1.5.1 e 1.5.2 in Annesso A. Oltre a tali modalità, nella Fase Aggiuntiva si è provveduto a interpellare il Distretto Sanitario per chiedere la collaborazione dei medici di Medicina Generale nel contattare i familiari dei soggetti in studio non raggiunti nella Fase Principale.

2.3.1.2.RA SOMMINISTRAZIONE DEL QUESTIONARIO - LINEA A

(ATTIVITÀ SVOLTA DA ARPAM)

Per quanto attiene le modalità di somministrazione del questionario, anch'essa associate allo studio della linea A, si rinvia per la descrizione dettagliata al paragrafo 1.5.3 in Annesso A. Come nella Fase Principale, anche nella Fase Aggiuntiva le interviste sono state effettuate da intervistatori preventivamente formati; alcuni di loro già precedentemente impiegati nella Fase Principale. Come

già nella Fase Principale, inoltre, le interviste si sono svolte – de visu - presso il domicilio dei familiari dei soggetti in studio o nelle sedi alternative concordate; solo 6 interviste, per l'indisponibilità dell'intervistato ad essere raggiunto presso il domicilio o in altra sede, sono state effettuate per via telefonica. Gli intervistatori non erano a conoscenza dello status di caso o controlli dei soggetti oggetto dell'intervista.

2.3.2.RA ACQUISIZIONE DELLA STORIA RESIDENZIALE - LINEA B

(ATTIVITÀ SVOLTA DA ARPAM)

I dati relativi alla storia residenziale dei soggetti in studio sono stati acquisiti dalle Anagrafi dei Comuni inclusi nell'area in studio. Alle Anagrafi Comunali è stata consegnata la lista nominativa dei soggetti in studio residenti chiedendo loro di fornire la loro storia residenziale per il periodo di vita antecedente la data indice individuale incluso nella finestra temporale (cfr Annesso S Seconda Versione). La procedura si è svolta seguendo le usuali procedure per l'utilizzo di dati sensibili praticate dai Registri Tumori di popolazione. Acquisite le storie residenziali si è proceduto alla ricomposizione dei file, alla eliminazione dei dati nominativi e all'invio del file unico all'unità di analisi presso INT: ogni soggetto era identificato esclusivamente con un codice di studio. L'unità di analisi presso INT ha quindi provveduto alla valutazione della congruità dei dati: per ogni soggetto è stata verificata la coerenza tra le date del periodo individuale di esposizione e quelle dei periodi di residenza forniti dalle diverse Anagrafi; utilizzando i codici individuali, l'unità di analisi ha interagito con ARPAM che si è relazionata con le Anagrafi Comunali per completare dati mancanti o risolvere i dati contraddittori. Dopo correzione delle incongruenze a cura dell'ARPAM, presso INT si è poi provveduto alle analisi dai dati. Tutta la procedura si è svolta in cieco rispetto alla condizione di caso o controllo dei soggetti in studio.

2.4.RA ADESIONE E SOGGETTI IN ANALISI

Linea A.

Nella Fase Principale dell'Indagine, dei 531 soggetti individuati come *soggetti in studio* (177 casi e 354 controlli, appartenenti a 177 set, ciascuno includente un caso e due controlli appaiati), ne vennero rintracciati il 93% pari a 493 soggetti (165 casi e 328 controlli). Tra loro, i familiari di 346 soggetti accettarono di rispondere all'intervista (95 casi e 251 controlli), pari al 65% del totale dei *soggetti in studio* e al 70% dei rintracciati; l'analisi logistica condizionata venne quindi condotta avendo a disposizione 95 set (ogni set doveva includere un caso e almeno un controllo appaiato). Sulla base dell'unica informazione disponibile relativa alla storia residenziale (e non abitativa) – al tempo della Fase Principale dell'Indagine – e per tutti i soggetti rintracciati, sia essi fossero soggetti rispondenti e non rispondenti, ovvero la residenza al 2005 o l'ultima residenza per i deceduti, fu calcolato che i casi con residenza distante dalla raffineria meno di 2 km risultavano sovra-rappresentati tra i *soggetti in analisi* per circa il 10%, mentre i controlli con residenza distante meno di 2 km dalla Raffineria risultavano sotto-rappresentati del 10% circa, con possibilità stimata quindi

di sovrastimare il rischio di morte del 20% circa [Kleinbaum 1982]. Per maggiori dettagli sull'analisi della stima di errore di non rispondenza al termine della Fase Principale si rinvia all'Annesso A, Annesso 3 - Relazione sui soggetti non rispondenti.

Nella Fase Aggiuntiva, hanno risposto all'intervista i familiari di altri 30 soggetti (14 *cas*i e 16 *controlli*) ad aggiungersi ai 346 sopramenzionati, per un totale di 376 soggetti con intervista (rispettivamente, 71% del totale dei *soggetti in studio* e 76% dei rintracciati), con un incremento complessivo del numero di set da 95 a 109. Dopo appaiamento risultavano disponibili per l'analisi logistica condizionata 295 soggetti, 109 *cas*i e 186 *controlli appaiati* (77 set composti da 1 *cas*o e 2 *controlli appaiati* e 32 set composti da 1 *cas*o e 1 *controllo appaiato*), di cui:

- (i) 284 soggetti, 106 *cas*i e 178 *controlli appaiati* disponibili per l'analisi sull'esposizione abitativa cumulata; erano esclusi 3 *cas*i con informazione incompleta sulla storia abitativa e i relativi 6 *controlli appaiati*, 1 *controllo* con informazione incompleta sulla storia abitativa e 1 *controllo* con georeferenziazione mancante per l'ultima abitazione (indirizzo dell'ultima abitazione inesistente);
- (ii) 234 soggetti, 92 *cas*i e 142 *controlli appaiati*, nel periodo di esposizione avevano sempre abitato nell'area in studio ed erano disponibili per l'analisi sull'abitazione con distanza media;
- (iii) 289 soggetti, 107 *cas*i e 182 *controlli appaiati* disponibili per l'analisi sull'abitazione principale; erano esclusi dall'analisi 2 dei 3 suddetti *cas*i con informazione insufficiente per definire l'abitazione principale e i relativi 4 *controlli appaiati*,
- (iv) 291 soggetti, 108 *cas*i e 183 *controlli appaiati* disponibili per l'analisi sull'ultima abitazione; erano esclusi dall'analisi 1 *cas*o con informazione insufficiente per definire l'ultima abitazione e i relativi 2 *controlli appaiati*, e 1 *controllo* con georeferenziazione mancante per l'ultima abitazione (indirizzo dell'ultima abitazione non reperito) .

Linea B.

Dei 531 soggetti individuati come *soggetti in studio* (177 *cas*i e 354 *controlli*) presso le Anagrafi Comunali, 526 soggetti (177 *cas*i e 349 *controlli*) disponevano di informazioni per tutto il periodo di esposizione (finestra temporale) e risultarono quindi disponibili per le relative analisi.

2.5.RA MISURAZIONE DELL'ESPOSIZIONE ABITATIVA INDIVIDUALE

(ATTIVITÀ SVOLTA DA ARPAM)

La misurazione dell'esposizione individuale è stata effettuata per fasi:

1. calcolo del poligono dell'area della Raffineria e individuazione del centroide mediante software GIS "Mapinfo Pro" v. 8. Per quanto attiene la definizione del centroide si rinvia all'Annesso A;
2. rilevazione manuale delle coordinate geografiche mediante GPS (Global Positioning System) di tutti i domicili dei soggetti in studio indicati nella storia abitativa o nella storia residenziale nei 40 anni precedenti la data di riferimento nei comuni di Falconara Marittima, Montemarciano e Chiaravalle; per tutti i domicili (abitazione o residenze) che non vennero rintracciati perché l'intervistato non ricordava il numero civico del familiare o per l'impossibilità di rintracciare fisicamente il domicilio indicato, si è provveduto alla loro georeferenziazione mediante software

per la ricerca automatica delle coordinate geografiche (CSH Geolocate) seguendo le scelte operative indicate in Annesso A;

3. calcolo delle distanze tra tutti i domicili rilevati (abitazione o residenze) e il centroide della Raffineria. Per il trattamento dei dati relativi ai domicili siti esternamente alla area in studio si veda il paragrafo 2.7 RA.

Si noti che nella Fase Aggiuntiva la georeferenziazione delle abitazioni (linea A) o delle residenze (linea B) nel solo comune di Falconara è stata effettuata utilizzando la toponomastica informatizzata fornita dalla locale amministrazione comunale. In questo caso i risultati mancanti o dubbi sono stati poi confermati manualmente con GPS con la procedura sopra-indicata.

2.6.RA INFORMAZIONI SU CONFONDENTI ACQUISITE NON DA QUESTIONARIO – LINEA A

(ATTIVITÀ SVOLTA DA ARPAM)

L'Indagine ha anche acquisito informazioni e dati di georeferenziazione su possibili confondenti presenti nell'*area di studio*, in modo additivo rispetto a quelli derivati dal questionario relativamente alla possibile presenza di:

1. elettrodotti;
2. centrali stazioni/elettriche.

Rilevata la presenza delle strutture in 1 e 2 si è quindi provveduto alla loro georeferenziazione e al calcolo delle distanze tra tali strutture e le abitazioni. Le analisi relative anche a questi confondenti sono annesse allo studio della linea A.

2.7.RA ANALISI STATISTICA

(ATTIVITÀ SVOLTA DA INT)

Come detto, l'analisi è stata indirizzata a valutare l'associazione tra rischio di morte per le patologie d'interesse ed esposizione ambientale legata alla presenza della raffineria API, come variabile d'esposizione ambientale è stata utilizzata primariamente la variabile esposizione abitativa cumulata: per ogni *soggetto in studio*, essa considera congiuntamente sia la distanza della abitazione o le distanze delle abitazione dalla Raffineria che il tempo vissuto alla/e - diverse – distanza/e.

La variabile è stata suddivisa in terzili, producendo così tre livelli di rischio:

alto rischio (III) per i soggetti che per più tempo hanno presumibilmente vissuto in prossimità della Raffineria,

medio rischio (II) per i soggetti che per meno tempo del gruppo ad alto rischio hanno presumibilmente vissuto in prossimità della Raffineria e

basso rischio (I) per i soggetti che per più tempo hanno presumibilmente vissuto lontano dalla Raffineria; quest'ultimo gruppo è stato utilizzato come riferimento nel calcolo del rischio dei gruppi a medio e alto rischio.

Nelle analisi per la linea B, disponendo di una maggior numerosità, si è anche provveduto ad una stima dei rischi aggregando la distribuzione per quartili: gli esiti relativi sono presentati in Annesso S Seconda Versione.

Per la valutazione del rischio si è proceduto alla produzione di stime degli odds ratio (OR) di esposizione - e dei relativi intervalli di confidenza al 95% in test a due code (intervalli bidirezionali) e in test ad una coda (intervalli unidirezionali) - mediante l'applicazione di modelli di regressione logistica condizionata (con età alla data di riferimento e sesso come variabili di appaiamento) che includono la sola variabile di esposizione e, per la linea A, anche i potenziali confondenti in modelli multivariabili.

L'Annesso S Seconda Versione, presenta i metodi di calcolo dell'esposizione domiciliare - da intendersi, "abitativa" per lo studio della linea A e "residenziale" per lo studio della linea B - e motiva le scelte di strategia d'analisi operate nella presente Indagine. Per *ogni soggetto* in analisi, attraverso il questionario si è mirato ad acquisire un'ampia informazione sulla storia espositiva: per il calcolo degli indicatori di esposizione domiciliare se ne è utilizzata quella frazione, all'interno di una finestra temporale, che si è assunto adeguata ai minori tempi di latenza tra esposizione e occorrenza di tumori del sistema emolinfopoietico (Annesso S Seconda Versione). Si è presunto che i casi deceduti nel periodo 1994 - 2003 siano stati determinati da esposizione abitativa nei 20 anni precedenti l'anno di *riferimento* con esclusione degli ultimi 5 anni, assunti come tempo medio tra occorrenza della malattia e decesso a causa della malattia. L'Annesso S Seconda Versione, descrive in dettaglio le procedure di individuazione del periodo di 15 anni - assunto come periodo di esposizione - in relazione al variare delle classi d'età. La storia residenziale è stata quindi reperita dalle Anagrafi Comunali limitatamente a tale periodo. Per ogni *soggetto* in analisi, l'esposizione domiciliare cumulata è stata calcolata come media pesata dell'inverso delle distanze abitazione/residenza-raffineria (misurate attraverso georeferenziazione) relativamente ai domicili nel periodo di esposizione (15 anni), dove il peso attribuito ad ogni domicilio è pari al numero di anni lì vissuti, durante il periodo di esposizione. I domicili risultati esterni all'area in studio hanno contribuito con punteggio nullo al calcolo dell'esposizione domiciliare cumulata.

Potenziali confondenti, linea A.

Per quanto concerne lo studio della linea A, è stato calcolato il numero di anni del corrispondente periodo di esposizione e sono stati considerati potenziali confondenti le seguenti variabili relative alle/alla:

- caratteristiche delle abitazioni:

- 1) *zona urbana* (abitazione in zona urbana),
- 2) *piano terra* (abitazione a piano terra),
- 3) *combustibile* (abitazione con riscaldamento a legna/carbone),
- 4) *fumo passivo* (abitazione con coabitanti fumatori),
- 5) *aree coltivate* (abitazione in prossimità ad aree coltivate con fitofarmaci),
- 6) *fitofarmaci* (regolare utilizzo di pesticidi/erbicidi/fungicidi/ insetticidi da parte del soggetto nella propria abitazione)
- 7) *traffico* (abitazione prossime a strade trafficate):

- presenza di strutture esponenti, a meno di 200 m dall'abitazione - informazione acquisita da questionario - :

- 8) *distributore di carburante* (abitazione prossima a distributori di carburante),
- 9) *antenne* (abitazione prossima a antenne CEM),
- 10) *industria tessile/calzaturiera* (abitazione prossima a industrie tessili o calzaturiera),
- 11) *industria metalmeccanica* (abitazione prossima a industrie metalmeccaniche),
- 12) *carrozzeria* (abitazione prossima ad una carrozzeria),
- 13) *lavanderia* (abitazione prossima a lavanderie),
- 14) *discarica* (abitazione prossima a discariche),
- 15) *cava* (abitazione prossima a cave o miniere),

- informazione da georeferenziazione

- 16) *elettrodotti* (abitazione prossima ad elettrodotti),
- 17) *centrali/stazioni elettriche* (abitazione prossima a centrali o stazioni elettriche).

Inoltre, per ogni soggetto (caso o controllo) in analisi è stata ricostruita la storia lavorativa all'interno del periodo di esposizione. Per ogni *soggetto* è stato quindi calcolato il numero di anni con occupazioni esponenti a rischio di tumore del sistema emolinfopoietico secondo due diversi approcci, rispettivamente associati, alla matrice professione-esposizione (MATline [DORS]) e alla matrice della letteratura scientifica (OCCAM [OCCAM]). La condizione di fumatore o ex-fumatore o non fumatore al termine del periodo di esposizione è stata derivata dalle informazioni fornite dai questionari, che riportavano anche le ipotizzate età d'inizio e di fine esposizione al fumo. Infine, il grado d'istruzione, quale *proxy* di status sociale, e lo stato civile sono state anch'esse studiate per investigare il loro ruolo come potenziali confondenti. In Annesso S Seconda Versione sono presentati sistematicamente i risultati delle analisi condotte per studiare il comportamento delle variabili in studio e individuare l'eventuale presenza tra loro di quelle variabili in grado di

confondere la relazione tra esposizione domiciliare alla Raffineria e mortalità per le patologie d'interesse.

Si noti che una variabile è considerata variabile di confondimento quando sono soddisfatte le seguenti condizioni:

- (i) la variabile in studio è proxy o è misura-indice di un fattore di rischio noto o assunto essere determinante della malattia;
- (ii) la variabile in studio risulta essere associata direttamente e/o empiricamente alla malattia (nei soggetti non domiciliarmente esposti risultano diverse le frequenze con cui le modalità della variabile si presentano nei *cas*i e nei *controlli*);
- (iii) la variabile risulta essere direttamente associata alla variabile di esposizione, (nel nostro caso la variabile di esposizione domiciliare: nei *controlli*, espressione campionaria del comportamento della popolazione in studio, risultano essere diverse le frequenze con cui le modalità della variabile in studio si presentano nei soggetti domiciliarmente esposti rispetto a quelli domiciliarmente nell'area riferimento - da qui, anche solo "non esposti").

