

ANNESSE S Seconda Versione

INTRODUZIONE.....	3
S.1.RA Periodo individuale di osservazione e finestra temporale.....	4
S.1.1.RA Esposizione alla Raffineria	5
S.1.1.1.RA Ricostruzione della storia abitativa – linea A.....	6
S.1.1.2.RA Calcolo dell’esposizione abitativa alla Raffineria – linea A.....	6
S.1.1.3.RA Ricostruzione della storia residenziale – linea B.....	9
S.1.1.4.RA Calcolo dell’esposizione residenziale alla Raffineria – linea B	9
ANALISI LINEA A.....	12
S.2.RA Covariate	12
S.2.1.RA Variabili anagrafiche e caratteristiche individuali.....	12
S.2.1.1.RA Istruzione	13
S.2.1.2.RA Stato civile	14
S.2.1.3.RA Fumo attivo.....	15
S.2.2.RA Familiarità della patologia oncologica	17
S.2.3.RA Patologie.....	20
S.2.3.1.RA Allergia.....	22
S.2.3.2.RA Anemia	22
S.2.3.3.RA Asma.....	24
S.2.3.4.RA Cardiopatie	25
S.2.3.5.RA Diabete.....	26
S.2.3.6.RA Emofilia	27
S.2.3.7.RA Epatite.....	28
S.2.3.8.RA Gastrite	29
S.2.3.9.RA Infezione delle vie urinarie.....	30
S.2.3.10.RA Infiammazione alle ghiandole	31
S.2.3.11.RA Polmonite.....	32
S.2.3.12.RA Ulcera	33
S.2.4.RA Caratteristiche dell’abitazione.....	34
S.2.4.1.RA Abitazione in zona urbana	35
S.2.4.2.RA Abitazione a piano terra.....	36
S.2.4.3.RA Coabitanti fumatori (fumo passivo).....	37
S.2.4.4.RA Abitazioni prossime a traffico stradale.....	38
S.2.4.5.RA Abitazioni prossime ad aree coltivate.....	40
S.2.5.RA Strutture potenzialmente esponenti a rischio di tumore emolinfopoietico.....	41
S.2.5.1.RA Abitazioni prossime a distributori di carburante	42
S.2.5.2.RA Abitazioni prossime a carrozzerie	44
S.2.5.3.RA Abitazioni prossime a lavanderie	45
S.2.5.4.RA Abitazioni prossime ad antenne.....	46
S.2.5.5.RA Abitazioni prossime ad elettrodotti.....	47
S.2.6.RA Rischio professionale (occupazioni)	49
S.2.6.1.RA Rischio occupazionale (metodo DORS).....	52
S.2.6.2.RA Rischio occupazionale (metodo OCCAM).....	53
S.3.RA Analisi per patologia. Linea A.	54
S.5.RA Valutazione del bias di selezione. Linea A.	58
S.6.RA Modelli finali. Linea A.	61
S.6.1.RA Rischio residenziale per l’insieme dei casi di leucemia e linfoma non Hodgkin. Linea A.	62
S.6.2.RA Rischio residenziale per i casi di leucemia e linfoma non Hodgkin il cui status occupazionale è più plausibilmente associato al rischio residenziale. Linea A.....	65
S.6.3.RA Rischio residenziale per i casi di leucemia e linfoma non Hodgkin che hanno sempre vissuto nell’area in studio e il cui status occupazionale è più plausibilmente associato al rischio residenziale. Linea A.	70

ANALISI LINEA B	77
S.7.RA Analisi per patologia. Linea B.....	78
S.8.RA Analisi logistica condizionata. Linea B.....	82
S.9.RA Esposizione abitativa e residenziale per i soggetti della linea A.....	90
Referenze	99

INTRODUZIONE

Il presente Annesso S Seconda Versione aggiorna e sostituisce il precedente Annesso S del Rapporto Aggiuntivo Prima Versione e descrive:

- a) la definizione e il calcolo dei tempi individuali di esposizione;
- b) le definizioni delle variabili di esposizione per la linea A, le definizioni delle covariate utilizzate nella produzione delle stime degli Odds Ratios (OR) di esposizione abitativa, controllati per sesso, età e periodo e altri confondenti e dei relativi intervalli di confidenza al 95% nel test a due code nel test ad una coda;
- c) la definizione di categorie di popolazione in studio sulle quali sono state eseguite analisi specifiche;

e riporta,

d) lo studio delle variabili considerate nelle analisi della storia abitativa (linea A), allo scopo di individuare quelle da includere come covariate nei modelli multivariabili finali, analizzando sistematicamente:

- (i) il livello di associazione tra variabile in studio e l'esposizione residenziale nei controlli (un campione della popolazione generale),
- (ii) la stima degli OR determinati dalla variabile e
- (iii) l'effetto delle variabili in modelli multivariabili includenti la variabile e la variabile d'esposizione residenziale.

Gli OR sono stati stimati mediante analisi di regressione logistica condizionata con *età alla data di riferimento* e *sesso* come variabili di appaiamento e, quando pertinente, mediante analisi di regressione logistica multinomiale non condizionata controllata per *età alla data di riferimento* e *sesso*. Tutti i test statistici sono stati eseguiti sia a due code, calcolando la probabilità di ottenere valori maggiori del modulo della statistica test, sia ad una coda, calcolando la probabilità di ottenere valori maggiori della statistica test. I test sono stati considerati statisticamente significativi per $p \leq 0.05$.

Per i test a due code, gli estremi dell'intervallo di confidenza al 95% bidirezionale associato alla stima puntuale dell'OR, sono stati calcolati come $\exp(\beta \pm z_{1-\alpha/2} SE(\beta))$ con $\alpha=0.05$ e $\beta=\ln(\text{OR})$. Per il test ad una coda l'estremo inferiore dell'intervallo unidirezionale è stato calcolato come $\exp(\beta - z_{1-\alpha} SE(\beta))$ con $\alpha=0.05$ e $\beta=\ln(\text{OR})$.

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

S.1.RA Periodo individuale di osservazione e finestra temporale

Per ogni soggetto in analisi sulla base della *data di riferimento* è stato definito un *periodo individuale di osservazione* al fine di calcolare un punteggio di esposizione abitativo o residenziale (da qui, in senso generale solo domiciliare) relativo alla distanza tra domicilio/i e centroide della sorgente di inquinamento (*intensità dell'esposizione*) e del numero di anni trascorsi nel domicilio (*durata dell'esposizione*). Il periodo individuale di osservazione venne definito in modo che potesse includere adeguatamente un periodo di esposizione medio (o *finestra temporale T*) precedente l'occorrenza di un tumore del sistema emolinfopoietico a causa dell'esposizione e un tempo di sopravvivenza medio *S* stimato tra occorrenza della malattia e decesso a causa della malattia. L'introduzione di una finestra temporale restringe l'analisi all'informazione relativa all'intervallo di tempo entro il quale si ritiene che l'esposizione abbia prodotto i casi in studio; adottare infatti periodi di esposizione troppo estesi o troppo limitati nel tempo può alterare la rilevazione di un eventuale effetto dovuto alla fonte di esposizione [Richardson 2008a, Silver 2002, Finkelstein 2000, Belli 2004]. Il periodo di esposizione *T* è stato assunto della durata di 15 anni [Richardson 2008a, Silver 2002, Finkelstein 2000] (o ovviamente con un durata inferiore per i soggetti più giovani). In considerazione dei dati di sopravvivenza su base di popolazione per tumore emolinfopoietico, il periodo *S* è stato definito uguale a 5 anni per tutti i soggetti con età maggiore di 25 anni [AIRTUM, EUROCARE-4] e uguale a 2 anni per i soggetti più giovani (15-24 anni) [Birch 2008, Gatta 2009]. Si consideri che all'interno di ogni set è definita *data di riferimento* la data di decesso del caso; tale data è quindi la data di riferimento anche per i controlli appaiati al caso (è definito "set" l'insieme del caso e del/dei controllo/i appaiati).