In Annesso S Seconda Versione sono quindi presentati gli esiti delle analisi sul possibile ruolo di confondimento delle variabili studiate. Gli approfondimenti sono presentati in specifici paragrafi relativi alle *variabili anagrafiche e caratteristiche individuali* (paragrafo S.2.1.R.A), alla *familiarità della patologia oncologica* (paragrafo S.2.2.R.A.), alla prevalenza di *patologie* (paragrafo S.2.3.R.A), alle *caratteristiche dell'abitazione* (o delle abitazioni, se il soggetto aveva migrato, paragrafo S.2.4.R.A), alle *strutture potenzialmente esponenti a rischio di tumore emolinfopoietico* (vuoi acquisite tramite questionario, vuoi mediante georeferenziazione, paragrafo S.2.5.R.A) e al *rischio professionale* (nel corso della vita lavorativa, paragrafo S.2.6.R.A).

Tali analisi sono state condotte sui soggetti dei set relativi ai casi di leucemia e di linfoma non Hodgkin: le patologie risultate empiricamente associate all'esposizione domiciliare, e dei relativi controlli appaiati.

Lo studio sui confondenti ha concluso che nelle analisi finali relative all'insieme dei set di leucemia e linfoma non-Hodgkin, oltre al controllo per (i) età, (ii) periodo e (iii) sesso, eseguiti in appaiamento, avendone la potenza in termini di informazione disponibile [Peduzzi 1996], i modelli dovessero poi anche includere (iii) la variabile fumo attivo, (iv) la variabile distributori di carburante (prossimità dell'abitazione a distributori di carburante) e (v) la variabile zona urbana (abitazione in zona urbana); quest'ultima, mostrando da sola di ricoprire un ruolo modesto, risultava poi praticamente ininfluenza nei modelli già controllati per fumo attivo e distributori di carburante, forse perché essa stessa proxy delle altre due covariate. Nel gruppo di coloro che sono stati pensionati o casalinghe o non occupati, il contributo di queste variabili alla bontà del modello nel descrivere i dati era decisamente marginale (per maggiore dettaglio si veda nel seguente capitolo Risultati il paragrafo 4.1.R.A).

2.8.RA POTENZA DELLO STUDIO IN DIVERSE ANALISI

LINEA A

Centosei dei 109 set in studio disponevano dell'informazione relativa all'esposizione abitativa cumulata per almeno 1 *caso* ed 1 *controllo* appaiato. Assumendo una prevalenza di esposizione nei *controlli* pari a 0.33 (III terzile del punteggio di esposizione cumulata), il minimo OR rilevabile, con potenza $1 - \beta = 0.80$ ed errore di primo tipo $\alpha = 0.05$, risultava compreso tra 1.98 e 2.20 in test a due code e compreso tra 1.84 e 2.01 in test ad una coda – dove il limite inferiore corrisponde al minimo OR rilevabile nel caso di set tutti composti da 1 *caso* e 1 *controllo* e il limite superiore corrisponde al minimo OR rilevabile nel caso di set tutti composti da 1 *caso* e 2 *controlli*. Nello studio del rischio di leucemia o linfoma non-Hodgkin, dove 83 set erano disponibili per l'analisi logistica condizionata, il minimo OR rilevabile risultava compreso tra 2.16 e 2.43 in test a due code e compreso tra 1.98 e 2.20 in test ad una coda. Nelle analisi su coloro che entro la finestra temporale avevano sempre abitato nell'area in studio e ivi vissuto come pensionati, casalinghe, o non-occupati per almeno 10 anni (34 set), il minimo OR rilevabile risultava compreso tra 3.34 e 4.06 in test a due code e tra 2.89 e 3.42 in test ad una coda. Per il metodo utilizzato nel calcolo di potenza si rinvia a [Schlesselman 1982].

LINEA B

Centosettantuno (96,6%) dei 177 set in studio disponevano dell'informazione relativa all'esposizione abitativa cumulata per 1 *caso* ed 2 *controlli* appaiati; solo per 5 set l'informazione era disponibile per 1 *caso* ed 1 *controllo* appaiato. Assumendo una prevalenza di esposizione nei *controlli* pari a 0.33 (III terzile del punteggio di esposizione cumulata), il minimo OR rilevabile, con potenza $1 - \beta = 0.80$ ed errore di primo tipo $\alpha = 0.05$, risultava 1.70 in test a due code e 1.61 in test ad una coda – ciò considerando un rapporto controllo/caso = 2. Nello studio del rischio di leucemia o linfoma non-Hodgkin, dove 135 set erano disponibili per l'analisi logistica condizionata, il minimo OR rilevabile risultava 1.82 in test a due code e 1.74 in test ad una coda. Per coloro che inoltre avevano sempre risieduto nell'area in studio, 120 set erano disponibili per l'analisi logistica condizionata e il minimo OR rilevabile risultava 1.90 in test a due code e 1.77 in test ad una coda.

Conclusioni

In conclusione, in presenza di associazione tra esposizione alla Raffineria e rischio di morte, l'analisi per il presente Rapporto disponeva di una dimensione del campione che permetteva di osservare per le patologie più direttamente coinvolte nella tipologia espositiva, indicativamente, per la linea A:

- un rischio di 2 per i soggetti in generale a maggior esposizione abitativa,
 - un rischio di 3 per i soggetti che entro la finestra temporale avevano sempre abitato nell'area in studio e ivi vissuto come pensionati, casalinghe o non-occupati per almeno 10 anni,
- e per la linea B:

- un rischio di 1.8 per i soggetti a maggior esposizione residenziale.

Almeno per quanto concerne la linea A - quella indicata anche nel protocollo generale di studio come la più adeguata all'Indagine - si tratta di livelli di rischio convenientemente alti per essere compatibili sia con l'opportunità di rendere fortemente credibili gli esiti raggiunti, sia con gli esiti già ottenuti nella Fase Principale.

2.9.RA LA SIGNIFICATIVITÀ STATISTICA

Nella presentazione dei risultati si è anche fatto riferimento al concetto di significatività statistica usuale in studi indirizzati a saggiare ipotesi con una debole o limitata conoscenza a-priori: essa adotta come statisticamente significativi solo quei risultati che permettano di rifiutare l'ipotesi di non-associazione tra esposizione domiciliare e mortalità con un errore inferiore al 5% avendo come ipotesi alternativa sia la condizione di un eccesso che, all'opposto, di una riduzione di mortalità (in pratica, questo approccio, saggia contemporaneamente il fatto che l'esposizione residenziale alla Raffineria avesse determinato un eccesso di mortalità per le patologie in studio, che il fatto che l'esposizione residenziale alla Raffineria avesse determinato una protezione dalla mortalità per le patologie in studio: evento quest'ultimo evidentemente, in questo contesto, paradossale). Nel contesto del presente Rapporto Aggiuntivo, in relazione (a) sia alla nota associazione tra esposizione a benzene e altri idrocarburi aromatici e rischio di leucemia [IARC Monographs 1987, Baan 2009]; (b) sia ai risultati empiricamente già acquisiti nell'Indagine Principale che mostravano, nel contesto studiato, la presenza di una associazione importante tra esposizione residenziale e Raffineria (Annesso A), ci si è riferiti però primariamente all'approccio che adotta come statisticamente significativi i risultati che permettono di rifiutare l'ipotesi di non-associazione tra esposizione residenziale e mortalità con un errore inferiore al 5% avendo come ipotesi alternativa la sola condizione di eccesso di mortalità; nei commenti ai risultati si è fatto quindi riferimento primariamente agli esiti ottenuti per saggiare la sola ipotesi di eccesso di mortalità (test a una coda) mostrati in ogni tabella dei risultati al quadro (b), mostrando e commentando peraltro anche i risultati con approccio a due code mostrati al quadro (a), usualmente adottato nelle pubblicazioni scientifiche. In termini operativi, nelle analisi a due code, la stima puntuale degli Odds Ratio (OR) di esposizione è accompagnata da intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) e l'ipotesi nulla di non associazione tra esposizione e rischio di tumore, $H_0: OR = 1$, è rifiutata quando l'IC 95% non contiene il valore 1, avendo assunto come ipotesi alternativa $H_a: OR \neq 1$ (test a due code o bidirezionale) e un errore α (probabilità di rifiutare H_0 quando invece è vera) pari a 0.05. Il test a due code è usualmente adottato, in via cautelativa, quando, in assenza di conoscenze a priori sull'effetto del fattore di esposizione in studio, si vuole mantenere un atteggiamento conservativo nella stima dell'effetto: cioè, nell'ipotesi che un effetto esista, si lascia aperta la possibilità che esso possa essere sia di aumento del rischio che di riduzione. L'analisi ad una coda porta invece all'assunzione dell'ipotesi alternativa $H_a: OR > 1$

e al calcolo di intervalli di confidenza al 95% unidirezionali (per il metodo di calcolo si veda Annesso S Seconda Versione).

Le analisi sono state eseguite mediante utilizzo di software STATA, versione 9.2 (Stata Corporation, College Station, TX, USA, 2007).

3.RA NOSOLOGIA DELLA CASISTICA IN STUDIO E NOTE SULLE PATOLOGIE IN ANALISI

L'Indagine Principale ha generalmente investigato sui possibili eccessi di mortalità per l'insieme dei tumori del sistema emolinfopoietico senza ulteriormente approfondire la presenza di eccessi di mortalità specificamente per singole patologie o per la sola leucemia, la patologia più specificamente indicata essere associata a esposizione ambientale a benzene [IARC Monographs 1987; Baan 2009]: si è trattato di una scelta essenzialmente determinata dalla relativa bassa numerosità delle casistica allora disponibile, che impediva per appunto, analisi più specifiche; scelta d'altra parte ben giustificata dal fatto che una certa quota di misclassificazione nella diagnosi tra patologie del sistema emolinfopoietico è pur sempre possibile. Di seguito, con brevissimi accenni, si richiama il tema delle patologie del sistema emolinfopoietico e della loro eziologia.

La categoria dei tumori del sistema linfatico e emopoietico (i tumori classificati secondo la classificazione internazionale delle malattie nella nona revisione, ICD-9 con i codici da 200 a 208) comprende le neoplasie che originano da cellule che riconoscono come precursore una cellula staminale multipotente, da cui appunto si differenziano le cellule staminali linfocitica o emopoietica. Dalle prime avranno origine i linfociti T e B del sistema linforeticolare, mentre dalle seconde si differenzieranno tutte le cellule del sistema emopoietico. Le cellule di questi sistemi sono implicate nei meccanismi immunitari tissutali e umorali e svolgono un ruolo nel proteggere l'organismo dallo sviluppo delle neoplasie maligne. Le cellule del sistema emolinfopoietico si ritrovano nel midollo osseo, nella tonaca propria dell'intestino, nei linfonodi, nella milza e nel timo. I tumori del sistema emolinfopoietico, a differenza di altre neoplasie, spesso al momento della diagnosi sono già molto estesi, e raramente danno origine a una sola tumefazione isolabile e trattabile chirurgicamente. Fortunatamente in questi ultimi decenni, i trattamenti chemioterapici e radioterapici disponibili sono stati molto perfezionati permettendo il raggiungimento di risultati importanti soprattutto nel campo della cura dei linfomi di Hodgkin e delle leucemie, per quest'ultime grazie anche alla messa a punto delle tecniche di trapianto del midollo e di nuove terapie. La categoria dei tumori del sistema linfatico e emopoietico include patologie tra loro non omogenee sotto il profilo clinico e istopatologico che lo sviluppo delle conoscenze e il laboratorio tendono sempre più a raggruppare in insiemi sempre più ridotti così che esse risultano a molti un insieme di patologie diverse e rare, piuttosto che un insieme di patologie con caratteristiche simili. Sono però non poche le evidenze che tale processo di riclassificazione non arricchisca le conoscenze di tipo eziologico, anzi in molti casi, gli studi degli ultimi anni vanno osservando come tumori molto diversificati in termini istopatologici, genetici, clinici e di sede d'insorgenza riconoscano identici fattori di rischio implicati nella loro eziopatogenesi, almeno per quanto concerne le patologie oncologiche d'origine sporadica (la gran parte) e non familiare o strettamente dovute a mutazione genetica. Si pensi al caso del fattore di rischio 'fumo' che oltre ad essere implicato nell'aumentato rischio di malattie cardiovascolari e di altre malattie e in numerose patologie oncologiche (tumore del polmone, tumori delle vie respiratorie

e digestive, tumore della vescica e in altri numerosi tumori solidi) è stato mostrato essere anche implicato nell'eziologia della leucemia [Batty 2008, Richardson 2008, Kasim 2005]. Secondo la IX classificazione delle malattie (ICD-9), adottata dall'Indagine perché compatibile con gli anni in studio, le malattie dei tumori del sistema linfatico ed emopoietico (ICD-9: 200-208) includono: i linfomi non Hodgkin (ICD-9: 200 e 202), il linfoma di Hodgkin (ICD-9: 201), il mieloma (ICD-9: 203) e le leucemie (ICD-9: 204-208).

Le leucemie (ICD-9: 204-208) rappresentano un insieme complesso di patologie e sono classificate sulla base delle caratteristiche morfologiche del tumore (mieloide, linfatica, monocitica) e del comportamento biologico (acuto, subacuto e cronico). L'andamento per età del rischio di leucemia è bimodale, un primo eccesso è presente nei bambini, a carico prevalentemente della forma linfatica acuta (è la causa di cancro più comune per le età inferiori a 15 anni) e uno secondo eccesso è presente nelle età adulte e anziane prevalentemente delle forme linfatica cronica, mieloide acuta e cronica. Rappresentano in Italia circa il 42% del totale delle patologie oncologiche del sistema emolinfopoietico secondo i dati di mortalità dell'AIRTUM [AIRTUM 2006] e sono risultate quasi il 45% della casistica dello studio (Tabella 1.RA).

I linfomi non Hodgkin (ICD-9 200 e 202) comprendono entità nosologiche diverse, sia per gli aspetti clinici che per quelli istopatologici. L'inquadramento di queste malattie è oggetto di grandi sforzi di approfondimento e di tentativi di sottoclassificazioni, che hanno però poca rilevanza dal punto di vista eziologico; in più studi sono investigate insieme alle leucemie. I linfomi non Hodgkin rappresentano in Italia circa il 34% del totale delle patologie oncologiche del sistema emolinfopoietico, secondo i dati di mortalità dell'AIRTUM [AIRTUM 2006], e sono risultate il 32% della casistica in studio (Tabella 1.RA).

Il linfoma di Hodgkin (ICD-9: 201) ha rilevanza nelle fasce di età più giovani (0-44 anni), ed è una malattia rara a eziologia specifica non nota: in Italia i linfomi di Hodgkin rappresentano circa il 3% del totale delle patologie oncologiche del sistema emolinfopoietico, e sono il 2% della casistica in studio (Tabella 1.RA).

Il mieloma (ICD-9: 203) può essere considerato una neoplasia dell'età avanzata a eziologia specifica non nota: circa il 70% dei casi viene diagnosticato nelle età sopra i 75 anni. Come per altre entità dell'insieme dei tumori emolinfopoietici, ma in particolare per il mieloma, esistono problemi di classificazione e di precisione nella diagnosi. Rappresenta in Italia circa il 20% del totale delle malattie del sistema emolinfopoietico secondo i dati di mortalità dell'AIRTUM [AIRTUM 2006] ed è risultato il 22% della casistica in studio.

In merito al rischio di tumore emolinfopoietico ed esposizione a benzene

Il benzene è riconosciuto avere un ruolo eziopatogenetico per le leucemie dall'Agencia per la Ricerca sul Cancro (IARC) di Lione sin dal 1987 [IARC Monographs 1987; Baan 2009]. Sulla relazione tra benzene e altre patologie del sistema emolinfopoietico esiste una recente vasta letteratura scientifica, in particolare su linfoma non-Hodgkin [Smith 2007; Steinmaus 2008; Alexander 2010; Kane 2010; Cocco 2010] e sul mieloma multiplo [Infante 2006; Costantini 2008; Kirkeleit 2008; Vlaanderen 2011]. Secondo la IARC nella recente revisione del 2009 il benzene si conferma un agente cancerogeno per l'uomo del Gruppo 1, con una sufficiente evidenza per l'associazione causale con la leucemia non-linfatica acuta e con limitata evidenza per la leucemia linfatica acuta, la leucemia linfocitica cronica, il mieloma multiplo e il linfoma non-Hodgkin [Baan 2009]. Studi relativi ai meccanismi di tossicità del benzene sono consistenti con meccanismi non specifici capaci di produrre cambiamenti cromosomici multipli; inoltre, c'è evidenza che le cellule staminali ematopoietiche, che si ritiene siano cellule target del benzene nel causare il tumore mieloide, siano anche progenitrici di cellule linfocitiche. Recenti classificazioni dei linfomi non-Hodgkin tendono a comprendere altre forme di disordini linfocitici quali la leucemia linfatica cronica ed il mieloma multiplo. Risultando pertanto una minore distinzione tra le leucemie linfatiche e le forme di linfoma non leucemiche, ne derivano indicazioni perché il benzene venga considerato essere coinvolto in generale anche in diverse entità associate a disordini linfoproliferativi umani [Goldstein 2010].

4.RA RISULTATI

Il presente capitolo include tre paragrafi relativi agli esiti:

- i) dello studio sulla storia residenziale per i soggetti della linea B (paragrafo 4.1.RA),
- ii) dello studio sulla storia abitativa per i soggetti della linea A (paragrafo 4.2.RA) e
- iii) dello studio sulla storia residenziale per i soggetti della linea A (il paragrafo permette il confronto degli esiti che si ottengono tra i due approcci) (paragrafo 4.3.RA).

Il capitolo riporta gli esiti principali degli studi, approfondimenti e investigazioni ancillari sono invece estensivamente presentati in Annesso S Seconda Versione.

4.1.RA RISULTATI: LA LINEA B

La linea B di studio è relativa alla valutazione del rischio espositivo domiciliare mediante l'acquisizione dell'informazione sulla storia residenziale dalle Anagrafi Comunali. Come già riferito, questo approccio permette la più ampia estensione numerica ma non permette l'acquisizione di informazioni individuali su possibili fattori di confondimento che possano spiegare l'eccesso di mortalità per esposizione domiciliare, se esso dovesse essere confermato, almeno per i soggetti nelle condizioni indicate in Annesso A, i soggetti la cui condizione professionale rende l'indicatore domiciliare una buona proxy dell'ipotetico indicatore individuale di esposizione.

4.1.1.RA Caratteristiche dei soggetti in analisi per la linea B

Le caratteristiche dei 177 *casì* e dei 354 *controlli* appaiati (in totale 531 soggetti) considerati per l'analisi e la loro associazione con lo status caso-controllo sono mostrate in Tabella 2. I *casì* presentavano un'età media di 73.3 ± 14.9 anni; mentre per i *controlli* la media appaiata (valore medio delle medie entro set) era di 73.2 ± 14.8 anni. Oltre il 50% dei soggetti in analisi aveva più di 75 anni con significative differenze di genere nelle frequenze tra gli anziani: 121 (45%) erano uomini e 167 (63%) erano donne (Tabella 3). Dei soggetti con informazione su tutto il periodo di esposizione (16 *casì* e 38 *controlli* avevano avuto residenza anche esternamente all'area in studio) non vi erano differenze tra le proporzioni: 9% e 11% rispettivamente per *casì* e *controlli* (χ^2 , $p=0.509$). Dei complessivi 531 soggetti, 295 (109 *casì* e 186 *controlli* appaiati) avevano partecipato anche allo studio della linea A ed erano pertanto analizzabili per confrontare gli esiti dei due approcci (paragrafo 4.3.RA). Non vi erano differenze di genere tra le frequenze di essere stati sempre residenti nell'area in studio oppure relativamente alla partecipazione allo studio della linea A (Tabella 2).

Tabella 2. Caratteristiche dei soggetti in analisi. Linea B

	casi		controlli	
	n	%	n	%
Età				
0 – 19	2	1.1	5	1.4
20 – 74	78	44.1	158	44.6
≥ 75	97	54.8	191	54.0
Sesso				
Uomini	89	50.3	178	50.3
Donne	88	49.7	176	49.7
Residenza nell'area in studio*				
<u>Sempre residenti nell'area in studio</u>				
Uomini	79	44.6	157	45.0
Donne	82	46.4	154	44.2
<u>Residenti anche esternamente all'area in studio</u>				
Uomini	10	5.6	19	5.4
Donne	6	3.4	19	5.4
Partecipazione alle due linee di studio				
<u>Partecipanti allo studio della linea B</u>				
Uomini	32	18.1	81	22.3
Donne	36	20.3	87	24.4
<u>Partecipanti anche allo studio della linea A</u>				
Uomini	57	32.2	97	27.2
Donne	52	29.4	89	25.9
Totale in analisi	177	100.0	354	100.0

* Cinque controlli sono esclusi per informazione mancante o incompleta per tutto il periodo di esposizione

Tabella 3. Caratteristiche dei soggetti in analisi, età e genere. Linea B

Età	Uomini		donne		p*
	n	%	n	%	
0 – 19	4	1.5	3	1.1	
20 – 74	142	53.2	94	35.6	<0.001
≥ 75	121	45.3	167	63.3	

* Test di Fisher esatto

4.1.2.RA Esposizione residenziale cumulata, analisi logistica multinomiale non condizionata: rischio di decesso per patologia. Linea B.

Nella presente Fase Aggiuntiva si è quindi proceduto, per la prima volta nel corso dell'Indagine, allo studio dell'associazione tra esposizione residenziale (linea B) e mortalità per tumori emolinfopoietici: gli esiti relativi sono presentati estesamente in Annesso S Seconda Versione. Di seguito essi vengono riassunti negli elementi essenziali, dapprima riportando l'analisi per singola patologia mediante regressione logistica multinomiale non condizionata (Tabelle 4-6) poi le analisi sui rischi di decesso per le patologie d'interesse mediante analisi logistica condizionata relativa all'indicatore d'esposizione residenziale cumulata, l'indicatore principale della presente indagine (Tabelle 7-8), e, quale esempio di esito con altri indicatori, vengono riportati gli esiti relativi all'indicatore residenza principale (Tabella 9). Per l'esigua numerosità, sono stati esclusi in queste analisi i 3 set relativi ai decessi di linfoma di Hodgkin, patologia che per quanto noto non presenta legami con esposizioni di tipo residenziale (paragrafo 3.RA). Disponendo complessivamente di numerosità adeguata si è approfondita l'analisi disaggregando l'insieme dei soggetti per età e per sesso.

In modo assimilabile a quanto scaturito attraverso l'approccio della linea A, in questo studio basato sull'approccio della linea B, allorché si considerava l'insieme della casistica, si confermava un eccesso di rischio dovuto all'esposizione, decisamente contenuto, se esso fosse stato effettivamente presente (Tabella 4); si evidenziava al contrario un eccesso di rischio importante e talvolta significativo, allorché si analizzavano gli insiemi delle persone anziane, quelle con più di 74 anni (Tabella 5), o del solo contingente femminile (Tabella 6): due insiemi che rimandano a gruppi di soggetti che plausibilmente avevano vissuto più tempo a casa. Precisamente, in Tabella 5, relativa al contingente anziano, nel secondo terzile dell'esposizione, per il linfoma non Hodgkin, l'OR era uguale a **2.41** [IC 95%: 1.01 – 5.74] (al test a due code) e in Tabella 6, relativa al contingente femminile, nel secondo terzile dell'esposizione, per la leucemia, OR era uguale a **2.82** [IC 95%: 1.11 – 7.15] (al test a due code), per il linfoma non Hodgkin esso era uguale a **2.58** [IC 95% unidirezionale: ≥ 1.12] (significativamente solo al test a una coda) e per il mieloma esso era uguale a **4.54** [IC 95%: 1.39 – 14.82] (test a due code). Si consideri che nelle note precedenti e in generale di seguito non verranno ripresi in dettaglio i dati significativi al test unidirezionale (test a una coda) quando essi risultavano già significativi al test bidirezionale (test a due code).

4.1.3. RA Esposizione residenziale cumulata, analisi logistica condizionata. Linea B.

In analisi logistica condizionata (Tabelle 7-8), dove si erano considerati in appaiamento gli effetti età e periodo, la presenza di eccesso di rischio era decisamente presente, significativamente nel II terzile sia al test a due code che al test a una coda (OR = **2.79** [IC 95%: 1.40 – 5.54], al test a due code) allorché si considerava l'intero contingente femminile (Tabella 7), oppure quando si considerava il solo contingente femminile anziano (OR = **2.25** [IC 95%: 1.00 – 5.06], al test a due code) (Tabella 8).

In Annesso S Seconda Versione sono riportati estesi approfondimenti sia per quanto attiene l'analisi per patologia mediante analisi logistica non condizionata, sia per quanto attiene l'analisi sulle patologie d'interesse mediante analisi logistica condizionata (quella che impiega gli appaiamenti) sia, in generale, per quanto concerne l'utilizzo di indicatori diversi dall'indicatore esposizione residenziale cumulata, presentato nelle Tabelle precedenti.

Complessivamente gli esiti della analisi riportati in Annesso S Seconda Versione sono tutti coerenti con gli esiti sintetizzati nel presente paragrafo: qui si riporta in Tabella 9 un risultato dell'analisi sulla residenza principale che mostra come per le donne che hanno sempre risieduto solo nell'area in studio vi era un eccesso di rischio significativo, sia con test uni che bidirezionale, concentrato in coloro che avevano avuto residenza principale entro 4 km dalla Raffineria (OR = **2.10** [IC 95%: 1.16 – 3.80], al test a due code) (Tabella 9).

4.1.4.RA Conclusioni dello studio della Linea B

La linea B ha permesso lo studio della storia residenziale di 526 dei 531 soggetti in studio: 177 casi e 349 controlli appaiati. Complessivamente lo studio B conferma i risultati dell'analisi della linea A già mostrati in passato (Annesso A) che indicavano la presenza di condizioni di eccesso di rischio significativo per i soggetti che più plausibilmente avevano vissuto in prossimità della Raffineria. In modo innovativo lo studio ha evidenziato un possibile coinvolgimento dei mielomi come forma oncologica associata all'esposizione residenziale anche se la ridotta numerosità associata alla rarità della malattia rende i risultati per ora soggetti ad un certo grado di incertezza. Al contrario viene decisamente confermato che l'esposizione domiciliare è risultata associata ad eccesso di mortalità per leucemie e linfoma non Hodgkin, in queste analisi, nell'intero contingente femminile e anche nella sola popolazione anziana femminile.

i) INDICATORE: ESPOSIZIONE RESIDENZIALE CUMULATA. LINEA B.

i, 1) ANALISI LOGISTICA MULTINOMIALE NON CONDIZIONATA: LINEA B

ANALISI LOGISTICA MULTINOMIALE NON CONDIZIONATA: UOMINI E DONNE, TUTTE LE ETÀ. LINEA B.

Tabella 4. Odds ratio (OR) di morte per tumore del sistema emolinfopoietico per terzili di esposizione residenziale cumulata. Analisi basata su 174 casi e 343 controlli. Uomini e donne, tutte le età. Linea B.

(a) Intervalli di confidenza (IC) al 95% (test bidirezionale); (b) IC 95% (test unidirezionale).

Esposizione residenziale cumulata, terzili	casi/controlli	(a) OR (IC 95% bidirezionale)	(b) OR (IC 95% unidirezionale)
Leucemia (ICD-9: 204-208)			
I	25/115	1	1
II	29/111	1.20 (0.66-2.18)	1.20 (≥ 0.73)
III	25/117	0.95 (0.51-1.75)	0.95 (≥ 0.57)
P trend		0.866*	0.567**
Linfoma non Hodgkin (ICD-9: 200, 202)			
I	15/115	1	1
II	25/111	1.72 (0.86-3.43)	1.72 (≥ 0.96)
III	16/117	1.08 (0.51-2.29)	1.08 (≥ 0.57)
P trend		0.846*	0.423**
Mieloma (ICD-9: 203)			
I	13/115	1	1
II	16/111	1.27 (0.58-2.77)	1.27 (≥ 0.66)
III	10/117	0.79 (0.33-1.87)	0.79 (≥ 0.38)
P trend		0.613*	0.694**

Note: OR controllato per sesso ed età stimato con analisi logistica multinomiale. Tre casi di linfoma di Hodgkin e 6 controlli appaiati sono esclusi dall'analisi.

* Wald test relativo alla variabile ordinale terzile di esposizione residenziale cumulata, ($p > |z|$).

** Wald test relativo alla variabile ordinale terzile di esposizione residenziale cumulata, test ad una coda ($p > z$).

ANALISI LOGISTICA MULTINOMIALE NON CONDIZIONATA: UOMINI E DONNE, OLTRE 74 ANNI. LINEA B.

Tabella 5. Odds ratio (OR) di morte per tumore del sistema emolinfopoietico per terzili di esposizione residenziale cumulata. Uomini e donne con età maggiore di 74 anni. Analisi basata su 96 casi e 187 controlli.

(a) Intervalli di confidenza (IC) al 95% (test bidirezionale); (b) IC 95% (test unidirezionale)

Esposizione residenziale cumulata, terzili	casi/controlli	(a) OR (IC 95% bidirezionale)	(b) OR (IC 95% unidirezionale)
Leucemia (ICD-9: 204-208)			
I	11/69	1	1
II	14/62	1.41 (0.59-3.36)	1.41 (≥ 0.68)
III	11/56	1.23 (0.50-3.06)	1.23 (≥ 0.58)
P trend		0.624*	*0.312*
Linfoma non Hodgkin (ICD-9: 200, 202)			
I	9/69	1	1
II	19/62	2.41 (1.01-5.74)	2.41 (≥ 1.16)
III	9/56	1.22 (0.45-3.28)	1.22 (≥ 0.53)
P trend		0.633*	0.317**
Mieloma (ICD-9: 203)			
I	9/70	1	1
II	11/63	1.39 (0.54-3.60)	1.39 (≥ 0.62)
III	3/56	0.41 (0.11-1.59)	0.41 (≥ 0.13)
P trend		0.276*	0.862**

Note: OR controllato per sesso ed età stimato con analisi logistica multinomiale. Un caso di linfoma di Hodgkin e 2 controlli appaiati sono esclusi dall'analisi.

* Wald test relativo alla variabile ordinale terzile di esposizione residenziale cumulata, ($p > |z|$).

** Wald test relativo alla variabile ordinale terzile di esposizione residenziale cumulata, test ad una coda ($p > z$).

ANALISI LOGISTICA MULTINOMIALE NON CONDIZIONATA: DONNE, TUTTE LE ETÀ. LINEA B.

Tabella 6. Odds ratio (OR) di morte per tumore del sistema emolinfopoietico per terzili di esposizione residenziale cumulata. Donne tutte le età. Analisi basata su 87 casi e 171 controlli. (a) Intervalli di confidenza (IC) al 95% (test bidirezionale); (b) IC 95% (test unidirezionale).

Esposizione residenziale cumulata, terzili	casi/controlli	(a)	(b)
		OR (IC 95% bidirezionale)	OR (IC 95% unidirezionale)
Leucemia (ICD-9: 204-208)			
I	8/66	1	1
II	16/47	2.82 (1.11-7.15)	2.82 (≥ 1.29)
III	12/58	1.61 (0.61-4.26)	1.61 (≥ 0.71)
P trend		0.344*	0.172**
Linfoma non Hodgkin (ICD-9: 200, 202)			
I	7/66	1	1
II	13/47	2.58 (0.95-6.96)	2.58 (≥ 1.12)
III	8/58	1.35 (0.46-3.98)	1.35 (≥ 0.55)
P trend		0.553*	0.246**
Mieloma (ICD-9: 203)			
I	4/66	1	1
II	13/47	4.54 (1.39-14.82)	4.54 (≥ 1.69)
III	6/58	1.73 (0.46-6.49)	1.76 (≥ 0.57)
P trend		0.425*	0.213**

Note: OR controllato per età stimato con analisi logistica multinomiale. Un caso di linfoma di Hodgkin e 2 controlli appaiati sono esclusi dall'analisi.