Quindi per ogni soggetto in studio sono state definite una data di inizio e una data di fine finestra temporale *T* in accordo alla seguente procedura:

- soggetti che hanno potuto cumulare almeno 15 anni di esposizione:

inizio finestra: *data di riferimento*-*S*-*T*,

fine finestra: *data di riferimento*-*S*, ove,

T = 15 anni e

S = 2 anni per i soggetti di 15-24 anni,

S = 5 anni per i soggetti di 25 o più anni;

- soggetti che non hanno potuto cumulare almeno 15 anni di esposizione (età ≤ 16 anni) :

inizio finestra: *data di nascita*,

fine finestra: *data di riferimento*-2 anni.

S.1.1.RA ESPOSIZIONE ALLA RAFFINERIA

L'esposizione alla Raffineria è stata valutata considerando le distanze e i tempi di permanenza nei domicili, ovvero:

- le abitazioni e gli anni di calendario delimitanti i periodi abitativi raccolti tramite questionario per l'analisi sulla storia abitativa (linea A)
- le residenze anagrafiche e le date di cambio residenza fornite dalle Anagrafi Comunali per l'analisi sulla storia residenziale (linea B).

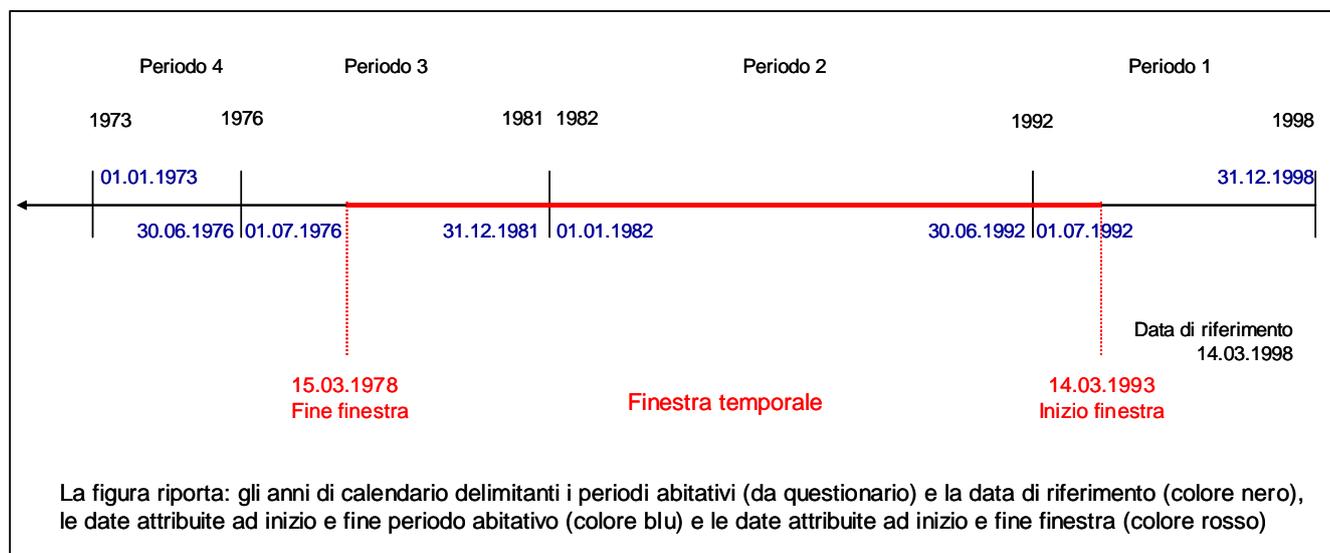
Di seguito sono descritte le modalità di ricostruzione della storia abitativa (linea A) e della storia residenziale (linea B) entro il periodo di esposizione individuale e la definizione della relativa esposizione cumulata.

S.1.1.1.RA Ricostruzione della storia abitativa – linea A

Il questionario ha raccolto informazioni per un massimo di 4 abitazioni, partendo da quella dell'anno di riferimento (data di riferimento) e procedendo a ritroso nel tempo per un massimo di 40 anni. In analisi, vi sono quindi per ogni soggetto al più 4 periodi di tempo ($periodo_i$, $i=1, 2, 3, 4$) associati a 4 diverse abitazioni. In Figura S.1.RA è presentato uno schema che riassume per un soggetto ipotetico l'esito della procedura adottata. Quando da questionario l'anno di fine periodo, $periodo_i$, coincideva con l'anno di inizio del periodo successivo, $periodo_{i+1}$, si è assunto che il cambio di abitazione fosse avvenuto a metà anno (cioè il 1 luglio, cfr periodi 1-2 e 3-4 di Figura S.1.RA); quando la fine di un periodo, $periodo_i$, e l'inizio del successivo, $periodo_{i+1}$, differivano di un anno, si è assunto che il cambio di abitazione fosse avvenuto all'inizio dell'anno (il primo gennaio, cfr periodi 2-3 di Figura S.1.RA).

Ad esempio, per l'ipotetico soggetto di Figura S.1.RA, che aveva 57 anni alla data di riferimento (14.03.1998), la finestra temporale risulta l'intervallo di 15 anni compreso tra il 15.03.1978 e il 14.03.1993, e i tempi t_{AB-i} di permanenza nelle abitazioni entro la finestra temporale risultano: $t_{AB-1} = 14.03.1993 - 01.07.1992 = 256$ giorni, $t_{AB-2} = 30.06.1992 - 01.01.1982 = 3833$ giorni, $t_{AB-3} = 31.12.1981 - 15.03.1978 = 1369$ giorni e $t_{AB-4} = 0$ giorni.

Figura S.1.RA. Ricostruzione della storia abitativa



S.1.1.2.RA Calcolo dell'esposizione abitativa alla Raffineria – linea A

I tempi di permanenza t_{AB-i} così ottenuti, sono stati utilizzati per:

- (i) calcolare un punteggio di esposizione abitativa cumulata entro la finestra temporale,
- (ii) individuare l'abitazione nella quale il soggetto all'interno della finestra temporale ha vissuto più a lungo (abitazione principale) e
- (iii) individuare l'ultima abitazione, abitata almeno 1 anno, entro la finestra temporale.

(i) Il punteggio di esposizione abitativa cumulata è stato calcolato come media pesata dell'inverso delle distanze delle abitazioni dal centroide dell'area della raffineria (Raffineria) (quali proxi

dell'*intensità* dell'esposizione), con pesi dati dai tempi di permanenza nell'abitazione (quali proxy della *durata* dell'esposizione):

$$AB_cum = \frac{\sum_i \mu_{AB-i} \cdot t_{AB-i}}{\sum_i t_{AB-i}},$$

dove $\mu_{AB-i} = \frac{1}{d_{AB-i}}$ se nel periodo t_{AB-i} l'abitazione_i appartiene all'area in studio e $\mu_{AB-i} = 0$ se in detto periodo l'abitazione_i non appartiene all'area in studio.

Un punteggio cumulato calcolato come media di *intensità* pesata dalle *durate* dell'*intensità* è stato usato in diversi studi che hanno ricostruito la storia espositiva a impianti petrolchimici [Yu 2006] o in altri contesti [Zambon 2007, Fano 2004, Finkelstein 2000].

Come variabile d'esposizione primaria è stata considerata quella categorica con cut-off dati dai terzili della distribuzione del punteggio abitativo cumulato nei controlli (variabile *AB_cumnq3*).

(ii) Quale proxy dell'effetto congiunto di intensità e durata dell'esposizione è stata considerata anche una variabile relativa alla casa abitata per più tempo (abitazione principale) [Belli 2004, Marinaccio 2011]; si noti che la variabile abitazione principale non implica assunzioni sul tipo di relazione tra *durata* e *intensità*.

I soggetti sono stati classificati in 3 gruppi in base alla distanza (d) dal centroide della Raffineria (da qui, semplicemente dalla Raffineria) dell'abitazione principale: $0 < d \leq 3$, $3 < d \leq 6$ e $d > 6$ km o abitazione principale esterna all'area in studio. Il gruppo dei soggetti con abitazione principale oltre 6 km o esterna all'area in studio è stato considerato come riferimento (variabile *ABmain3_6*).