* Wald test relativo alla variabile ordinale terzile di esposizione residenziale cumulata, ($p > |z|$).

** Wald test relativo alla variabile ordinale terzile di esposizione residenziale cumulata, test ad una coda ($p > z$).

i, 2) ANALISI LOGISTICA CONDIZIONATA

ANALISI LOGISTICA CONDIZIONATA: DONNE, TUTTE LE ETÀ. LINEA B.

Tabella 7. Odds ratio (OR) di morte per leucemia, linfoma non Hodgkin e mieloma per terzili di esposizione residenziale cumulata. Donne tutte le età, che hanno sempre risieduto nell'area in studio. Analisi basata su 79 casi e 141 controlli.

(a) Intervalli di confidenza (IC) al 95% (test bidirezionale); (b) IC 95% (test unidirezionale).

Esposizione residenziale cumulata, terzili	casi/controlli	(a)	(b)
		OR (IC 95% bidirezionale)	OR (IC 95% unidirezionale)
I	15/50	1	
II	39/41	2.79 (1.40-5.54)	2.79 (≥ 1.56)
III	25/50	1.47 (0.69-3.12)	1.47 (≥ 0.78)
P trend		0.304*	0.152**

Nota: Analisi logistica condizionata, OR controllato per età e periodo in appaiamento. Un caso di linfoma di Hodgkin e 2 controlli appaiati sono esclusi dall'analisi.

*Likelihood ratio (LR) test a due code: $p > \chi^2$. **LR test ad una code: $p > \text{rad}(\chi^2)$.

ANALISI LOGISTICA CONDIZIONATA: DONNE, OLTRE 74 ANNI, LINEA B.

Tabella 8. Odds ratio (OR) di morte per leucemia, linfoma non Hodgkin e mieloma per terzili di esposizione residenziale cumulata. Donne con età maggiore di 74 anni che hanno sempre risieduto nell'area in studio. Analisi basata su 50 casi e 86 controlli.

(a) Intervalli di confidenza (IC) al 95% (test bidirezionale); (b) IC 95% (test unidirezionale).

Esposizione residenziale cumulata, terzili	casi/controlli	(a)	(b)
		OR (IC 95% bidirezionale)	OR (IC 95% unidirezionale)
I	12/32	1	1
II	27/30	2.25 (1.00-5.06)	2.25 (≥ 1.14)
III	11/24	0.95 (0.37-2.45)	0.95 (≥ 0.43)
p trend		0.822*	0.411**

Nota: Analisi logistica condizionata, OR controllato per età e periodo in appaiamento. Un caso di linfoma di Hodgkin e 2 controlli appaiati sono esclusi dall'analisi.

*Likelihood ratio (LR) test a due code: $p > \chi^2$. **LR test ad una code: $p > \text{rad}(\chi^2)$.

ii) **INDICATORE: RESIDENZA PRINCIPALE. LINEA B**

ANALISI LOGISTICA CONDIZIONATA. DONNE, TUTTE LE ETA', RESIDENTI SEMPRE IN AREA. LINEA B.

Tabella 9. Odds ratio (OR) di morte per leucemia, linfoma non Hodgkin e mieloma per distanza della residenza principale. Donne che hanno sempre risieduto nell'area in studio. Analisi basata su 79 casi e 141 controlli. Linea B.

(a) Intervalli di confidenza (IC) al 95% (test bidirezionale); (b) IC 95% (test unidirezionale).

Distanza della residenza principale dalla Raffineria	casi/controlli	(a)	(b)
		OR (IC 95% bidirezionale)	OR (IC 95% unidirezionale)
> 4 km	28/74	1	1
≤ 4 km	51/67	2.10 (1.16-3.80)	2.10 (≥1.28)

Nota: Analisi logistica condizionata: OR controllato per età e periodo in appaiamento. Un caso di linfoma di Hodgkin e 2 controlli appaiati sono esclusi dall'analisi.

4.2.RA RISULTATI: LA LINEA A

Il presente paragrafo riporta pressoché integralmente il capitolo 4.RA Risultati del *Rapporto Aggiuntivo Prima Versione*, avente data 29 giugno 2011, che è quindi da considerare superato dal presente testo.

4.2.1.RA Caratteristiche dei soggetti, delle loro abitazioni e rischio occupazionale

Le caratteristiche dei soggetti in studio nella Linea A, 109 *casi* e 186 *controlli* appaiati (paragrafo 2.4.RA), e la loro associazione con lo status caso controllo sono mostrate in Tabella 10. Nello studio della Linea A le caratteristiche dei soggetti sono arricchite dal punto di vista informativo dalle informazioni acquisite dai questionari. I *casi* presentavano un'età media di 73.5 ± 15.3 anni; mentre per i *controlli* la media appaiata (valore medio delle medie entro set) era di 73.5 ± 15.4 anni. *Casi* e *controlli* sostanzialmente non differivano per quanto concerne le variabili *istruzione* e *stato civile* (tra i *casi* vi era una lieve maggior frequenza di soggetti con istruzione più avanzata e di soggetti non coniugati). Alla fine del periodo di esposizione, la frequenza di non fumatori, era molto simile tra *casi* e *controlli* (54% e 57% rispettivamente); gli ex-fumatori erano invece di poco più frequenti nei *casi* che nei *controlli* (30% vs 25%), mentre i fumatori erano similmente distribuiti. Rispetto allo *stato occupazionale*, i *casi* tendevano lievemente ad essere nella condizione di “occupati” più di quanto fossero i *controlli* (23% vs 19%), che al contrario lievemente prevalevano nella condizione di casalinga, pensionato, non occupato. I soggetti con familiari (genitori o fratelli/sorelle) che avevano avuto un tumore del sistema emolinfopoietico erano decisamente e significativamente più frequenti tra i *casi* che tra i *controlli* (12% vs 2%), OR = 4.09 [IC 95%: 1.29 – 13.02]. Si consideri, d'altra parte, che questa variabile non poteva essere considerata un potenziale confondente anche qualora fosse risultata positivamente associata all'esposizione residenziale cumulata, come è richiesto (si noti che in termini statistici, una associazione positiva si riferisce al comune aumentare delle due variabili studiate, mentre associazione negativa indica una condizione nella quale al crescere di una variabile l'altra si riduce); il tumore insorto nei familiari dei *casi* potrebbe esso stesso dipendere dall'esposizione residenziale e non da un indipendente rischio familiare.

Tabella 10. Caratteristiche dell'insieme dei soggetti in analisi. Linea A.

	casi		controlli		OR ^a	IC 95%
	n	%	n	%		
Età						
0 – 19	1	0.92	3	1.61		
20 – 39	5	4.59	7	3.76		
40 – 59	8	7.34	14	7.53	-	-
60 – 79	57	52.29	93	50.00		
≥ 80	38	34.86	69	37.10		
Sesso						
Maschi	57	52.29	97	52.15		
Femmine	52	47.71	89	47.85	-	-
Istruzione						
Nessuna – licenza media inferiore	89	82.41	158	84.95	1	-
≥ licenza media superiore	19	17.59	28	15.05	1.35	0.65-2.79
Stato civile						
Non coniugato	51	47.22	84	45.16	1	-
Coniugato ^b	57	52.78	102	54.84	0.87	0.48-1.57
Fumo attivo ^c						
Non fumatore	57	53.77	106	56.99	1	-
Ex fumatore	32	30.19	46	24.73	1.65	0.79-3.47
Fumatore	17	16.04	34	18.28	1.07	0.48-2.40
Stato occupazionale						
Occupato ^d	25	23.4	35	18.9	1	-
Casalinga/pensionato/non occupato < 10 anni	24	22.4	38	20.5	0.62	0.23-1.70
Casalinga/pensionato/non occupato ≥ 10 anni	58	54.2	112	60.6	0.43	0.17-1.07
Familiarità ^e						
No	84	87.50	164	97.62	1	-
Sì	12	12.50	4	2.38	4.09	1.29-13.02

^a OR stimato con regressione logistica condizionata, controllata per sesso, età e periodo in appaiamento. ^b Istruzione: informazione mancante per 1 caso. ^c Non coniugato: celibe/nubile, separato/divorziato, o vedovo. Informazione mancante per 1 caso. ^d Status definito alla fine del periodo di esposizione. Informazione mancante per 3 casi. ^e Sono inclusi in questa categoria 8 soggetti (3 casi e 5 controlli) con età ≤24 anni classificati come studenti. Informazione mancante per 2 casi e 1 controllo. ^f Genitori o fratelli/sorelle con tumore del sistema emolinfopoietico. Informazione mancante per 13 casi e 18 controlli.

4.2.2.RA Analisi multinomiale: rischio di decesso per patologia. Linea A.

La presente Fase Aggiuntiva dispone di una aumentata potenza di studio (paragrafo 2.4.RA) che ha permesso analisi più specifiche di quanto fosse stato possibile nella Fase Principale (Annesso A). La Tabella 11 mostra il rischio - controllato per *età e sesso* - in terzili di crescente esposizione residenziale cumulata in un'analisi multinomiale non condizionata, in grado di studiare il ruolo delle singole patologie nella definizione del rischio di morte; l'analisi è stata condotta sui soggetti che per almeno 10 anni avevano vissuto nella condizione di casalinghe, oppure di pensionati, oppure come non-occupati. Si tratta del gruppo di soggetti già individuati come coloro a maggior rischio nella fase Principale dell'Indagine relativa all'approccio della Linea A (Annesso A) e si tratta anche del gruppo di soggetti che plausibilmente risultavano meno affetti da problemi di miss-classificazione nell'esposizione rispetto a quanto potesse avvenire per gli occupati (ciò, forse, con più plausibilità per le casalinghe e i pensionati, di quanto potesse essere per i non occupati). Costoro, infatti credibilmente erano più presenti a casa nelle 24 ore di quanto fossero i soggetti occupati, e quindi la distanza dell'abitazione dalla Raffineria, plausibilmente per loro, meglio esprimeva il rischio individuale di esposizione ambientale di quanto fosse stato per i soggetti occupati (cfr. 1.RA Introduzione).

Escludendo per motivi di numerosità i due casi di linfoma di Hodgkin, presenti nell'insieme in analisi come anche si è proceduto per lo studio della Linea B, l'analisi multinomiale fu indirizzata sulle altre tre patologie in studio (cfr. 2.1.RA), riscontrando come leucemie e linfomi non-Hodgkin, esprimevano entrambe condizioni di rischio, peraltro non significativamente in questa analisi, e come i mielomi invece non presentavano in questa analisi specifica associazione con il rischio.

ANALISI LOGISTICA MULTINOMIALE NON CONDIZIONATA. LINEA A.

Tabella 11. Odds ratio (OR) di tumore del sistema emolinfopoietico per terzili di esposizione residenziale cumulata. Uomini e donne pensionati, casalinghe, non occupati; 55 casi e 111 controlli. (a) Intervalli di confidenza (IC) al 95% in test a due code (bidirezionale); (b) IC 95% in test ad una coda (unidirezionale). Linea A.

	Esposizione residenziale cumulata, terzili [†]			p trend [*]
	I	II	III	
(a) OR (IC 95%, bidirezionale)				
Leucemia (ICD-9: 204-208)				
<i>Casi/controlli</i>	5/38	8/39	9/33	
OR (IC 95%) controllato per età e sesso	1	1.62 (0.48-5.44)	1.91 (0.57-6.40)	0.292
Linfoma non Hodgkin (ICD-9: 200, 202)				
<i>Casi/controlli</i>	4/38	8/39	7/33	
OR (IC 95%) controllato per età e sesso	1	1.87 (0.51-6.80)	2.15 (0.57-8.12)	0.259
Mieloma (ICD-9: 203)				
<i>Casi/controlli</i>	5/38	5/39	4/33	
OR (IC 95%) controllato per età e sesso	1	1.00 (0.27-3.77)	0.92 (0.22-3.79)	0.911
(b) OR (IC 95% unidirezionale)				p trend ^{**}
Leucemia (ICD-9: 204-208)				
<i>Casi/controlli</i>	5/38	8/39	9/33	
OR (IC 95%) controllato per età e sesso	1	1.62 (≥ 0.58)	1.91 (≥ 0.69)	0.146
Linfoma non Hodgkin (ICD-9: 200, 202)				
<i>Casi/controlli</i>	4/38	8/39	7/33	
OR (IC 95%) controllato per età e sesso	1	1.87 (≥ 0.63)	2.15 (≥ 0.70)	0.130
Mieloma (ICD-9: 203)				
<i>Casi/controlli</i>	5/38	5/39	4/33	
OR (IC 95%) controllato per età e sesso	1	1.00 (≥ 0.33)	0.92 (≥ 0.28)	0.545

Nota: analisi logistica multinomiale, un caso di linfoma di Hodgkin e un controllo appaiato sono esclusi dall'analisi. [†] Terzili calcolati dalla distribuzione di tutti i controlli. ^{*} Wald test relativo alla variabile ordinale 'terzile di esposizione residenziale cumulata, (p>|z|). ^{**} Wald test relativo alla variabile ordinale 'terzile di esposizione residenziale cumulata, test ad una coda (p>z).

4.2.3.RA Valutazione del bias di selezione. Linea A.

Gli esiti dell'Indagine Principale risultarono affetti da un certo grado d'incertezza: sebbene infatti i risultati avevano portato all'emersione di un rischio di decesso apparentemente importante, era stato anche stimato che a causa della non alta adesione allo studio poteva essere occorsa una sovrastima del rischio di circa il 20% (Annesso A). Più precisamente era avvenuto che i familiari dei casi avevano significativamente risposto meno dei familiari dei controlli e la minor rispondenza non si era verificata in ugual misura tra soggetti esposti e tra soggetti non esposti, con ciò determinando una possibile distorsione nella stima dell'associazione tra esposizione residenziale e rischio di morte per tumore del sistema emolinfopoietico (Annesso A).

Nella presente Fase Aggiuntiva, come argomentato precedentemente, si disponeva della potenza statistica adeguata per opportunamente investigare il rischio di morte specificamente per i casi di leucemia e linfoma non Hodgkin (cfr. paragrafo 2.8.RA). Inoltre, in un'analisi sulla rispondenza (per gli aspetti metodologici si rinvia all'Annesso S Seconda Versione), con dati aggiornati al reclutamento raggiunto in Fase Aggiuntiva, si è evidenziata la pratica non esistenza di errori di stima almeno per le analisi su leucemia e linfoma non Hodgkin condotte per il presente Rapporto - l'errore stimato, questa volta nella direzione di una sottostima del rischio - se esso fosse stato presente - risultava inferiore allo 5% (Annesso S Seconda Versione, paragrafo Valutazione del bias di selezione). E' possibile invece che la scarsa numerosità specifica dei decessi per mieloma abbia comportato una distorsione nella stima del rischio associato a questa sola patologia a causa della diversa adesione tra soggetti casi e soggetti controlli tra gli esposti e non esposti (Annesso S Seconda Versione, paragrafo Valutazione del bias di selezione): è plausibile pensare, in relazione agli esiti delle analisi per la Linea B, che anche il mieloma, patologia per la quale vi è una limitata evidenza in letteratura [Baan 2009], abbia un ruolo nella definizione del rischio ambientale in studio, ma che non solo la rarità di questa malattia ma anche la sua particolare occorrenza nella popolazione anziana talvolta più difficilmente raggiungibile ne impediscano di fatto un'adeguata investigazione.

4.2.4.RA Caratteristiche dei casi di leucemia e linfoma non Hodgkin, delle loro abitazioni e rischio della condizione occupazionale. Linea A.

In forza degli esiti delle analisi e delle valutazioni sopra-esposte lo studio venne quindi indirizzato ad investigare l'associazione tra esposizione residenziale e decessi per leucemia e linfoma non-Hodgkin; in ragione dei risultati ottenuti nella Fase Principale l'analisi è stata indirizzata all'insieme dei soggetti pensionati, casalinghe, non occupati per almeno 10 anni (da qui, anche solo pensionati, casalinghe, non occupati). Le analisi su altri insiemi, approfondimenti e esiti di studi ancillari sono riportati estesamente in Annesso S Seconda Versione seconda versione.

La Tabella 12 presenta dati informativi di tipo generale sui set con casi di leucemia e linfoma non-Hodgkin; l'analisi interessava 85 *casi* e 146 *controlli* appaiati e indagava sull'associazione delle loro caratteristiche con lo status caso controllo. I *casi* presentavano un'età media di 72.2 ± 16.4 anni; mentre per i *controlli* la media appaiata (valore medio delle medie entro set) era di 72.2 ± 16.5 anni. *Casi* e *controlli* non differivano per quanto concerne il livello di istruzione e la variabile *stato civile*. La frequenza di non fumatori, era inferiore tra i *casi* rispetto ai *controlli* (51% e 58%, rispettivamente), mentre tra i *casi* significativamente prevalevano gli ex-fumatori (34% vs 22%); si noti che le informazioni sul fumo erano riferite alla fine del periodo studiato. Rispetto ai non fumatori, l'OR di essere *caso* era significativamente 2.71 [IC 95%: 1.12 – 6.53] per gli ex-fumatori e 1.09 [IC 95%: 0.43 – 2.72] per i fumatori. I soggetti con familiari (genitori o fratelli/sorelle) che avevano avuto un tumore del sistema emolinfopoietico erano più frequenti tra i *casi* che tra i *controlli* (12% vs 3%), ma non significativamente: OR = 3.06 [IC 95%: 0.91 – 10.31]. Si consideri peraltro, che la variabile *familiarità* non poteva essere considerata un potenziale confondente anche qualora fosse risultata associata all'esposizione residenziale cumulata; il tumore insorto nei familiari dei *casi* potrebbe infatti esso stesso dipendere dall'esposizione residenziale e non da un fattore indipendente di rischio.

Le Tabelle 13-15 presentano le caratteristiche dei set con casi di leucemia e linfoma non-Hodgkin relativi ai soggetti pensionati, casalinghe o non-occupati. Lo studio analizzava 38 *casi* e 56 *controlli* appaiati. I *casi* presentavano un'età media di 81.9 ± 6.7 anni; mentre per i *controlli* la media appaiata (valore medio delle medie entro set) era di 82.0 ± 6.3 anni.

In Tabella 13 *casi* e *controlli* non differivano per quanto concerne il livello di istruzione e la variabile *stato civile*; la frequenza di non fumatori, era praticamente identica tra i *casi* e i *controlli* (65% e 66%, rispettivamente): dati relativi alla fine del periodo studiato. I soggetti con familiari (genitori o fratelli o sorelle) che avevano avuto un tumore del sistema emolinfopoietico erano apparentemente più frequenti tra i *casi* che tra i *controlli* ma l'esigua numerosità disponibile impediva una compiuta valutazione del fenomeno e ulteriori accertamenti (Tabella 13).

La Tabella 14 presenta la distribuzione di frequenza, nei *casi* e nei *controlli*, dei soggetti con più di 10 anni o con meno di 10 anni trascorsi in abitazioni con caratteristiche abitative assunte essere coinvolte con l'insorgenza dei tumori d'interesse. I due gruppi non mostravano differenze di frequenza di rilievo per tutte le variabili considerate.

La Tabella 15 presenta la distribuzione di frequenza, nei *casi* e nei *controlli*, dei soggetti con più di 10 anni o con meno di 10 anni trascorsi in abitazioni prossime a strutture assunte essere coinvolte con l'insorgenza dei tumori d'interesse. Anche in questa Tabella i due gruppi non mostravano differenze di frequenza di rilievo; anche se le variabili *carrozzeria* (abitazioni in prossimità di carrozzeria) e *lavanderia* (abitazioni in prossimità di lavanderia), mostravano associazioni significative con lo status caso/controllo, ma in modo inverso all'attesa ed erano, ciò più specificamente per la variabile *carrozzeria*, affette da problemi di ridotta numerosità.

Tabella 12. Caratteristiche dei set di leucemia e di linfoma non Hodgkin, 85 casi e 146 controlli appaiati. Linea A.

	casi		controlli		OR ^a	IC 95%
	N	%	n	%		
Età						
0 – 19	1	1.2	3	2.1		
20 – 39	5	5.9	7	4.8		
40 – 59	7	8.2	13	8.9	-	-
60 – 79	44	51.8	71	48.6		
≥ 80	28	32.9	52	35.6		
Sesso						
Maschi	47	55.3	79	54.1		
Femmine	38	44.7	67	45.9	-	-
Istruzione						
Nessuna – licenza media inferiore	67	79.8	120	82.2	1	-
≥ licenza media superiore	17	20.2	26	17.8	1.30	0.60-2.84
Stato civile						
Non coniugato	37	44.1	67	45.9	1	-
Coniugato ^b	47	55.9	79	54.1	1.09	0.53-2.24
Fumo attivo ^c						
Non fumatore	42	50.6	84	57.5	1	-
Ex fumatore	28	33.7	32	21.9	2.71	1.12-6.53
Fumatore	13	15.7	30	20.6	1.09	0.43-2.72
Familiarità ^e						
No	66	88.0	128	97.0	1	-
Sì	9	12.0	4	3.0	3.06	0.91-10.31

^aOR stimato con regressione logistica condizionata controllata per sesso, età e periodo in appaiamento. ^b Informazione mancante per 1 caso. ^c Non coniugato: celibe/nubile, separato/divorziato, o vedovo. Informazione mancante per 1 caso.

^d Status definito alla fine del periodo di esposizione. Informazione mancante per 2 casi. ^e Genitori o fratelli/sorelle con tumore del sistema emolinfopoietico. Informazione mancante per 10 casi e 14 controlli.

Tabella 13. Caratteristiche dei set di leucemia e linfoma non Hodgkin: uomini e donne pensionati, casalinghe, non occupati: 38 casi e 56 controlli appaiati. Linea A.

	casi		controlli		OR ^a	IC 95%
	n	%	n	%		
Età						
0 – 19	0	0.0	0	0.0		
20 – 39	0	0.0	0	0.0		
40 – 59	0	0.0	0	0.0	-	-
60 – 79	16	42.1	18	32.1		
≥ 80	22	57.9	38	67.9		
Sesso						
Maschi	15	39.5	20	35.7		
Femmine	23	60.5	36	64.3	-	-
Istruzione						
Nessuna – licenza media inferiore	35	92.1	52	92.9	1	-
≥ licenza media superiore	3	7.9	4	7.1	1.22	0.27-5.57
Stato civile						
Non coniugato	22	57.9	38	67.9	1	-
Coniugato ^b	16	42.1	18	32.1	1.71	0.52-5.55
Fumo attivo ^c						
Non fumatore	24	64.9	37	66.1	1	-
Ex fumatore	11	29.7	14	25.0	1.37	0.19-9.78
Fumatore	2	5.4	5	8.9	0.71	0.10-5.29
Familiarità ^e						
No	26	86.7	46	95.8	1	-
Sì	4	13.3	2	4.2	1.73	0.28-10.55

^a OR stimato con regressione logistica condizionata controllata per sesso, età e periodo in appaiamento. ^b Non coniugato: celibe/nubile, separato/divorziato, o vedovo. ^c Status definito alla fine del periodo di esposizione. Informazione mancante per 1 caso. ^d Genitori o fratelli/sorelle con tumore del sistema emolinfopoietico. Informazione mancante per 8 casi e 8 controlli

Tabella 14. Caratteristiche delle case abitate nel periodo di esposizione dai set dei casi di leucemia e linfoma non Hodgkin: uomini e donne pensionati, casalinghe, non occupati. Linea A.

<i>Caratteristiche dell'abitazione</i>	Anni	casi		controlli		P
		n	%	n	%	Chi2
Zona urbana	< 10	4	10.8	6	10.9	1.000*
	≥ 10	33	89.2	49	89.1	
Piano terra	< 10	25	67.6	38	69.1	0.877
	≥ 10	12	32.4	17	30.9	
Fumo passivo ^a	< 10	21	56.8	30	54.6	0.834
	≥ 10	16	43.2	25	45.4	
Combustibile ^b	< 10	35	94.6	52	98.1	0.566*
	≥ 10	2	5.4	1	1.9	
Aree coltivate ^c	< 10	30	93.8	48	92.3	1.000*
	≥ 10	2	6.2	4	7.7	
Fitofarmaci ^d	< 10	35	97.2	50	98.0	1.000*
	≥ 10	1	2.8	1	2.0	
Traffico ^e	< 10	16	43.2	20	36.4	0.507
	≥ 10	21	56.8	35	63.6	

^a Presenza di coabitanti fumatori. ^b Riscaldamento autonomo a legna o carbone. ^c Aree coltivate con fitofarmaci nei pressi dell'abitazione ^d Regolare uso di fungicidi, pesticidi, insetticidi o erbicidi da parte del soggetto nella propria abitazione. ^e Strade trafficate a meno di 100 metri dall'abitazione. *Test esatto di Fisher

Tabella 15. Strutture presenti a meno di 200 metri dalle case abitate nel periodo di esposizione dai set dei casi di leucemia e linfoma di non Hodgkin: uomini e donne pensionati, casalinghe, non occupati. Linea A.

	anni	casi		controlli		P
		n	%	n	%	Chi2
Distributore di carburante	< 10	22	59.46	39	70.91	0.255
	≥ 10	15	40.54	16	29.09	
Antenne ^a	< 10	34	94.44	40	81.63	0.108*
	≥ 10	2	5.56	9	18.37	
Industria tessile/calzaturiera	< 10	34	91.89	55	100.00	0.062*
	≥ 10	3	8.11	0	0.00	
Industria metalmeccanica	< 10	35	94.59	50	92.59	1.000*
	≥ 10	2	5.41	4	7.41	
Carrozzeria	< 10	36	97.30	45	81.82	0.045*
	≥ 10	1	2.70	10	18.18	
Lavanderia	< 10	31	83.78	35	63.64	0.035
	≥ 10	6	16.22	20	36.36	
Discarica	< 10	37	100.00	55	100.00	-
	≥ 10	0	0.00	0	0.00	
Cava	< 10	37	100.00	55	100.00	-
	≥ 10	0	0.00	0	0.00	
Elettrodotti **	< 10	28	80.00	36	66.67	0.172
	≥ 10	7	20.00	18	33.33	
Centrale/stazione elettrica**‡	< 10	35	100.00	53	98.15	-
	≥ 10	0	0.00	1	1.85	

^a Antenne per trasmissioni radiotelevisive o per telefonia mobile **Informazione da georeferenziazione. ‡ Un solo soggetto ha abitato 15 anni a meno di 500 metri da una centrale elettrica. *Test esatto di Fisher

La Tabella 16 riporta la frequenza dei *cas*i e dei *controlli* in categorie di anni di lavoro in occupazioni a rischio per mortalità per tumore del sistema emolinfopoietico, secondo i metodi DORS e OCCAM: per entrambi i metodi non emergevano differenze di rilievo tra i *cas*i e i *controlli*. La Tabella 17 mostra l'associazione con lo status di caso o controllo per i soggetti esposti ad occupazioni a rischio per più di 10 anni e per meno di 10 anni: anche da questa analisi non emergevano indicazioni su un possibile ruolo dell'occupazione nella definizione del rischio di morte, anche se entrambi i metodi (DORS e OCCAM) presentavano una lievissima non significativa tendenza ad una associazione positiva tra esposizione a lungo termine a occupazioni a rischio e decesso per malattia.

Tabella 16. Numero di anni lavorativi con occupazioni a rischio per l'insorgenza di tumori del sistema emolinfopoietico. Linea A.

	anni	casi		controlli	
		n	%	n	%
Esposizione occupazionale (metodo DORS)	0	72	86.75	124	85.52
	1 – 9	5	6.02	13	8.97
	10 - 15	6	7.23	8	5.52
Esposizione occupazionale (metodo OCCAM)	0	68	81.93	123	84.83
	1 – 9	9	10.84	13	8.97
	10 - 15	6	7.23	9	6.21

Tabella 17. Associazione tra status caso/controllo e frazione di periodo caratterizzata da occupazioni a rischio: odds ratio (OR) e intervallo di confidenza al 95% (IC 95%). Casi di leucemia, linfoma non Hodgkin e relativi controlli. Linea A.

Esposizione professionale	<i>cas</i> i/ <i>controlli</i>	OR ^a	IC 95%
< 10 anni (metodo DORS)	76/133	1	
≥ 10 anni (metodo DORS)	6/8	1.22	0.42-3.58
< 10 anni (metodo OCCAM)	76/132	1	-
≥ 10 anni (metodo OCCAM)	6/9	1.15	0.41-3.28

^aOdds ratio stimato con regressione logistica condizionata controllata per sesso, età e periodo in appaiamento.

4.2.5.RA. Caratteristiche dei soggetti, delle loro abitazioni e rischio occupazionale: conclusioni. Linea A.

Nei paragrafi precedenti, in Tabella 10 si sono presentate le caratteristiche dell'insieme dei soggetti reclutati, in Tabella 12 si sono presentate le caratteristiche dei set dei casi con leucemia e linfoma non Hodgkin, i decessi che l'analisi multinomiale ha indicato, sebbene non significativamente, essere coinvolti con l'esposizione alla Raffineria (Tabella 11), almeno per quanto concerne gli esiti ottenuti per la Linea A. Successivamente nelle Tabelle 13-17 sono state presentate le caratteristiche individuali e le informazioni sulle variabili abitative o occupazionali, possibili covariate per le analisi finali relativamente ai soggetti pensionati, casalinghe, non occupati: il gruppo di soggetti già evidenziato come a maggior rischio nella Fase Principale. Come prima riferito, in Annesso S Seconda Versione è riportata in dettaglio l'analisi per lo studio delle covariate condotte sia per i set dei casi con leucemia e linfoma non Hodgkin che per il gruppo tra loro che erano pensionati, casalinghe, non occupati per almeno 10 anni.

Di seguito si riportano le conclusioni complessive dell'indagine condotta primariamente sui set dei casi con leucemia e linfoma non Hodgkin riportato in Annesso S Seconda Versione.

In sintesi:

a) non sono state indagate, oppure non sono state oggetto di approfondimenti ulteriori per l'estrema esiguità dei soggetti coinvolti o esposti, le variabili:

i) relative a malattie rare o specifiche predisponenti l'occorrenza di tumori del sistema emolinfopoietico: ataxia telangiectasia, neurofibromatosi tipo I, immunodeficienza ereditaria, sindrome di Down, riarrangiamenti cromosomici MLL e TEL-AML 1, epatite A, infezione da HIV virus, infezione da RNA virus, infezione da HTLV II virus;

ii) relative a patologie a rischio per l'occorrenza della malattia: *meningite, mononucleosi, tubercolosi*;

iii) relative a caratteristiche dell'abitazione: abitazione con riscaldamento autonomo a legna o carbone, regolare uso di fitofarmaci da parte del soggetto nell'area della abitazione, abitazione prossima a industria tessile o delle calzature, abitazione prossima a industria metalmeccanica, abitazione in prossimità di discarica, abitazione in prossimità di cava o miniera;

b) non evidenziavano significative differenze tra *casi* e *controlli* e non evidenziavano o non assumevano un ruolo di confondimento (Annesso S Seconda Versione), le variabili:

i) per quanto concerne le caratteristiche personali: *istruzione, stato civile, familiarità* (genitori/fratelli/sorelle con tumore del sistema emolinfopoietico);

ii) relative a patologie a rischio per l'occorrenza della malattia: *allergia, asma, cardiopatie, emofilia, epatiti, infezione delle vie urinarie, polmonite e ulcera*;

iii) relative a caratteristiche dell'abitazione: abitazione a piano terra, abitazione in prossimità di aree coltivate, abitazione con coabitanti fumatori (fumo passivo), abitazione in prossimità di traffico, abitazione in prossimità di carrozzerie, abitazione in prossimità di lavanderie, abitazione in prossimità di antenne, abitazione in prossimità di elettrodotti;

iv) rischio occupazionale;

c) non evidenziavano significative differenze tra *casi* e *controlli* e avevano un piccolo effetto di confondimento ma non sono state considerate nei modelli finali perché per le patologie non era disponibile l'età alla diagnosi, le variabili:

i) relative a patologie associate a rischio per l'occorrenza della malattia: *diabete, gastrite*;

d) evidenziavano significative differenze tra *casi* e *controlli* ma non assumevano un ruolo di confondimento (Annesso S Seconda Versione), le variabili:

i) relative a patologie a rischio per l'occorrenza della malattia (Annesso S Seconda Versione): *anemia, infiammazione alla ghiandola*;

e) furono infine considerate da includere nei modelli finali, le seguenti variabili che mostravano di poter svolgere un ruolo di confondimento (Annesso S Seconda Versione):

i) per quanto concerne le caratteristiche personali: *fumo attivo*;

ii) per quanto concerne le variabili indicative di possibili fattori espositivi delle abitazioni: abitazione in *zona urbana* e abitazione in prossimità di *distributore di carburante*.