(iii) In fase di studio è stata anche considerata la variabile relativa all'indicatore ultima abitazione. I soggetti sono stati classificati in 3 gruppi in base alla distanza (d) dalla Raffineria dell'ultima abitazione: $0 < d \leq 3$, $3 < d \leq 6$ e $d > 6$ km o ultima abitazione esterna all'area in studio. Il gruppo dei soggetti con ultima abitazione oltre 6 km o esterna all'area in studio è stato considerato come riferimento (variabile *ABlast3_6*).

In sede di analisi si è constatato che l'abitazione principale coincideva con l'ultima abitazione per 262 soggetti (89%). Il punteggio di esposizione abitativa cumulato era fortemente correlato sia all'inverso della distanza dell'abitazione principale, $r = 0.996$ ($p < 0.001$), che all'inverso della distanza dell'ultima abitazione, $r = 0.986$ ($p < 0.001$). D'altra parte, la variabile categorica di esposizione abitativa cumulata, *AB_cumnq3*, risultava più associata alla variabile categorica relativa all'abitazione principale, *ABmainP3_6*, che alla variabile categorica relativa all'ultima abitazione *ABlast3_6*: in Tabella S.1.RA sono presentate le frequenze di associazione delle variabili

categoriche ultima abitazione e abitazione principale con la categorica di esposizione abitativa cumulata. Il 96.3% dei soggetti con abitazione principale oltre 6 km dalla Raffineria era nel I terzile (riferimento) di esposizione abitativa cumulata contro il 92.2% di quelli con ultima abitazione oltre 6 km; l'82.1% dei soggetti con abitazione principale tra 3 e 6 km era nel II terzile contro il 75.4% di quelli con ultima abitazione tra 3 e 6 km; infine il 100% dei soggetti con abitazione principale a meno di 3 km è nel III terzile di punteggio cumulato contro il 98.9% di quelli con ultima abitazione a meno di 3 km dalla Raffineria.

Tabella S.1.RA. Frequenza dei soggetti entro categorie di punteggio di esposizione abitativa cumulata e di distanza (a) dell'abitazione principale, (b) dell'ultima abitazione dalla Raffineria

Punteggio di esposizione abitativa cumulata, terzili	Distanza dell'abitazione principale dalla Raffineria, km					
	>6		3-6		≤3	
	n	%	n	%	n	%
I	79	96.3	15	12.8	0	0.0
II	3	3.7	96	82.1	0	0.0
III	0	0.0	6	5.1	91	100.0
Totale	82	100.0	117	100.0	91	100.0

Punteggio di esposizione abitativa cumulata, terzili	Distanza dell'ultima abitazione dalla Raffineria, km					
	>6		3-6		≤3	
	n	%	n	%	n	%
I	71	92.2	23	18.9	0	0.0
II	6	7.8	92	75.4	1	1.1
III	0	0.0	7	5.7	90	98.9
Totale	77	100.0	122	100.0	91	100.0

Casi particolari

Quattro soggetti, con storia abitativa incompleta all'interno della finestra temporale per un tempo superiore ad 1 anno, sono stati considerati con informazione mancante anche per il punteggio cumulato. Per 2 di essi è stato comunque possibile identificare l'abitazione principale e per 3 di essi è stato possibile identificare l'ultima abitazione all'interno della finestra temporale.

S.1.1.3.RA Ricostruzione della storia residenziale – linea B

Allo scopo di contenere il carico di lavoro per le Anagrafi dei tre Comuni dell'area in studio, inizialmente ad ogni Anagrafe è stato richiesto di fornire informazioni sulle residenze entro il periodo individuale di esposizione (finestra temporale) dei soli soggetti che alla data di Riferimento erano residenti nel rispettivo Comune. Dopo aver esaminato la congruenze dei dati ricevuti è stata sottoposta a tutte e 3 le Anagrafi un'ulteriore richiesta relativa ai soggetti:

- (a) con informazione incompleta per un periodo maggiore di 1 anno,
- (b) con informazioni contraddittorie,
- (c) che risultavano immigrati da un comune esterno all'area in studio in una data successiva a quella di inizio finestra, al fine accertare se nel periodo tra la data di inizio finestra e di immigrazione il soggetto avesse comunque risieduto per qualche tempo entro l'area in studio.

E' stato così possibile ricostruire la storia residenziale per tutto il periodo di esposizione per 526 dei 531 soggetti in studio. Dei rimanenti 5 soggetti, 4 sono risultati irreperibili o sconosciuti per tutto il loro periodo di esposizione e un soggetto è risultato sconosciuto per parte del periodo di esposizione.

I tempi di permanenza nelle residenze, t_{RES-i} sono stati quindi calcolati confrontando direttamente le date di residenza fornite dalle Anagrafi con le date di inizio e fine finestra temporale.

S.1.1.4.RA Calcolo dell'esposizione residenziale alla Raffineria – linea B

I tempi di residenza t_{RES-i} così ottenuti, sono stati utilizzati per

- (i) calcolare un punteggio di esposizione residenziale cumulata entro la finestra temporale,
- (ii) individuare la residenza nella quale il soggetto all'interno della finestra temporale ha vissuto più a lungo (residenza principale),
- (iii) individuare l'ultima residenza, abitata almeno 1 anno, entro la finestra temporale.

Inoltre per i soggetti che sono risultati risiedere per tutto il periodo di esposizione entro l'area in studio è stata calcolata anche (iv) la residenza media.

(i) Il punteggio di esposizione residenziale cumulata è stato calcolato come media pesata dell'inverso delle distanze delle residenze dalla Raffineria (quali proxy dell'intensità dell'esposizione), con pesi dati dai tempi di permanenza nella residenza (quali proxy della durata dell'esposizione):

$$RES_cum = \frac{\sum_i \mu_{RES-i} \cdot t_{RES-i}}{\sum_i t_{RES-i}},$$

dove $\mu_{RES-i} = \frac{1}{d_{RES-i}}$ se nel periodo t_{RES-i} la residenza_i appartiene all'area in studio e $\mu_{RES-i} = 0$ se in detto periodo la residenza_i non appartiene all'area in studio.

Disponendo di una maggiore numerosità, rispetto ai dati della storia abitativa, è stata costruita la variabile categorica relativa ai quartili della distribuzione del punteggio residenziale cumulato nei controlli (variabile *RES_cumnq4*). Tuttavia per le analisi in gruppi a minor numerosità e per confronti con le analisi sulla storia abitativa è stata considerata anche la variabile categorica relativa ai terzili del punteggio cumulato, *RES_cumnq3*.

(ii) Per confronti con la storia abitativa è stata considerata principalmente la variabile che classifica i soggetti in 3 gruppi in base alla distanza (d) dalla Raffineria della residenza principale: $0 < d \leq 3$, $3 < d \leq 6$ e $d > 6$ km o residenza principale esterna all'area in studio (variabile *RESmain3_6*).

I soggetti sono stati anche classificati in 4 gruppi: $0 < d \leq 2$, $2 < d \leq 4$, $4 < d \leq 6$ e $d > 6$ km o residenza principale esterna all'area in studio. Il gruppo dei soggetti con residenza principale oltre 6 km o esterna all'area in studio è stato considerato come riferimento (variabile *RESmain2_4_6*). (iii) In analogia con l'analisi sulla storia abitativa è stata anche considerata la variabile relativa all'ultima residenza. I soggetti sono stati classificati in 4 e in 3 gruppi in base alla distanza (d) dalla Raffineria dell'ultima residenza: $0 < d \leq 2$, $2 < d \leq 4$, $4 < d \leq 6$ e $d > 6$ km o ultima residenza esterna all'area in studio e $0 < d \leq 3$, $3 < d \leq 6$ e $d > 6$ km o ultima residenza esterna all'area in studio. Il gruppo dei soggetti con ultima residenza oltre 6 km o esterna all'area in studio è stato considerato come riferimento (variabili *RESlast2_4_6*, *RESlast3_6*).