4.2.6.RA Odds ratio (OR) di esposizione abitativa cumulata. Linea A.

Nel presente paragrafo sono presentati i risultati relativi alla stima dell'eccesso di rischio di morte per tumore emolinfopoiatico (se esso fosse stato presente) associato ad esposizione residenziale cumulata nei soggetti pensionati, casalinghe, non-occupati. Approfondimenti e analisi additive sono presentate in Annesso S Seconda Versione; si noti che tali approfondimenti e tali analisi additive saranno anche richiamate nel capitolo conclusivo e hanno portato sistematicamente a risultati compatibili con quelli qui mostrati.

Di seguito sono presentati in Tabella 18 i rischi abitativi per pensionati, casalinghe o non occupati e in Tabella 19 in rischi per quelli tra loro che anche avevano sempre vissuto nell'area in studio. Sono presentati gli OR controllati, in appaiamento, per *Sesso, età e periodo*; per la rilevanza nella conoscenza di effetti che potrebbero spiegare in altro modo i possibili eccessi di mortalità associati a prossimità alla Raffineria, anche se non sempre matematicamente giustificati da un'effettiva capacità di aumentare l'adattamento del modello ai dati (Likelihood ratio (LR) test), si presentano anche gli aggiustamenti per *fumo attivo*, abitazione in prossimità di distributore di carburante e abitazione in zona urbana. Si tratta delle variabili che hanno mostrato di dover essere considerate in modelli multivariabili per l'insieme dei set dei decessi per leucemia e linfoma non-Hodgkin, ma che per il gruppo di pensionati, casalinghe, non occupati tendevano spesso ad assumere un ruolo marginale, sia quando singolarmente considerate che quando contemporaneamente introdotte nel medesimo modello. In questa sede non verranno presentati i modelli controllati per più fattori contemporaneamente (informazione del resto accessibile in Annesso S Seconda Versione).

In ogni analisi si osservava un aumento del rischio di mortalità al crescere del livello di esposizione abitativa per le malattie in studio (leucemia e linfoma non Hodgkin) con trend statisticamente significativo nel test a una coda. Gli OR, controllati in appaiamento, al crescere dei terzili, erano: **1** nel primo terzile, 1.79 nel secondo terzile [IC 95% test a due code: 0.57-5.62, IC 95% test ad una coda: ≥ 0.69] e, 3.20 nel terzo terzile [IC 95% test a due code: 0.82-12.45, IC 95% test ad una coda: ≥ 1.02] (p trend a due code = 0.082, p trend a una coda = **0.041**) per l'insieme dei pensionati,

casalinghe, non occupati (Tabella 18), ed erano: 1 nel primo terzile, 2.12 nel secondo terzile [IC 95% test a due code: 0.60-7.47, IC 95% test ad una coda: ≥ 0.74], 3.64 nel terzo terzile [IC 95% test a due code: 0.87-15.17, IC 95% test ad una coda: ≥ 1.10] (p trend a due code = 0.065, p trend a una coda = **0.033**) per quelli che nel periodo indagato avevano vissuto entro l'area di studio (Tabella 19). L'aggiustamento per *fumo attivo* mostrava un significativo aumento degli OR, tuttavia tale aggiustamento non risultava aumentare la bontà del modello (LR test p = 0.724 in Tabella 19). L'aggiustamento per abitazione in zona urbana produceva un aumento degli OR con trend significativo anche nel test a due code (Tabella 18); è da notare però che le stime degli OR controllati per questa variabile potevano essere affette da problemi di numerosità, infatti la quasi totalità dei soggetti aveva abitato in zona urbana e solo 5 in zona extra-urbana (1 *caso* e 4 *controlli*). L'esito complessivo, da leggersi pertanto preferibilmente nei risultati dell'analisi controllata per sesso, età e periodo in appaiamento (la terza colonna nelle Tabelle 18 e 19), è quello di un effetto importante di relazione tra localizzazione delle abitazioni ed esposizione alla Raffineria per le persone che nel periodo indagato hanno sempre abitato nell'area in studio e che, per la loro condizione occupazionale, hanno presumibilmente vissuto buona parte della giornata in casa. Anche una in una lettura non tecnica e in qualche modo approssimativa della Tabella 19, si osserva che a fronte di un rapporto *casì:controlli* pari a **5:16** nel primo terzile, che era l'atteso, vi era un rapporto *casì:controlli* pari a **13:11** nel terzo terzile a più alta esposizione, cioè laddove i *casì* avrebbero dovuto essere poco meno di un terzo dei *controlli*, se riscontrava invece in condizioni di maggiore esposizione un numero di *casì* più alto del numero di controlli.

4.2.7.RA Conclusioni dello studio della linea A

La linea A, dopo l'avvenuta fase Aggiuntiva, ha permesso lo studio della storia abitativa di 295 soggetti, 109 casi e 186 controlli appaiati, analizzando la loro storia abitativa e l'esposizione a fattori che potevano confondere la relazione tra eccesso di mortalità e esposizione abitativa. Complessivamente lo studio A dopo la recente fase ha confermato, precisandone le stime, i risultati delle analisi già mostrate in passato nell'Annesso A che indicavano la presenza di condizioni di eccesso di rischio significativo per i soggetti che più plausibilmente avevano vissuto in prossimità della Raffineria. Le variabili fumo attivo, prossimità a distributori di carburante e abitazione in zona urbana vennero considerate come fattori di confondimento. Pensionati, casalinghe e non occupati, quindi più in generale le donne e gli anziani, si confermavano gruppi di popolazione a importante rischio abitativo dopo almeno 10 anni di esposizione in prossimità della Raffineria.

Tabella 18. Odds ratio di morte per leucemia e linfoma non Hodgkin in terzili di esposizione abitativa cumulata. Uomini e donne, pensionati, casalinghe, non occupati. Analisi basata su 36 casi e 53 controlli appaiati.
(a) Intervalli di confidenza (IC) al 95% in test a due code (bidirezionale); (b) IC 95% in test ad una coda (unidirezionale).
Linea A.

Esposizione abitativa cumulata, terzili	<i>casi/controlli</i>	(a)	(a)	(a)	(a)
		OR * (IC 95% bidirezionale)	OR ** (IC 95% bidirezionale)	OR *** (IC 95% bidirezionale)	OR **** (IC 95% bidirezionale)
I	7/18	1	1	1	1
II	16/24	1.79 (0.57-5.62)	2.32 (0.67-7.98)	1.75 (0.56-5.49)	1.95 (0.59-6.40)
III	13/11	3.20 (0.82-12.45)	3.98 (0.95-16.69)	3.08 (0.78-12.11)	3.43 (0.85-13.79)
p trend		0.082	0.049	0.096	0.071
Esposizione abitativa cumulata, terzili	<i>casi/controlli</i>	(b)	(b)	(b)	(b)
		OR * (IC 95% unidirezionale)	OR ** (IC 95% unidirezionale)	OR *** (IC 95% unidirezionale)	OR **** (IC 95% unidirezionale)
I	7/18	1	1	1	1
II	16/24	1.79 (≥ 0.69)	2.32 (≥ 0.82)	1.75 (≥ 0.67)	1.95 (≥ 0.72)
III	13/11	3.20 (≥ 1.02)	3.98 (≥ 1.19)	3.08 (≥ 0.97)	3.43 (≥ 1.07)
p trend		0.041	0.025	0.048	0.036

Nota: OR stimati con regressione logistica condizionata. * OR controllato per sesso, età e periodo (nell'appaiamento). ** OR controllato per sesso, età e periodo (nell'appaiamento), per fumo attivo (LR test, p = 0.743); un caso con informazione mancante su fumo attivo e relativo controllo appaiato sono esclusi da questa analisi. Nel sottogruppo con informazione su fumo attivo, gli OR controllati per sesso, età e periodo, in terzili crescenti di punteggio cumulato erano: 1, 2.29 (IC 95% bidirezionale: 0.67-7.86; IC 95% unidirezionale: ≥ 0.81), 3.85 (IC 95% bidirezionale: 0.93-15.98; IC 95% unidirezionale: ≥ 1.16) (cfr Annesso S Seconda Versione). *** OR controllato per sesso, età e periodo (nell'appaiamento), per abitazione a meno di 200 m da distributori di carburante (≥10 anni vs <10 anni) (LR test, p = 0.409). **** OR controllato per sesso, età e periodo (nell'appaiamento), e per abitazione in zona urbana (≥10 anni vs <10 anni) (LR test, p = 0.519).

Tabella 19. Odds ratio di morte per leucemia e linfoma non Hodgkin in terzili di esposizione abitativa cumulata. Uomini e donne che entro la finestra temporale hanno sempre abitato nell'area in studio e ivi vissuto come pensionati, casalinghe, non occupati. Analisi basata su 34 casi e 50 controlli appaiati.

(a) Intervalli di confidenza (IC) al 95% in test a due code (bidirezionale); (b) IC 95% in test ad una coda (unidirezionale). Linea A.

Esposizione abitativa cumulata, terzili	casi/controlli	(a)	(a)	(a)	(a)
		OR * (IC 95% bidirezionale)	OR ** (IC 95% bidirezionale)	OR *** (IC 95% bidirezionale)	OR **** (IC 95% bidirezionale)
I	5/16	1	1	1	1
II	16/23	2.12 (0.60-7.47)	2.98 (0.74-11.98)	2.00 (0.57-7.06)	2.83 (0.69-11.54)
III	13/11	3.64 (0.87-15.17)	4.83 (1.03-22.61)	3.40 (0.80-14.39)	4.67 (0.97-22.49)
p trend		0.065	0.038	0.084	0.044
Esposizione abitativa cumulata, terzili	casi/controlli	(b)	(b)	(b)	(b)
		OR * (IC 95% unidirezionale)	OR ** (IC 95% unidirezionale)	OR *** (IC 95% unidirezionale)	OR **** (IC 95% unidirezionale)
I	5/16	1	1	1	1
II	16/23	2.12 (≥ 0.74)	2.98 (≥ 0.93)	2.00 (≥ 0.70)	2.83 (≥ 0.87)
III	13/11	3.64 (≥ 1.10)	4.83 (≥ 1.32)	3.40 (≥ 1.01)	4.67 (≥ 1.25)
p trend		0.033	0.019	0.042	0.022

Nota. OR stimati con regressione logistica condizionata. * OR controllato per sesso, età e periodo (nell'appaiamento). ** OR controllato per sesso, età e periodo (nell'appaiamento), per fumo attivo (LR test, $p = 0.724$); un caso con informazione mancante su fumo attivo e relativo controllo appaiato sono esclusi da questa analisi. Nel sottogruppo con informazione su fumo attivo, gli OR controllati per sesso, età e periodo, in terzili crescenti di punteggio cumulato, significativi al test per il trend ($p = 0.041$ al test bidirezionale e 0.020 al test unidirezionale), erano: 1, 2.93 (IC 95% bidirezionale: 0.73-11.77; IC 95% unidirezionale: ≥ 0.91), 4.66 (IC 95% bidirezionale: 1.00-21.60; IC 95% unidirezionale: ≥ 1.28) (cfr Annesso S Seconda Versione). *** OR controllato per sesso, età e periodo (nell'appaiamento), per abitazione a meno di 200 m da distributori di carburante (≥ 10 anni vs < 10 anni) (LR test, $p = 0.438$). **** OR controllato per sesso, età e periodo (nell'appaiamento), e per abitazione in zona urbana (≥ 10 anni vs < 10 anni) (LR test, $p = 0.177$).

4.3.RA RISULTATI: LA LINEA B NEI SOGGETTI DELLA LINEA A

Il presente paragrafo riporta i risultati delle analisi con approccio della Linea B (studio della storia residenziale acquisita da Anagrafi Comunali) sui soggetti partecipanti alla Linea A: si tratta di risultati additivi ai soli esiti dello studio della Linea A precedentemente presentati. Il presente paragrafo permette il confronto e una valutazione tra gli esiti dei due approcci qualora si considerassero solo le informazioni della storia domiciliare e non come si è presentato nel precedente paragrafo anche le informazioni su variabili di confondimento nella relazione tra esposizione domiciliare e mortalità per tumori emolinfopoietici.

L'approccio della linea B in generale tende a innalzare le stime di rischio e in particolare per i soggetti plausibilmente meglio definiti in termini di esposizione dagli indicatori domiciliari: le donne, gli anziani o meglio i pensionati, le casalinghe e i non occupati; tale effetto si può ben apprezzare confrontando la Tabella 20 con la Tabella 21, dove sullo stesso insieme di pensionati, casalinghe e non occupati si è stimato prima l'eccesso di mortalità attraverso l'approccio residenziale della linea B (Tabella 20) e poi attraverso l'approccio abitativo della linea A (Tabella 21). L'approccio residenziale stimava un eccesso significativo di mortalità nel II terzile dell'esposizione pari a **2.66** [IC 95% test a due code: 1.04 – 6.79; IC 95% test ad una coda: ≥ 1.21] per pensionati, casalinghe e non occupati (Tabella 20), mentre all'approccio abitativo, l'eccesso di rischio sullo stesso insieme di soggetti, sebbene chiaramente presente, non raggiungeva la significatività (Tabella 21). L'eccesso di rischio con l'approccio residenziale era particolarmente evidente se ulteriormente si investigava il solo contingente femminile di quell'insieme, con un significativo OR per il II terzile dell'esposizione pari a **3.65** [IC 95% test a due code: 1.18 – 11.35; IC 95% test ad una coda: ≥ 1.41] (Tabella 22), mentre l'eccesso di rischio era presente, ma non significativamente, nell'approccio abitativo (Tabella 23). Per quanto concerne il contingente maschile sempre di quell'insieme, decisamente meno numeroso del contingente femminile (e plausibilmente affetto da problemi di bassa numerosità), i rischi, sebbene chiaramente presenti, non raggiungevano la significatività statistica sia nell'analisi con approccio residenziale (Tabella 24), che nell'analisi con approccio abitativo (Tabella 25). Si noti che la presenza di un rischio, sebbene non significativo, anche per il contingente maschile, suggerisce che l'associazione tra esposizione residenziale e rischio di morte per tumore del sistema emolinfopoietico evidenziata nel gruppo di pensionati, casalinghe, non occupati risulta essere presente indipendentemente dal sesso.

E' infine interessante rilevare che nell'analisi relativa ai set con decessi per leucemia e linfoma non Hodgkin, nel gruppo di pensionati, casalinghe, non occupati che nel periodo di esposizione avevano sempre risieduto nell'area in studio, l'approccio residenziale mostrava un significativo aumento del rischio all'aumentare dell'esposizione, con OR pari a **4.47** [IC 95% test a due code: 1.16-17.29] nel II terzile e pari a **4.56** [IC 95% test a due code: 1.02-20.46] nel III terzile (p trend=**0.031**, test a due code) (Tabella 26), mentre per l'insieme relativo all'approccio abitativo i

rischi, sebbene chiaramente presenti e anch'essi in crescita al crescere dei livelli di esposizione, raggiungevano la significatività solo al test a una coda (Tabella 27). Si noti che in questo confronto, i soggetti sempre residenti nell'area in studio non coincidevano esattamente con i soggetti sempre abitanti nell'area in studio ma che, come detto, si osservava come in ambedue le analisi i rischi crescevano al crescere del terzile di esposizione.