(iv) Per i soggetti che entro la finestra temporale hanno sempre risieduto nell'area in studio, è stata calcolata anche la distanza media, ovvero la distanza dalla Raffineria di una residenza teorica avente come coordinate la media pesata delle coordinate delle varie residenze con pesi dati dai tempi di residenza [Fano 2004]. I soggetti sono stati quindi classificati in 4 e in 3 gruppi in base alla distanza (d) dalla Raffineria della residenza media: $0 < d \leq 2$, $2 < d \leq 4$, $4 < d \leq 6$ e $d > 6$ km e $0 < d \leq 3$, $3 < d \leq 6$ e $d > 6$ km. Il gruppo dei soggetti con residenza media oltre 6 km è stato

considerato come riferimento (variabili *RESmean2_4_6*, *RESmean3_6*). Queste variabili hanno il vantaggio di essere più comprensibili rispetto alle variabili relative al punteggio cumulato e, rispetto alla residenza principale o ultima abitazione hanno il vantaggio di considerare tutte le residenze occupate durante il periodo di esposizione.

ANALISI LINEA A

S.2.RA Covariate

Per i soggetti in analisi nella linea A, le variabili di seguito elencate, relative a fattori di rischio noti o ipotizzati per essere associati alle malattie in studio, sono state analizzate come potenziali confondenti dell'associazione tra esposizione abitativa e rischio di morte per tumore del sistema emolinfopoietico o solo come variabili descrittive, ove non ci fossero numerosità sufficienti per procedere ad ulteriori approfondimenti.

Per studiare i potenziali confondenti sono state analizzate:

- (a) l'eventuale associazione della covariata con la variabile d'esposizione alla Raffineria nei soggetti controllo, e
- (b) l'effetto della covariata nella stima degli OR nei modelli d'analisi sulla relazione tra variabili d'esposizione abitativa e mortalità per leucemia e linfoma non Hodgkin, le patologie che in analisi multinomiale sono risultate essere associate all'esposizione alla Raffineria; tale effetto è mostrato anche per i soggetti per i quali più plausibilmente la dislocazione dell'abitazione meglio esprimeva l'individuale livello di esposizione essendo stati pensionati, casalinghe, non occupati per almeno 10 anni (da qui, anche solo: pensionati, casalinghe, non occupati; i modelli su tali soggetti sono di seguito citati come modelli principali o analisi principali).

Di seguito, sono presentate le modalità di categorizzazione delle variabili studiate e gli esiti degli approfondimenti condotti per valutare se tali variabili fossero da includere come covariate in quanto confondenti nei modelli principali d'analisi.

S.2.1.RA VARIABILI ANAGRAFICHE E CARATTERISTICHE INDIVIDUALI

Le variabili *istruzione* e *stato civile* sono state considerate in quanto proxy di fattori di rischio legati a stili di comportamento sociale o di vita. Il tabagismo è stato studiato anche in quanto indicato come fattore di rischio noto associato al rischio di leucemia [Richardson 2008b, Batty 2008, Kasim 2005].

S.2.1.1.RA Istruzione

Il livello d'istruzione risultava significativamente associato all'esposizione abitativa: i controlli con licenza media superiore erano infatti più frequenti nel III che nel I o II terzile della variabile d'esposizione (Tabella Istruzione 1). Tale associazione comunque non modificava le stime degli OR di esposizione abitativa (Tabelle Istruzione 2a e 2b).

Tabella Istruzione 1. Controlli in analisi

Istruzione	Esposizione abitativa cumulata, terzili						χ^2 test, p
	I		II		III		
	n	%	n	%	n	%	
≤ licenza media inferiore	56	90.3	55	91.7	46	74.2	0.010
≥ licenza media superiore	6	9.7	5	8.3	16	25.8	

Nota: terzili dell'esposizione residenziale calcolati sulla distribuzione di tutti i controlli.

Tabella Istruzione 2a. Studio degli effetti della variabile Istruzione nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, terzili	<i>casi/controlli</i>	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Istruzione	≥licenza media superiore vs ≤ licenza media inferiore; ca/co: 16/23 vs 67/117)		1.26 (0.56-2.83)	1.26 (0.55-2.86)
	I	23/47	1	1
	II	33/46	1.50 (0.76-2.94)	1.48 (0.75-2.91)
	III	27/47	1.10 (0.53-2.27)	1.07 (0.51-2.22)
	p trend		0.787	0.848

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

Tabella Istruzione 2b. Studio degli effetti della variabile Istruzione nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata. Uomini e donne pensionati, casalinghe, non-occupati.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, terzili	<i>casi/controlli</i>	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Istruzione	≥licenza media superiore vs ≤ licenza media inferiore; ca/co: 2/3 vs 34/50)		1.15 (0.19-7.03)	1.19 (0.18-7.85)
	I	7/18	1	1
	II	16/24	1.79 (0.57-5.62)	1.76 (0.55-5.60)
	III	13/11	3.20 (0.82-12.45)	3.21 (0.83-12.45)
	p trend		0.082	0.081

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

In conclusione la variabile *istruzione* **non** risultava essere un confondente nello studio della relazione tra esposizione abitativa e decessi in studio e **non** è stata acquisita come covariata nelle analisi finali.

S.2.1.2.RA Stato civile

Tra i controlli, i soggetti coniugati erano più frequenti nel I terzile di esposizione abitativa di quanto fossero negli altri due terzili (Tabella Stato civile 1). Si osservava una certa associazione tra la variabile in studio e l'esposizione abitativa, almeno nel gruppo di coloro plausibilmente meglio classificati in termini espositivi, cioè i soggetti che avevano vissuto almeno 10 anni come pensionati, casalinghe, non occupati; la condizione di coniugato era infatti più frequente tra i casi che tra i controlli (Tabella Stato civile 2b). Si consideri che la variabile *stato civile* non è evidentemente di per sé un fattore di rischio ma proxy di altri fattori connessi a condizioni di esposizione, comunque, in ogni analisi qui considerata, essa non determinava effetti di rilievo sulle stime degli OR di esposizione abitativa (Tabella Stato civile 2a e Tabella Stato civile 2b).

Tabella Stato civile 1. Controlli in analisi

Stato civile	Esposizione abitativa cumulata, terzili						χ^2 test, p
	I		II		III		
	n	%	n	%	n	%	
Non coniugato	22	35.5	34	56.7	28	45.2	0.063
Coniugato	40	64.5	26	43.3	34	54.8	

Nota: terzili dell'esposizione residenziale calcolati sulla distribuzione di tutti i controlli.

Tabella Stato civile 2a. Studio degli effetti della variabile *stato civile* nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, <i>casi/controlli</i> terzili	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Stato civile (coniugato vs non coniugato; ca/co: 47/75 vs 36/65)		1.12 (0.55-2.29)	1.21 (0.58-2.52)
	I	23/47	1
	II	33/46	1.50 (0.76-2.94)
	III	27/47	1.10 (0.53-2.27)
	p trend	0.787	0.761

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

Tabella Stato civile 2b. Studio degli effetti della variabile *stato civile* nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata. Uomini e donne pensionati, casalinghe, non occupati.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, <i>casi/controlli</i> terzili	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Stato civile (coniugato vs ≤ non coniugato; ca/co: 15/17 vs 21/36)		1.71 (0.52-5.55)	1.61 (0.49-5.31)
	I 7/18	1	1
	II 16/24	1.79 (0.57-5.62)	1.83 (0.58-5.76)
	III 13/11	3.20 (0.82-12.45)	3.12 (0.80-12.24)
	p trend	0.082	0.091

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

In conclusione, la variabile *stato civile* **non** risultava essere un fattore confondente nello studio della relazione tra esposizione abitativa e decessi in studio e **non è stata acquisita** come covariata nelle analisi finali.

S.2.1.3.RA Fumo attivo

Tra i controlli, anche se non significativamente, i fumatori erano più frequenti nel II e III terzile che nel I terzile di esposizione abitativa (Tabella Fumo attivo 1). Il *fumo attivo* risultava positivamente associato allo status caso-controllo in particolare (cfr. Tabella Fumo attivo 2a e Tabella Fumo attivo 2b) quando si considerava l'insieme dei casi di leucemia, linfoma non Hodgkin e controlli appaiati (cfr. Tabella Fumo attivo 2a). L'aggiustamento per *fumo attivo* determinava un limitato effetto di rafforzamento nel trend degli OR associati positivamente alla variabile di esposizione abitativa (Tabella Fumo attivo 2a e Tabella Fumo attivo 2b).

Tabella Fumo attivo 1. Controlli in analisi.

Fumo attivo	Esposizione abitativa cumulata, terzili						χ^2 test, p
	I		II		III		
	n	%	n	%	n	%	
fumatore o ex-fumatore	23	37.1	27	45.0	29	46.8	0.512
non fumatore	39	62.9	33	55.0	33	53.2	

Note. Status di fumatore, ex-fumatore, non fumatore è definito alla fine del periodo di esposizione. Terzili dell'esposizione residenziale calcolati sulla distribuzione di tutti i controlli.

Tabella Fumo attivo 2a. Studio degli effetti della variabile *fumo attivo* nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, <i>casi/controlli</i> terzili	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
fumo attivo ^a (fumatore/ex-fumatore vs non fumatore; ca/co: 41/57 vs 40/80)		1.91 (0.89-4.10)	1.86 (0.84-4.11)
	I	1	1
	II	1.53 (0.76-3.07)	1.46 (0.72-2.95)
	III	1.15 (0.55-2.40)	1.27 (0.60-2.71)
	p trend	0.714	0.506

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.^a Status definito alla fine del periodo di esposizione.

Tabella Fumo attivo 2b. Studio degli effetti della variabile *fumo attivo* nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata. Uomini e donne, pensionati, casalinghe, non occupati.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, <i>casi/controlli</i> terzili	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
fumo attivo ^a (fumatore/ex-fumatore vs non fumatore; ca/co: 12/17 vs 23/35)		1.00 (0.19-5.28)	1.34 (0.23-7.74)
	I	1	1
	II	2.29 (0.67-7.86)	2.32 (0.67-7.98)
	III	3.85 (0.93-15.98)	3.98 (0.95-16.69)
	p trend	0.053	0.049

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.^a Status definito alla fine del periodo di esposizione.

In conclusione, la variabile *fumo attivo* in considerazione della nota relazione con il rischio di leucemia [Richardson 2008b, Batty 2008, Kasim 2005] e dei dati empirici, qui riscontrati, è stata ritenuta essere un confondente nello studio della relazione tra esposizione abitativa e decessi in studio e da includere come covariata nelle analisi finali.

S.2.2.RA FAMILIARITÀ DELLA PATOLOGIA ONCOLOGICA

La presenza di patologia tumorale nei familiari dei soggetti in studio è stata considerata a scopo descrittivo; per i familiari dei soggetti esposti, affetti da tumore emolinfopoietico, la patologia può anch'essa dipendere dalla esposizione alla Raffineria, e quindi non dipendere da una condizione di familiarità; inoltre, qualora un soggetto *caso* abbia un familiare con patologia tumorale non si può escludere che la malattia di cui soffrono il caso e il familiare dipenda non dalla sola condizione di familiarità, ma da un effetto cooperativo tra predisposizione familiare ed esposizione alla Raffineria.

Due soli soggetti (1 *caso* e 1 *controllo*) avevano avuto almeno un genitore con tumore del sistema emolinfopoietico. I soggetti aventi almeno un fratello/sorella con tumore emolinfopoietico erano più frequenti tra i *cas*i che tra i *controlli* ($n = 8$ (10.4%) vs $n = 4$ (2.2%)), ma erano presenti in proporzioni simili nel confronto tra I terzile e II+III terzile di esposizione abitativa, sia osservando i *cas*i ($n=3$ (13.6%) vs $n=5$ (9.1%)) che i *controlli* ($n=2$ (3.3%) vs ($n=2$ (1.7%))), suggerendo che la variabile non era associata alla esposizione abitativa (Tabella Familiarità 1). Al contrario, i soggetti con genitori affetti da altro tipo di tumore erano più frequenti tra i *controlli* che tra i *cas*i (29.2% vs 25.4%), mentre i soggetti con fratelli affetti da tumore di altro tipo non mostravano differenza di frequenza tra *cas*i e *controlli* (Tabella Familiarità 1). La variabile *almeno un familiare* (genitore/fratello/sorella) *con tumore del sistema emolinfopoietico*, che come atteso dai dati di frequenza, aveva in analisi logistica una relazione con il rischio, anche se non significativamente, aveva d'altra parte in analisi multivariabili un effetto decisamente trascurabile sulle stime degli OR di associazione con l'esposizione abitativa nei set dei casi di leucemia e linfoma non Hodgkin (Tabella Familiarità 2a). Tra i soggetti pensionati, casalinghe, non occupati solo 3 *cas*i e 2 *controlli* avevano familiari con tumore del sistema emolinfopoietico e non si è proceduto a eseguire le relative analisi.

Tabella Familiarità 1. Casi di leucemia, casi di linfoma non Hodgkin e controlli

	Soggetti nel I terzile di esposizione abitativa				Soggetti nel II e III terzile di esposizione abitativa				Totale			
	casi		controlli		casi		controlli		casi		controlli	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Genitori												
Nessun tumore	14	70.0	39	76.5	35	74.5	69	67.0	49	73.1	108	70.1
Tumori del sistema emolinfopoietico	0	0.0	1	2.0	1	2.1	0	0.0	1	1.5	1	0.7
Altri tumori	6	30.0	11	21.5	11	23.4	34	33.0	17	25.4	45	29.2
Fratelli												
Nessun tumore	13	59.1	34	55.7	30	54.6	79	66.9	43	55.8	113	63.1
Tumori del sistema emolinfopoietico	3	13.6	2	3.3	5	9.1	2	1.7	8	10.4	4	2.2
Altri tumori	6	27.3	25	41.0	20	36.4	37	31.4	26	33.8	62	34.7

Nota: terzili dell'esposizione abitativa calcolati sulla distribuzione di tutti i controlli.

Tabella Familiarità 2a. Studio degli effetti della variabile familiare con tumore emolinfopoiatico nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, terzi	<i>casi/controlli</i>	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Almeno un familiare † con tumore emolinfopoiatico (sì vsno; ca/co: 8/4 vs 63/107)			3.06 (0.91-10.31)	3.15 (0.92-10.78)
	I	21/37	1	1
	II	29/37	1.30 (0.65-2.59)	1.37 (0.68-2.79)
	III	21/37	0.93 (0.43-2.05)	0.99 (0.45-2.18)
	p trend		0.922	0.975

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata. † Genitore o fratello/sorella

In conclusione, la variabile *familiarità*, primariamente per le considerazione sulla difficoltà nel suo impiego come fattore indipendente e anche per il non effetto nelle stime in analisi multivaribile **non è stata ritenuta essere un confondente** nello studio della relazione tra esposizione abitativa e decessi in studio e quindi **non** è stata inclusa come covariata nelle analisi finali.

S.2.3.RA PATOLOGIE

Le variabili presenza/assenza di malattie rare o specifiche predisponenti nell'occorrenza di tumori del sistema emolinfopoietico (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), data l'esiguità di soggetti affetti (Tabella S.2.3.1.RA), **non** sono state considerate come covariate da includere nei modelli finali.