Approfondimenti sul confronto degli esiti dei due approcci nelle analisi relative ai set dei decessi per leucemie e linfomi non Hodgkin sono presentati in Annesso S Seconda Versione.

UOMINI E DONNE

Tabella 20. Odds ratio (OR) di morte per tumore del sistema emolinfopoietico ed esposizione residenziale alla Raffineria (informazione da anagrafe, residenza). Uomini e donne pensionati, casalinghe, non occupati. Analisi basata su 50 casi e 74 controlli appaiati. (a) Intervalli di confidenza (IC) al 95% in test a due code (bidirezionale); (b) IC 95% in test ad una coda (unidirezionale). Linea B per i soggetti della Linea A.

	Punteggio di esposizione residenziale cumulata, terzili			p trend*
	I	II	III	
<i>casi/controlli</i>	10/30	25/28	15/16	
(a) OR (IC 95% bidirezionale)	1	2.66 (1.04-6.79)	2.24 (0.83-6.02)	0.084
(b) OR (IC 95% unidirezionale)	1	2.66 (≥1.21)	2.24 (≥0.98)	0.042

Nota: analisi logistica condizionata controllata per sesso, età e periodo in appaiamento.

*Likelihood ratio test a due code: $p > \chi^2$; Likelihood ratio test ad una code: $p > \text{rad}(\chi^2)$.

Tabella 21. Odds ratio (OR) di morte per tumore del sistema emolinfopoietico ed esposizione abitativa alla Raffineria (informazione da questionario, abitazione). Uomini e donne pensionati, casalinghe, non occupati. Analisi basata su 50 casi e 74 controlli appaiati di Tabella 20. (a) Intervalli di confidenza (IC) al 95% in test a due code (bidirezionale); (b) IC 95% in test ad una coda (unidirezionale). Linea A.

	Punteggio di esposizione abitativa cumulata, terzili			p trend*
	I	II	III	
<i>casi/controlli</i>	12/28	21/30	17/16	
(a) OR (IC 95% bidirezionale)	1	1.58 (0.65-3.84)	1.99 (0.78-5.12)	0.139
(b) OR (IC 95% unidirezionale)	1	1.58 (≥0.75)	1.99 (≥0.90)	0.070

Nota: analisi logistica condizionata controllata per sesso, età e periodo in appaiamento.

*Likelihood ratio test a due code: $p > \chi^2$; Likelihood ratio test ad una code: $p > \text{rad}(\chi^2)$.

DONNE

Tabella 22. Odds ratio (OR) di morte per tumore del sistema emolinfopoietico ed esposizione residenziale alla Raffineria (informazione da anagrafe). Donne pensionate, casalinghe, non occupate. Analisi basata su 32 casi e 49 controlli appaiati. (a) Intervalli di confidenza (IC) al 95% in test a due code (bidirezionale); (b) IC 95% in test ad una coda (unidirezionale). Linea B sui soggetti della Linea A.

	Punteggio di esposizione residenziale cumulata, terzili			p trend*
	I	II	III	
<i>casi/controlli</i>	6/22	17/16	9/11	
(a) OR (IC 95% bidirezionale)	1	3.65 (1.18-11.35)	2.23 (0.63-7.85)	0.115
(b) OR (IC 95% unidirezionale)	1	3.65 (≥ 1.41)	2.23 (≥ 0.77)	0.057

Nota: analisi logistica condizionata controllata per sesso, età e periodo in appaiamento.

*Likelihood ratio test a due code: $p > \chi^2$; Likelihood ratio test ad una code: $p > \text{rad}(\chi^2)$.

Tabella 23. Odds ratio (OR) di morte per tumore del sistema emolinfopoietico ed esposizione abitativa alla Raffineria (informazione da questionario). Donne pensionate, casalinghe, non occupate. Analisi basata su 32 casi e 49 controlli appaiati di Tabella 22. (a) Intervalli di confidenza (IC) al 95% in test a due code (bidirezionale); (b) IC 95% in test ad una coda (unidirezionale). Linea A.

	Punteggio di esposizione abitativa cumulata, terzili			p trend*
	I	II	III	
<i>casi/controlli</i>	8/19	14/19	10/11	
(a) OR (IC 95% bidirezionale)	1	1.80 (0.63-5.14)	1.73 (0.55-5.44)	0.302
(b) OR (IC 95% unidirezionale)	1	1.80 (≥ 0.74)	1.73 (≥ 0.66)	0.151

Nota: analisi logistica condizionata controllata per sesso, età e periodo in appaiamento.

*Likelihood ratio test a due code: $p > \chi^2$; Likelihood ratio test ad una code: $p > \text{rad}(\chi^2)$.

UOMINI

Tabella 24. Odds ratio (OR) di morte per tumore del sistema emolinfopoietico ed esposizione residenziale alla Raffineria (informazione da anagrafe). Uomini pensionati, non occupati. Analisi basata su 18 casi e 25 controlli appaiati. (a) Intervalli di confidenza (IC) al 95% in test bidirezionale); (b) IC 95% in test ad una coda (unidirezionale). Linea B sui soggetti della Linea A.

	Punteggio di esposizione residenziale cumulata, terzili			p trend*
	I	II	III	
<i>casi/controlli</i>	4/8	8/12	6/5	
(a) OR (IC 95% bidirezionale)	1	1.13 (0.19-6.53)	1.83 (0.35-9.56)	0.445
(b) OR (IC 95% unidirezionale)	1	1.13 (≥ 0.26)	1.83 (≥ 0.46)	0.223

Nota: analisi logistica condizionata controllata per sesso, età e periodo in appaiamento.

*Likelihood ratio test a due code: $p > \chi^2$; Likelihood ratio test ad una code: $p > \text{rad}(\chi^2)$.

Tabella 25. Odds ratio (OR) di morte per tumore del sistema emolinfopoietico ed esposizione abitativa alla Raffineria (informazione da anagrafe). Uomini pensionati, non occupati. Analisi basata su 18 casi e 25 controlli appaiati di Tabella 24. (a) Intervalli di confidenza (IC) al 95% in test a due code (bidirezionale); (b) IC 95% in test ad una coda (unidirezionale). Linea A.

	Punteggio di esposizione abitativa cumulata, terzili			p trend*
	I	II	III	
<i>casi/controlli</i>	4/9	7/11	7/5	
(a) OR (IC 95% bidirezionale)	1	1.13 (0.21-5.98)	2.54 (0.47-13.65)	0.265
(b) OR (IC 95% unidirezionale)	1	1.13 (≥ 0.28)	2.54 (≥ 0.62)	0.133

Nota: analisi logistica condizionata controllata per sesso, età e periodo in appaiamento.

*Likelihood ratio test a due code: $p > \chi^2$; Likelihood ratio test ad una code: $p > \text{rad}(\chi^2)$.

UOMINI E DONNE SOLO NELL'AREA IN STUDIO

Tabella 26. Odds ratio (OR) di morte per leucemia e linfoma non Hodgkin ed esposizione residenziale alla Raffineria (informazione da anagrafe, residenza). Uomini e donne pensionati, casalinghe, non occupati che avevano sempre risieduto nell'area in studio. Analisi basata su 33 casi e 48 controlli appaiati. (a) Intervalli di confidenza (IC) al 95% in test a due code (bidirezionale); (b) IC 95% in test ad una coda (unidirezionale). Linea B sui soggetti della Linea A.

	Punteggio di esposizione residenziale cumulata, terzili			p trend*
	I	II	III	
<i>casi/controlli</i>	5/20	17/18	11/10	
(a) OR (IC 95% bidirezionale)	1	4.47 (1.16-17.29)	4.56 (1.02-20.46)	0.031
(b) OR (IC 95% unidirezionale)	1	4.47 (≥1.43)	4.56 (≥1.30)	0.042

Nota: analisi logistica condizionata controllata per sesso, età e periodo in appaiamento.

*Likelihood ratio test a due code: $p > \chi^2$; Likelihood ratio test ad una code: $p > \text{rad}(\chi^2)$.

Tabella 27. Odds ratio (OR) di morte per leucemia e linfoma non Hodgkin ed esposizione abitativa alla Raffineria (informazione da questionario, abitazione). Uomini e donne pensionati, casalinghe, non occupati che avevano sempre abitato nell'area in studio. Analisi basata su 34 casi e 50 controlli appaiati. (a) Intervalli di confidenza (IC) al 95% in test a due code (bidirezionale); (b) IC 95% in test ad una coda (unidirezionale). Linea A.

	Punteggio di esposizione abitativa cumulata, terzili			p trend*
	I	II	III	
<i>casi/controlli</i>	5/16	16/23	13/11	
(a) OR (IC 95% bidirezionale)	1	2.12 (0.60-7.46)	3.64 (0.87-15.17)	0.065
(b) OR (IC 95% unidirezionale)	1	2.12 (≥0.74)	3.64 (≥1.10)	0.033

Nota: analisi logistica condizionata controllata per sesso, età e periodo in appaiamento.

*Likelihood ratio test a due code: $p > \chi^2$; Likelihood ratio test ad una code: $p > \text{rad}(\chi^2)$.

4.3.2.RA Conclusioni dello studio dei soggetti della linea A con approccio della linea B

L'approccio residenziale se applicato ai soggetti della linea A enfatizzava i rischi per le categorie a più alto rischio come pensionati, casalinghe, non occupati, e in generale per le donne, mentre comprimeva i rischi per le categorie a più ridotto rischio come gli uomini.

Complessivamente comunque lo studio residenziale (linea B), considerando anche i risultati di quest'ultimo paragrafo, ha mostrato coerenza con gli esiti complessivi dello studio abitativo (linea A), ciò soprattutto quando l'analisi era indirizzata alle patologie più fortemente riconosciute essere associate all'esposizione come la leucemia e il linfoma non Hodgkin e quando si consideravano i soggetti che plausibilmente presentavano un minor grado di misclassificazione dell'esposizione come pensionati, casalinghe, non occupati che hanno sempre vissuto nell'area in studio.

5.RA SINTESI E CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE – RAPPORTO AGGIUNTIVO SECONDA VERSIONE

L'Indagine oggetto del presente Rapporto è stata condotta presso la popolazione residente a Falconara Marittima e Comuni Limitrofi per l'espletamento di uno studio epidemiologico finalizzato alla valutazione dei rischi di decesso per patologie emolinfopoietiche associati ad esposizione residenziale alla Raffineria API di Falconara Marittima. Il presente Rapporto Aggiuntivo Seconda Versione è stato approntato dopo aver acquisito in data 14 settembre 2011 il consenso del Tavolo Tecnico istituito ai sensi del DGR n. 977 del 2006 della Regione Marche che ha preso visione del Rapporto Aggiuntivo Prima Versione. Nella presente Seconda Versione, che aggiorna e supera la Prima Versione, sono presentati gli esiti complessivi dell'Indagine al termine della Fase Aggiuntiva, specificatamente in relazione: (i) alle investigazioni condotte per aggiornare i risultati mostrati in Annesso A (Rapporto Finale del 29 gennaio 2009) connessi al piano di lavoro della linea A (in Allegato 1, il richiamo al significato di linea A e di linea B), (ii) alle investigazioni condotte connesse al piano di lavoro della linea B, e inoltre, (iii) allo studio per confrontare i risultati dell'approccio della linea A con quelli della linea B. La Fase Aggiuntiva fu promossa per estendere la base di reclutamento allo studio degli abitanti nell'area in studio, per il rafforzamento della potenza di studio e per contenere l'errore di reclutamento che gravava sulle stime di rischio di decesso evidenziato nell'Indagine Principale (Annesso A). L'Indagine Principale ha seguito l'approccio connesso alla linea A, che è l'approccio di riferimento della presente Indagine.

L'Indagine fu avviata con l'obiettivo di investigare in merito all'ipotizzato eccesso di tumori del sistema emolinfopoietico associato ad esposizione residenziale alla Raffineria nell'area in studio, includente i Comuni di Falconara Marittima, Montemarciano e Chiaravalle. L'Indagine fu condotta attraverso l'implementazione di uno studio analitico di mortalità mediante l'approccio casi-controlli su base di popolazione raggiunto acquisendo l'elenco dei decessi occorsi nella popolazione in studio nel decennio 1994 - 2003. Si tratta di un approccio metodologico basato sulla ricostruzione retrospettiva della storia di esposizione individuale dei soggetti in studio (i decessi-casi e i controlli, loro appaiati) – analizzata poi prospetticamente -, che mira a considerare tutti i casi di decesso occorsi nella zona specifica in studio, senza selezioni che possano alterarne gli esiti. La ricostruzione retrospettiva fu raggiunta attraverso due metodologie: la prima associata alla linea A, che ha investigato sulla storia abitativa dei soggetti in studio, acquisendo informazioni mediante somministrazione di questionari ai parenti dei soggetti in studio anche su possibili fattori di confondimento che potevano anch'essi spiegare l'ipotizzato eccesso di tumori, la seconda associata alla linea B, che ha investigato sulla storia residenziale dei soggetti in studio acquisendo informazioni dalle Anagrafi Comunali. La linea A ha permesso quindi un'indagine compiuta delle condizioni di rischio della popolazione studiata, ma numericamente dipendente dal livello di adesione all'intervista mediante questionario,

mentre la linea B ha permesso lo studio della quasi totalità dei soggetti individuati, ma non ha considerato i possibili fattori di confondimento nell'associazione tra esposizione residenziale e eccesso di decessi in studio.

Nell'Indagine, fu investigato un periodo di 15 anni, antecedente 5 anni la data indice (la data di decesso per i casi o la data di riferimento per i controlli, quella con la quale questi ultimi furono appaiati ai casi in ragione della loro età - $\pm 2,5$ anni - e sesso) o 2 anni per i soggetti più giovani (quelli tra 15 e 24 anni). Lo studio ha interessato una popolazione complessiva di 52.325 abitanti (al 2005), 25.278 uomini e 27.047 donne (si tratta della somma delle popolazioni dei tre comuni coinvolti nell'area in studio). La lista dei decessi è stata costituita acquisendo le informazioni dai certificati di morte. I dati di popolazione sono stati reperiti dalle Anagrafi Comunali ottenendo l'elenco individuale dei residenti in ogni giorno del periodo di studio nell'area in studio. Dalla popolazione complessiva così determinata, sono stati campionati con metodo casuale due controlli per ogni decesso, appaiati per sesso, periodo ed età (massimo $\pm 2,5$ anni dalla data indice); con l'analisi si è poi saggiato se la frequenza dei *cas*i era maggiore della frequenza dei *controlli* tra coloro che avevano vissuto in prossimità della Raffineria, rispetto alla frequenza di *cas*i e *controlli* che avevano vissuto più lontano dalla Raffineria. In totale, la lista dei casi e dei controlli appaiati, comprendeva 531 *soggetti*, tra i quali per 493 (165 casi e 328 controlli) furono rintracciati i familiari per essere sottoposti a intervista. Tra loro, per lo studio della linea A, nella Fase Principale accettarono di rispondere all'intervista i familiari di 346 soggetti appartenenti a 95 set (ogni set includeva un *cas*o ed almeno un *controllo*), successivamente i familiari di altri 30 soggetti accettarono l'intervista nella Fase Aggiuntiva rendendo così disponibili per l'analisi finale 109 set, in tal modo determinando l'incremento dell'adesione in termini di set di circa il 15% e adeguatamente rafforzando così, dopo la Fase Aggiuntiva, la potenza dello studio. Utilizzando l'indicatore *ultima abitazione* durante la Fase Principale, fu calcolato che a causa della partecipazione non completamente sufficiente e difforme tra *cas*i e *controlli* esposti, l'analisi della linea A poteva essere gravata da un errore di sovrastima del rischio di morte di circa il 20%; dopo la Fase Aggiuntiva, sempre per la linea A, relativamente ai set dei casi di leucemia e linfoma non Hodgkin, quelli d'interesse nelle analisi finali, il problema di errori nella partecipazione risultava materialmente eliminato, rimanendo una trascurabile possibile sottostima del rischio di morte inferiore al 5%. I dati relativi alla storia residenziale per le analisi delle linea B furono acquisiti dalle Anagrafi Comunali per 526 dei 531 soggetti individuati: 177 casi e 349 dei 354 controlli appaiati.