Tabella S.2.3.1.RA. Patologie associate ad aumentato rischio di tumori del sistema emolinfopoietico

	n. casi	n. controlli
Ataxia telangectasia	0	0
Neurofibromatosi di tipo I	0	0
Immunodeficienza ereditaria	1 ^a	0
Sindrome di Down	1 ^b	0
Riarrangiamenti cromosomici nel gene MLL o TEL - AML1	0	1 ^c
Epatite A	1 ^d	1 ^e
Infezione da HIV virus	0	0
Infezione da RNA virus	0	0
Infezione da HTLV - II virus	0	0

Nota: distanza (km) dell'abitazione principale del soggetto dalla Raffineria: ^a5.3 ^b6.8 ^c6.0 ^d6.1 ^e5.8

Le variabili relative a pregresse patologie che potrebbero aver avuto un ruolo nelle condizioni di salute e nel rischio di tumore emolinfopoietico (allergia, asma, anemia, cardiopatie, diabete, emofilia, epatiti, gastrite, infezione vie urinarie, infiammazione ghiandole, meningite, mononucleosi, polmonite, tubercolosi, ulcera) sono presentate a scopo descrittivo in Tabella S.2.3.2.RA. I *casi* più frequentemente dei *controlli* sono risultati essere stati affetti, significativamente, da anemia (29.9% vs 9.7%), emofilia (8.3% vs 2.2%), infiammazione alle ghiandole (16.7% vs 3.3%) e, non significativamente, da tubercolosi (3.7% vs 0.5%) (Tabella S.2.3.2.RA). Si segnala inoltre come invece i *controlli* più frequentemente dei *casi* sono risultati essere stati affetti da cardiopatie (27.6% vs 21.3%), epatiti (9.3% vs 5.7%) e infezioni alle vie urinarie (23.3 vs 15.4%) (Tabella S.2.3.2.RA). Tali patologie, ove vi fosse una adeguata numerosità di soggetti affetti, sono state studiate come possibili confondenti sebbene l'informazione disponibile non chiariva se l'occorrenza della patologia fosse riferibile alla individuale finestra temporale qui indagata.

Tabella S.2.3.2.RA. Patologie generali e condizioni patologiche associate ad occorrenza di tumori del sistema emolinfopoietico

		<i>casi</i>		<i>controlli</i>		<i>p</i>
		<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>Chi2</i>
Allergia	sì	13	12.4	22	11.9	0.902
	no	92	87.6	163	88.1	
Anemia	sì	32	29.9	18	9.7	< 0.001
	no	75	70.1	167	90.3	
Asma	sì	12	11.1	26	14.2	0.449
	no	96	88.9	157	85.8	
Cardiopatie	sì	23	21.3	51	27.6	0.233
	no	85	78.7	134	72.4	
Diabete	sì	18	16.7	26	14.1	0.546
	no	90	83.3	159	85.9	
Epatiti	sì	6	5.7	17	9.3	0.266
	no	100	94.3	165	90.7	
Emofilia	sì	9	8.3	4	2.2	0.018 *
	no	99	91.7	181	97.8	
Gastrite	sì	16	15.0	34	18.5	0.442
	no	91	85.0	150	81.5	
Infezioni alle vie urinarie	sì	16	15.4	42	23.3	0.109
	no	88	84.6	138	76.7	
Infiammazioni alle ghiandole	sì	18	16.7	6	3.3	< 0.001
	no	90	83.3	176	96.7	
Meningite	sì	1	0.9	0	0.0	-
	no	107	99.1	184	100.0	
Mononucleosi	sì	1	0.9	2	1.1	1.000 *
	no	107	99.1	183	98.9	
Polmonite	sì	22	21.6	41	22.9	0.796
	no	80	78.4	138	77.1	
Tubercolosi	sì	4	3.7	1	0.5	0.064 *
	no	104	96.3	183	99.5	
Ulcera	sì	11	10.3	19	10.3	0.990
	no	96	89.7	165	89.7	

* Test esatto di Fisher

S.2.3.1.RA Allergia

Per l'insieme dei set di leucemia e linfoma non Hodgkin, la presenza di allergia **non** risultava essere associata all'esposizione abitativa (Tabella Allergia 1) e **non** risultava avere effetti sulle stime degli OR di esposizione alla Raffineria (Tabella Allergia 2a). Tra i pensionati, casalinghe, non occupati solo 2 casi e 4 controlli erano affetti da allergia e l'analisi relativa non è stata eseguita.

Tabella Allergia 1. Controlli in analisi.

Allergia	Esposizione abitativa cumulata, terzili						χ^2 test, p
	I		II		II		
	n	%	n	%	n	%	
sì	10	16.1	4	6.7	8	13.1	0.294*
no	52	83.9	56	93.3	53	86.9	

Nota: terzili dell'esposizione abitativa calcolati sulla distribuzione di tutti i controlli. * Test di Fisher esatto.

Tabella Allergia 2a. Studio degli effetti della variabile *allergia* nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, terzili	<i>casi/controlli</i>	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Allergia (sì vsno; ca/co: 11/18 vs 71/120)			1.00 (0.41-2.46)	1.08 (0.43-2.69)
	I	22/47	1	1
	II	33/46	1.57 (0.79-3.11)	1.58 (0.79-3.15)
	III	27/45	1.21 (0.58-2.54)	1.21 (0.58-2.54)
	p trend		0.604	0.604

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

S.2.3.2.RA Anemia

La presenza di anemia **non** risultava associata all'esposizione abitativa (Tabella Anemia 1). La sua significativa associazione con lo status caso controllo in analisi logistica era plausibilmente dovuta al fatto che tra i *casi* veniva riferito un sintomo concomitante l'insorgenza del tumore in studio e non relativo ad una pregressa patologia (Tabella Anemia 2a). In ogni caso, l'introduzione della variabile in modelli multivariabili aveva effetti **non** di particolare rilievo sulle stime degli OR (Tabella Anemia 2a) o **non** tali da modificare i trend di associazione della variabile di esposizione abitativa cumulata (Tabella Anemia 2b). Per l'insieme dei motivi soprarichiamati, la variabile *anemia non* è stata acquisita tra le covariate nei modelli finali.

Tabella Anemia 1. Controlli in analisi.

Anemia	Esposizione abitativa cumulata, terzili						χ^2 test, p
	I		II		III		
	n	%	n	%	n	%	
Soggetti controllo							
Sì	5	8.1	8	13.3	5	8.2	0.540
No	57	91.9	52	86.7	56	91.8	
Soggetti con leucemia o linfoma non Hodgkin							
Sì	5	21.4	11	34.4	10	37.0	0.469
No	18	78.3	21	65.6	17	63.0	

Nota: terzili dell'esposizione abitativa calcolati sulla distribuzione di tutti i controlli.

Tabella Anemia 2a. Studio degli effetti della variabile anemia nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, terzili	<i>casi/controlli</i>	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Anemia (sì vsno; ca/co: 26/14 vs 56/124)			3.80 (1.81-7.98)	3.72 (1.75-7.88)
	I	23/47	1	1
	II	32/45	1.48 (0.75-2.91)	1.23 (0.60-2.54)
	III	27/46	1.12 (0.54-2.32)	0.98 (0.45-2.11)
	p trend		0.740	0.964

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

Tabella Anemia 2b. Studio degli effetti della variabile anemia nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata. Uomini e donne pensionati, casalinghe, non occupati.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, terzili	<i>casi/controlli</i>	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Anemia (sì vsno; ca/co: 15/7 vs 20/44)			3.61 (1.28-10.18)	3.84 (1.30-11.32)
	I	7/18	1	1
	II	15/23	1.71 (0.54-5.40)	1.58 (0.46-5.47)
	III	13/10	3.61 (0.89-14.58)	4.05 (0.87-18.81)
	p trend		0.060	0.062

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

S.2.3.3.RA Asma

Nell'insieme dei set di leucemia e linfoma non Hodgkin, la presenza di asma **non** risultava essere associata all'esposizione abitativa (Tabella Asma 1) e **non** risultava avere effetti sulle stime degli OR di esposizione alla Raffineria (Tabella Asma 2a). Tra i pensionati, casalinghe, non occupati solo 4 casi e 6 controlli erano affetti da asma, rendendo non informativa l'analisi relativa.

Tabella Asma 1. Controlli in analisi.

Asma	Esposizione abitativa cumulata, terzili						χ^2 test, p
	I		II		II		
	n	%	n	%	n	%	
sì	11	18.0	5	8.3	10	16.7	0.259
no	50	82.0	55	91.7	50	83.3	

Nota: terzili dell'esposizione abitativa calcolati sulla distribuzione di tutti i controlli.