Nel presente Rapporto furono definiti *domicili*, i siti dove i soggetti avevano realmente vissuto; i *domicili* furono stimati o attraverso le abitazioni indicate tramite la storia abitativa acquisita dai questionari (linea A) o attraverso le residenze tramite la storia residenziale acquisita dalle Anagrafi Comunali (linea B); l'aggettivo domiciliare è qui impiegato in sostituzione degli aggettivi sia abitativo che residenziale; questi ultimi utilizzati solo quando appropriati. Come proxy di esposizione individuale complessiva l'Indagine ha impiegato primariamente l'indicatore di *esposizione domiciliare cumulata*, relativo a parametri spaziali (la distanza dei domicili dal

centroide della Raffineria) e a parametri temporali (il tempo di permanenza in ogni domicilio), ma in analisi ancillari, riportate in Annesso S Seconda Versione, si è anche provveduto a stimare il rischio espositivo con gli indicatori *domicilio principale* (il domicilio più a lungo utilizzato) e *ultimo domicilio* (il domicilio utilizzato alla fine del periodo di esposizione), entrambi meno precisi dell'indicatore di *esposizione domiciliare cumulata* anche se più frequentemente impiegati in indagini su rischi ambientali, e per i soggetti sempre domiciliati entro l'area in studio, si è anche stimato il rischio espositivo utilizzando l'indicatore *domicilio medio*, di recente introduzione, che calcola la localizzazione di un domicilio teorico medio durante il tempo di vita oggetto dello studio. I risultati ottenuti mediante l'impiego degli indicatori *residenza principale*, *ultima residenza* e *domicilio medio* sono risultati coerenti con quelli ottenuti mediante l'impiego dell'indicatore di *esposizione cumulata residenziale*. L'investigazione sulla storia individuale venne raggiunta nella linea A mediante intervista ai parenti dei soggetti in studio: l'intervista venne eseguita da personale addestrato. Ogni operazione venne condotta in cieco rispetto alla condizione di caso o controllo dei soggetti in studio. Sia per lo studio della linea A che della linea B, furono calcolate, mediante georeferenziazione o mediante sistemi automatici, le distanze dei domicili (rispettivamente abitazioni o residenze) dal centroide della Raffineria, relativamente alla storia individuale dei soggetti; per la sola linea A, che analizzava la presenza di fattori di confondimento furono anche calcolate le distanze delle abitazioni dagli elettrodotti e dalle centrali elettriche. In analisi multinomiale per la linea A si riscontrò che l'esposizione abitativa era associata ad aumento di rischio per le leucemie e i linfomi non Hodgkin, mentre non pareva associata ai mielomi - i set includenti i due soli casi di linfoma di Hodgkin in analisi non vennero considerati: lo studio si concentrò in modo particolare sui set dei casi di leucemia e linfoma non Hodgkin. Utilizzando le informazioni acquisite mediante intervista, venne studiato nell'ambito della linea A oltre ai fattori abitazione prossima a elettrodotti o a centrali elettriche, il ruolo di confondenti nella relazione tra esposizione abitativa e decessi per tumori del sistema ematolinfopoietico dei seguenti fattori: i) per quanto concerne le caratteristiche personali: l'istruzione, lo stato civile, la familiarità (genitori/fratelli/sorelle con tumore del sistema emolinfopoietico), e il fumo attivo; ii) per quanto concerne la prevalenza di malattie rare predisponenti l'occorrenza delle malattie in studio: ataxia telangectasia, neurofibromatosi tipo I, immunodeficienza ereditaria, sindrome di Down, riarrangiamenti cromosomici MLL e TEL-AML 1, epatite A, infezione da HIV virus, infezione da RNA virus, infezione da HTLV II virus; iii) per quanto concerne patologie ipotizzate associate all'occorrenza di patologie della malattia: epatite, meningite, mononucleosi, tubercolosi, polmonite, asma, ulcera, allergia, emofilia, cardiopatie, infezione alle vie urinarie, diabete, gastrite anemia e infiammazione alla ghiandola; iv) per quanto concerne le caratteristiche dell'abitazione: abitazione con riscaldamento autonomo a legna o carbone, regolare uso di fitofarmaci nell'area della abitazione, abitazione prossima a deposito di carburante, abitazione prossima a industria tessile o delle calzature, abitazione prossima a industria metalmeccanica, abitazione in prossimità di discarica, abitazione in prossimità di cava o miniera, abitazione a piano terra, abitazione in prossimità di aree coltivate,

abitazione con coabitanti fumatori (fumo passivo), abitazione in prossimità di traffico autoveicolare, abitazione in prossimità di carrozzerie, abitazione in prossimità di lavanderie, abitazione in prossimità di antenne per la trasmissione telefonica o radiotelevisiva, abitazione in prossimità di distributore di carburante e abitazione in zona urbana; v) per quanto concerne il rischio occupazionale: lo studio mediante due approcci (DORS e OCCAM), mostrando dopo analisi accurata che nessun fattore, tranne i fattori i) fumo attivo, ii) abitazione in prossimità di distributore di carburante e iii) abitazione in zona urbana, svolgeva un ruolo di confondente nello studio dell'associazione tra esposizione abitativa e Raffineria. I tre fattori confondenti citati vennero considerati nei modelli finali d'analisi della linea A, ma risultarono svolgere un modesto ruolo come covariate: nessuno risultò in grado di spiegare gli eccessi di rischio per i soggetti più esposti dal punto vista abitativo; i modelli tendevano cioè ad indicare come tali confondenti avessero un ruolo marginale nel descrivere la relazione tra rischio ed esposizione ambientale, essendo già adeguato l'aggiustamento per sesso, età e periodo eseguito in fase di appaiamento.

In forza dell'aumentata potenza di studio sempre per linea A, si affinò ulteriormente l'investigazione sui soggetti che per almeno 10 anni (pari ai 2/3 del periodo di vita individuale studiato) avevano vissuto come casalinghe, pensionati, o non occupati: soggetti già individuati come a maggior rischio nella Fase Principale e plausibilmente meno affetti da problemi di miss-classificazione nell'esposizione, perché credibilmente più presenti a casa di quanto fossero i soggetti occupati. Anche su questo insieme si valutarono gli effetti di tutti i fattori, offrendo esiti compatibili a quelli dell'insieme più ampio. Gli OR per leucemia e linfoma non Hodgkin dopo appaiamento, erano significativamente in aumento al crescere dei terzili di esposizione (p per il trend = **0.041**), sino al valore significativo di **3.20** nel terzo terzile (IC 95% al test ad una coda: \geq **1.02**), ed erano più marcati e significativamente (p per il trend = **0.033**), sino al valore significativo **3.64** nel terzo terzile (IC 95% test ad una coda: \geq **1.10**) nell'insieme di coloro che avevano vissuto entro l'area di studio tutta la storia di vita considerata. Al test a due code, per coloro che avevano sempre vissuto nel periodo considerato entro l'area, risultava significativo il terzo terzile in modelli aggiustati per fumo attivo, in un trend complessivamente significativo (p per il trend = **0.038**) ed era significativo anche il trend, in modelli aggiustati per abitazione in zona urbana (p per il trend = **0.044**).

In modo non dissimile agli esiti della linea A (Annesso A), nello studio della linea B si confermava un eccesso di rischio dovuto all'esposizione ambientale decisamente contenuto quando si considerava l'insieme della casistica, mentre si evidenziava un eccesso di rischio importante e significativo per le persone anziane, quelle con più di 74 anni, e per il totale delle donne: due insiemi di soggetti che plausibilmente avevano vissuto più tempo a casa. In questi due ultimi insiemi, l'eccesso di rischio era presente significativamente nel II terzile dell'esposizione, negli anziani, uomini e donne insieme considerati, per il linfoma non Hodgkin, essendo OR uguale a **2.41** [IC 95%, test a due code: 1.01 – 5.74] o, nell'insieme delle donne, per la leucemia essendo OR uguale a **2.82** [IC 95%, test a due code: 1.11 – 7.15], per il linfoma non Hodgkin, significativamente in questo caso solo in analisi unidirezionale, essendo l'OR uguale a

2.58 (≥ 1.12 test a una coda) e anche per il mieloma essendo l'OR uguale a **4.54** [IC 95%, test a due code: 1.39 – 14.82]. In analisi logistica condizionata, aggiustata in appaiamento per gli effetti età, periodo e sesso, veniva riconfermato per la linea B un rischio importante associato alle tre patologie individuate in analisi multinomiale in particolare per l'insieme delle donne che avevano sempre risieduto nell'area in studio, significativamente nel II terzile, essendo OR uguale a **2.79** [IC 95%, test a due code: 1.40 – 5.45], e tra loro, nelle più anziane, essendo OR uguale a **2.25** [IC 95%, test a due code: 1.00 – 5.06]. Per il tipo di approccio nell'analisi per la linea B non fu possibile considerare i fattori di confondimento per saggiare se gli eccessi di morte riscontrati fossero dipesi da fattori diversi dall'esposizione residenziale, ma si osservò che l'approccio residenziale, quando applicato ai soggetti intervistati (quelli della linea A) non ne contraddiceva gli esiti, ma al contrario, produceva innalzamenti importanti delle stime di rischio sia per gli uomini che per le donne: plausibilmente per questi soggetti l'informazione residenziale acquisita dalle Anagrafi Comunali migliorava la classificazione del loro livello di esposizione perché poteva essere più precisa nei tempi di permanenza nei diversi domicili di quanto fosse stata l'informazione acquisita dai questionari.

La presente Fase Aggiuntiva ha esteso e approfondito l'Indagine e ha contenuto in modo importante gli errori dovuti alla inadeguata partecipazione iniziale allo studio; i risultati raggiunti comunque tendono a confermare quelli ottenuti nella Fase Principale. Gli esiti delle diverse analisi sono in generale tra loro coerenti: aumentando l'accuratezza delle misure di esposizione, i rischi progressivamente aumentano. I diversi approcci adottati quando analizzano i gruppi a presumibile più alta esposizione mostrano un gradiente di rischio in aumento avvicinandosi alla Raffineria; si può assumere che il rischio sia stato particolarmente evidente per i soggetti che avevano domiciliato per più tempo entro i 4 km dalla sorgente inquinante. Le evidenze raccolte indicano in sintesi che nell'area è esistito un problema d'esposizione alla Raffineria associato ad eccesso di rischio di morte per leucemia e linfoma non Hodgkin (e forse anche di mieloma, stando agli esiti della linea B), patologie relativamente rare; gli eventi sono occorsi in un non elevato numero di persone di età avanzata che hanno vissuto per oltre 10 anni in prossimità della Raffineria: per loro i rischi erano presumibilmente importanti. Tali eventi possono essere però anche interpretati come il segno di fatti sanitari importanti che hanno interessato fasce ben più ampie di popolazione; non si può escludere infatti che se si fosse potuto indagare l'occorrenza di malattia piuttosto che la mortalità allora gli esiti avrebbero potuto coinvolgere altre fasce di popolazione ora non segnalate dall'Indagine.

A conclusione, emerge la necessità di rafforzare gli interventi di sanità pubblica per progressivamente controllare gli effetti ed eliminare i rischi evidenziati dalla presente Indagine, che d'altra parte, plausibilmente descrivono una situazione ambientale di esposizione pregressa che la metodologia adottata dell'Indagine non è in grado di specificare se sia stata già superata. Studi di altra natura, associati non ad indicatori di

esposizione domiciliare ma relativi ai livelli di inquinamento atmosferico potrebbero in futuro aiutare a comprendere se i rischi vanno riducendosi.

Le indagini epidemiologiche come quella adottata nella presente Indagine sono basate sugli effetti determinati da esposizione ambientale determinatesi nel passato, in questo caso lo studio ha testimoniato il verificarsi di eccessi nell'occorrenza di eventi decesso: la promozione di interventi di prevenzione primaria, la promozione di controlli sanitari, comprendendo l'attivazione di un registro dei tumori di popolazione e il costante monitoraggio della dispersione ambientale degli inquinanti sono gli obiettivi operativi che emergono dai risultati dell'Indagine.

Referenze

- Alexander DD, Wagner ME (2010). Benzene exposure and non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of epidemiologic studies. *J Occup Environ Med*;52(2):169-89.
- AIRTUM working group (2006). I Tumori in Italia. Rapporto 2006. Incidence and mortality data of the Cancer Registries, 1998-2002.
- Baan R, Grosse Y, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Cogliano V; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group (2009). A review of human carcinogens--Part F: chemical agents and related occupations. *Lancet Oncol*;10(12):1143-4.
- Baili P, Mariottini M, Meneghini E, Micheli A (2007). Studio di fattibilità per l'avvio di una indagine epidemiologica sulla popolazione residente presso la raffineria API di Falconara Marittima. *Epidemiol Prev*; 31(1 Suppl 2):48-53.
- Batty GD, Kivimaki M, Gray L, Smith GD, Marmot MG, Shipley MJ (2008). Cigarette smoking and site-specific cancer mortality: testing uncertain associations using extended follow-up of the original Whitehall study. *Ann Oncol*;19(5):996-1002.
- Cocco P, t'Mannetje A, Fadda D, Melis M, Becker N, de Sanjosé S, Foretova L, Mareckova J, Staines A, Kleefeld S, Maynadié M, Nieters A, Brennan P, Boffetta P (2010). Occupational exposure to solvents and risk of lymphoma subtypes: results from the Epilymph case-control study. *Occup Environ Med*;67(5):341-7.
- Costantini AS, Benvenuti A, Vineis P, Kriebel D, Tumino R, Ramazzotti V, Rodella S, Stagnaro E, Crosignani P, Amadori D, Mirabelli D, Sommani L, Belletti I, Troschel L, Romeo L, Miceli G, Tozzi GA, Mendico I, Maltoni SA, Miligi L (2008). Risk of leukemia and multiple myeloma associated with exposure to benzene and other organic solvents: evidence from the Italian Multicenter Case-control study. *Am J Ind Med*;51(11):803-11.
- DORS, Documentazione Regionale Salute: <http://www.dorst.it>.
- Goldstein BD (2010). Benzene as a cause of lymphoproliferative disorders. *Chem Biol Interact*; 184(1-2):147-50.
- IARC Monographs (1987). Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs; Volumes 1 to 42 (Suppl 7).
- Infante PF (2006). Benzene exposure and multiple myeloma: a detailed meta-analysis of benzene cohort studies. *Ann N Y Acad Sci*;1076:90-109.
- Kane EV, Newton R (2010). Benzene and the risk of non-Hodgkin lymphoma: a review and meta-analysis of the literature. *Cancer Epidemiol*; 34(1):7-12.

Kasim K, Levallois P, Abdous B, Auger P, Johnson KC (2005). Lifestyle factors and the risk of adult leukemia in Canada. *Cancer Causes Control*. 16(5):489-500.

Kirkeleit J, Riise T, Bratvelt M, Moen B (2008). Increased risk of acute myelogenous leukemia and multiple myeloma in a historical cohort of upstream petroleum workers exposed to crude oil. *Cancer Causes Control*; 19:13–23.

Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H, eds (1982). *Epidemiologic Research: Principles and Quantitative Methods*. New York: Van Nostrand Reinhold Company Inc.

OCCAM - Occupational Cancer Monitoring - Sistema informativo sui tumori di origine professionale: <http://www.occam.it>.

Peduzzi PN, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein A (1996). A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*; 99:1373-9.

Richardson DB, Terschüren C, Pohlabeln H, Jöckel KH, Hoffmann W (2008). Temporal patterns of association between cigarette smoking and leukemia risk. *Cancer Causes Control*;19(1):43-50.

Schlesselman J (1982). *Case control studies: design, conduct, analysis*. Oxford: Oxford University Press.

Smith MT, Jones RM, Smith AH (2007). Benzene exposure and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers*; 16(3):385-91.

Steinmaus C, Smith AH, Jones RM, Smith MT (2008). Meta-analysis of benzene exposure and non-Hodgkin lymphoma: biases could mask an important association. *Occup Environ Med*; 65(6):371-8.

Vlaanderen J, Lan Q, Kromhout H, Rothman N, Vermeulen R (2011). Occupational benzene exposure and the risk of lymphoma subtypes: a meta-analysis of cohort studies incorporating three study quality dimensions. *Environ Health Perspect*;119(2):159-67.