Tabella Asma 2a. Studio degli effetti della variabile asma nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, casi/controlli terzili	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Asma (sì vsno; ca/co: 8/20 vs 74/118)		0.63 (0.25-1.56)	0.63 (0.25-1.56)
	I	23/46	1
	II	33/46	1.46 (0.74-2.88)
	III	26/46	1.07 (0.52-2.22)
	p trend	0.856	0.836

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

S.2.3.4.RA Cardiopatie

La presenza di cardiopatia **non** risultava essere associata all'esposizione abitativa (Tabella Cardiopatia 1) e **non** risultava avere effetto sulle stime degli OR di esposizione alla Raffineria (Tabella Cardiopatia 2a, Tabella Cardiopatia 2b).

Tabella Cardiopatia 1. Controlli in analisi.

Cardiopatia	Esposizione abitativa cumulata, terzili						χ^2 test, p
	I		II		III		
	n	%	n	%	n	%	
si	18	29.0	14	23.3	19	31.2	0.612
no	44	71.0	46	76.7	42	68.8	

Nota: terzili dell'esposizione abitativa calcolati sulla distribuzione di tutti i controlli.

Tabella Cardiopatia 2a. Studio degli effetti della variabile *cardiopatia* nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, <i>casi/controlli</i> terzili	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Cardiopatia (sì vsno; ca/co: 18/41 vs 65/99)		0.65 (0.34-1.25)	0.66 (0.34-1.26)
	I	23/47	1
	II	33/46	1.50 (0.76-2.94)
	III	27/47	1.10 (0.53-2.27)
	p trend	0.787	0.871

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

Tabella Cardiopatia 2b. Studio degli effetti della variabile *cardiopatia* nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata. Uomini e donne pensionati, casalinghe, non occupati.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, <i>casi/controlli</i> terzili	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Cardiopatia (sì vsno; ca/co: 9/17 vs 27/36)		0.72 (0.30-1.75)	0.73 (0.29-1.81)
	I	7/18	1
	II	16/24	1.79 (0.57-5.62)
	III	13/11	3.20 (0.82-12.45)
	p trend	0.082	0.085

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

S.2.3.5.RA Diabete

La presenza di diabete **non** risultava essere associata all'esposizione abitativa (Tabella Diabete 1) e **non** risultava avere effetto sulle stime degli OR di esposizione alla Raffineria per l'insieme dei set di leucemia e linfoma non Hodgkin (Tabella Diabete 2a). Un effetto di aumento delle stime puntuali degli OR di esposizione abitativa, dopo correzione per presenza di diabete, era visibile tra coloro che erano stati pensionati, casalinghe, non occupati (Tabella Diabete 2b); tuttavia non potendo escludere un effetto stocastico dovuto alla relativa limitata numerosità dei casi prevalenti per questa patologia in questo insieme e anche non sapendo se il diabete sia insorto dopo l'occorrenza delle patologie in studio, non si è ritenuto che la covariata dovesse essere inclusa nei modelli finali.

Tabella Diabete 1. Controlli in analisi.

Diabete	Esposizione abitativa cumulata, terzili						χ^2 test, p
	I		II		III		
	n	%	n	%	n	%	
sì	10	16.1	7	11.7	9	14.8	0.771
no	52	83.9	53	88.3	52	85.2	

Nota: terzili dell'esposizione abitativa calcolati sulla distribuzione di tutti i controlli.

Tabella Diabete 2a. Studio degli effetti della variabile *diabete* nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, terzili	<i>casi/controlli</i>	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Diabete (sì vsno; ca/co: 12/22 vs 71/118)			0.85 (0.40-1.79)	0.86 (0.40-1.82)
	I	23/47	1	1
	II	33/46	1.50 (0.76-2.94)	1.49 (0.76-2.93)
	III	27/47	1.10 (0.53-2.27)	1.10 (0.53-2.27)
	p trend		0.787	0.790

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

Tabella Diabete 2b. Studio degli effetti della variabile *diabete* nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata. Uomini e donne pensionati, casalinghe, non occupati.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, terzili	<i>casi/controlli</i>	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Diabete (sì vsno; ca/co: 7/7 vs 29/46)			1.41 (0.49-4.10)	1.77 (0.56-5.60)
	I	7/18	1	1
	II	16/24	1.79 (0.57-5.62)	2.01 (0.62-6.50)
	III	13/11	3.20 (0.82-12.45)	3.65 (0.90-14.73)
	p trend		0.082	0.059

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

S.2.3.6.RA Emofilia

Per l'insieme dei set di leucemia e linfoma non Hodgkin, la presenza di emofilia **non** risultava associata all'esposizione abitativa (Tabella Emofilia 1) e **non** risultava avere effetto sulle stime degli OR di esposizione alla Raffineria (Tabella Emofilia 2a). Tra i pensionati, casalinghe, non occupati un solo soggetto (*caso*) era affetto da emofilia impedendo ulteriori approfondimenti sulla variabile.

Tabella Emofilia 1. Controlli in analisi.

Emofilia	Esposizione abitativa cumulata, terzili						χ^2 test, p
	I		II		III		
	n	%	n	%	n	%	
sì	1	1.6	0	0.00	3	4.84	0.225*
no	61	98.4	60	100.00	58	93.55	

Nota: terzili dell'esposizione abitativa calcolati sulla distribuzione di tutti i controlli. * Test di Fisher esatto.

Tabella Emofilia 2a. Studio degli effetti della variabile *emofilia* nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, terzi	<i>casi/controlli</i>	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Emofilia (sì vsno; ca/co: 7/4 vs 76/136)			3.12 (0.91-10.76)	3.04 (0.87-10.59)
	I	23/47	1	1
	II	33/46	1.50 (0.76-2.94)	1.45 (0.73-2.88)
	III	27/47	1.10 (0.53-2.27)	1.09 (0.52-2.27)
	p trend		0.787	0.808

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

S.2.3.7.RA Epatite

Per l'insieme dei set di leucemia e linfoma non Hodgkin, la presenza di epatite **non** risultava essere associata all'esposizione abitativa (Tabella Epatite 1) e **non** risultava avere effetto sulle stime degli OR di esposizione alla Raffineria (Tabella Epatite 2a). Tra i pensionati, casalinghe, non occupati solo 4 *casi* e 4 *controlli* erano affetti da epatite e quindi l'analisi relativa non è stata eseguita perché non informativa.

Tabella Epatite 1. Controlli in analisi.

Epatite	Esposizione abitativa cumulata, terzi							χ^2 test, p
	I		II		II			
	n	%	n	%	n	%		
sì	5	8.1	7	11.7	5	8.6	0.767	
no	57	91.9	53	88.3	53	91.4		

Nota: terzi dell'esposizione abitativa calcolati sulla distribuzione di tutti i controlli.

Tabella Epatite 2a. Studio degli effetti della variabile *epatite* nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, terzi	<i>casi/controlli</i>	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Epatite (sì vsno; ca/co: 6/13 vs 74/121)			0.70 (0.24-2.00)	0.69 (0.24-1.99)
	I	23/46	1	1
	II	32/44	1.50 (0.76-2.98)	1.50 (0.76-2.97)
	III	25/44	1.08 (0.52-2.23)	1.06 (0.51-2.21)
	p trend		0.832	0.850

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

S.2.3.8.RA Gastrite

Per l'insieme dei set di leucemia e linfoma non Hodgkin, la presenza di gastrite **non** risultava essere associata all'esposizione abitativa (Tabella Allergia 1) e **non** risultava avere effetti sulle stime degli OR di esposizione alla Raffineria (Tabella Allergia 2a). Tra i pensionati, casalinghe, non occupati solo 5 *cas* e 4 *controlli* erano affetti da gastrite e quindi l'analisi relativa non è stata eseguita perché non informativa.

Tabella Gastrite 1. Controlli in analisi.

Gastrite	Esposizione abitativa cumulata, terzili						χ^2 test, p
	I		II		III		
	n	%	n	%	n	%	
sì	14	22.6	10	16.7	10	16.7	0.625
no	48	77.4	50	83.3	50	83.3	

Nota: terzili dell'esposizione abitativa calcolati sulla distribuzione di tutti i controlli.

Tabella Gastrite 2a. Studio degli effetti della variabile gastrite nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, <i>cas</i> / <i>controlli</i> terzili	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Gastrite (sì vsno; ca/co: 13/22 vs 69/116)		1.00 (0.48-2.09)	1.03 (0.49-2.18)
	I	1	1
	II	1.50 (0.76-2.94)	1.50 (0.76-2.95)
	III	1.13 (0.55-2.35)	1.14 (0.55-2.37)
	p trend	0.716	0.715

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

S.2.3.9.RA Infezione delle vie urinarie

La presenza di infezione delle vie urinarie **non** risultava essere associata all'esposizione abitativa (Tabella Infezione delle vie urinarie 1) e **non** risultava avere effetti sulle stime degli OR di esposizione alla Raffineria (Tabella Infezione delle vie urinarie 2a, Tabella Infezione delle vie urinarie 2b).

Tabella Infezione delle vie urinarie 1. Controlli in analisi.

Infezione delle vie urinarie	Esposizione abitativa cumulata, terzili						χ^2 test, p
	I		II		III		
	n	%	n	%	n	%	
sì	13	21.7	16	27.1	12	20.3	0.650
no	47	78.3	43	72.9	47	79.7	

Nota: terzili dell'esposizione abitativa calcolati sulla distribuzione di tutti i controlli.

Tabella Infezione delle vie urinarie 2a. Studio degli effetti della variabile *infezione delle vie urinarie* nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, <i>casi/controlli</i> terzili	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Infezione delle vie urinarie (sì vsno; ca/co: 12/32 vs 68/98)		0.49 (0.23-1.05)	0.47 (0.21-1.01)
	I	1	1
	II	1.40 (0.70-2.83)	1.42 (0.70-2.87)
	III	0.92 (0.44-1.95)	0.86 (0.40-1.84)
	p trend	0.829	0.710

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

Tabella Infezione delle vie urinarie 2b. Studio degli effetti della variabile *infezione delle vie urinarie* nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata. Uomini e donne pensionati, casalinghe, non occupati.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, <i>casi/controlli</i> terzili	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Infezione delle vie urinarie (sì vsno; ca/co: 6/13 vs 28/35)		0.49 (0.15-1.61)	0.50 (0.15-1.68)
	I	1	1
	II	1.47 (0.45-4.80)	1.60 (0.47-5.46)
	III	2.28 (0.57-9.03)	2.23 (0.54-9.17)
	p trend	0.233	0.257

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

S.2.3.10.RA Infiammazione alle ghiandole

Per i controlli dell'insieme di set di leucemia e linfoma non Hodgkin, l'infiammazione alle ghiandole era più presente (non significativamente) nel I terzile di esposizione abitativa. La significativa associazione della covariata con lo status caso-controllo (Tabella Infiammazione alle ghiandole 2a) era plausibilmente associata all'occorrenza della sintomatologia tra i *casi* in relazione all'insorgenza del tumore in studio e non alla presenza della patologia in epoca precedente. Gli OR associati a esposizione abitativa aumentavano in modo visibile dopo aggiustamento per la variabile, anche se i trend di crescita per terzile non raggiungevano la significatività (Tabella Infiammazione alle ghiandole 2a); tra i pensionati, casalinghe, non occupati solo 4 *casi* e 1 *controllo* erano affetti da infiammazione alle ghiandole e l'analisi conseguente risultava poco informativa. Sebbene la variabile si comportava come una covariata, non si è ritenuto dovesse essere considerata tra le variabili da includere nei modelli finali perché la sua prevalenza tra i casi era fortemente sospettata di essere effetto della malattia e non, sua causa.

Tabella Infiammazione alle ghiandole 1. Controlli in analisi.

Infiammazione alle ghiandole	Esposizione abitativa cumulata, terzili						χ^2 test, p
	I		II		II		
	n	%	n	%	n	%	
Soggetti controllo							
sì	4	6.5	2	3.4	0	0.0	0.168*
no	58	93.5	57	96.6	59	100.0	
Soggetti con leucemia o linfoma non Hodgkin							
sì	4	17.4	4	12.1	9	33.3	0.138*
no	19	82.6	29	87.9	18	66.7	

Nota: terzili dell'esposizione abitativa calcolati sulla distribuzione di tutti i controlli. * Test di Fisher esatto.

Tabella Infiammazione alle ghiandole 2a. Studio degli effetti della variabile *infiammazione alle ghiandole* nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, <i>casi/controlli</i> terzili	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Infiammazione alle ghiandole (sì vsno; ca/co: 17/5 vs 66/133)		5.45 (1.99-14.89)	5.71 (2.07-15.78)
	I	1	1
	II	1.60 (0.80-3.18)	1.77 (0.85-3.69)
	III	1.16 (0.56-2.41)	1.35 (0.61-2.97)
	p trend	0.695	0.450

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

S.2.3.11.RA Polmonite

La presenza di polmonite **non** risultava essere associata all'esposizione abitativa (Tabella Polmonite 1) e **non** risultava avere effetto sulle stime degli OR di esposizione alla Raffineria (Tabella Polmonite 2a, Tabella Polmonite 2b).

Tabella Polmonite 1. Controlli in analisi.

Polmonite	Esposizione abitativa cumulata, terzili						χ^2 test, p
	I		II		II		
	n	%	n	%	n	%	
sì	14	23.3	13	22.8	13	21.7	0.975
no	46	76.7	44	77.2	47	78.3	

Nota: terzili dell'esposizione abitativa calcolati sulla distribuzione di tutti i controlli.

Tabella Polmonite 2a. Studio degli effetti della variabile *polmonite* nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, terzili	<i>casi/controlli</i>	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Polmonite	(sì vsno; ca/co: 16/30 vs 62/96)		0.88 (0.44-1.77)	0.81 (0.39-1.66)
	I	23/44	1	1
	II	32/37	1.62 (0.82-3.24)	1.64 (0.82-3.28)
	III	23/45	0.90 (0.43-1.90)	0.88 (0.42-1.88)
	p trend		0.830	0.811

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

Tabella Polmonite 2b. Studio degli effetti della variabile *polmonite* nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata. Uomini e donne pensionati, casalinghe, non occupati.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, terzili	<i>casi/controlli</i>	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Polmonite	(sì vsno; ca/co: 8/11 vs 23/33)		1.00 (0.31-3.24)	1.01 (0.29-3.50)
	I	6/16	1	1
	II	14/18	2.30 (0.65-8.10)	2.30 (0.64-8.23)
	III	11/10	3.07 (0.74-12.81)	3.07 (0.74-12.85)
	p trend		0.114	0.113

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

S.2.3.12.RA Ulcera

Nell'insieme dei set di leucemia e linfoma non Hodgkin, i controlli affetti da ulcera tendevano ad essere più frequenti nel I e II terzile che nel III terzile di esposizione abitativa cumulata (Tabella Ulcera 1), ma **non** vi erano effetti sulla stima degli OR (Tabella Ulcera 2a). Tra i pensionati, casalinghe, non occupati solo 4 *cas*i e 5 *control*li erano affetti da ulcera e l'approfondimento relativo non risultata informativo.

Tabella Ulcera 1. Controlli in analisi.

Ulcera	Esposizione abitativa cumulata, terzili						χ^2 test, p
	I		II		III		
	n	%	n	%	n	%	
sì	9	14.8	7	11.7	3	4.9	0.181*
no	52	85.2	53	88.3	58	95.1	

Nota: terzili dell'esposizione abitativa calcolati sulla distribuzione di tutti i controlli. * Test di Fisher esatto.

Tabella Ulcera 2a. Studio degli effetti della variabile *ulcera* nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, <i>cas</i> i/ <i>control</i> li terzili	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Ulcera (sì vsno; ca/co: 8/10 vs 74/128)		1.26 (0.49-3.25)	1.22 (0.46-3.22)
	I	23/46	1
	II	32/45	1.45 (0.73-2.88)
	III	27/47	1.08 (0.52-2.24)
	p trend	0.833	0.763

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

Conclusioni allo studio delle variabili sulle patologie

In conclusione, solo il controllo per la variabile relativa alla presenza di diabete determinava un effetto (un certo aumento) nelle stime sull'associazione tra esposizione abitativa e patologie in studio, almeno per i soggetti pensionati o casalinghe o non-occupati per almeno 10 anni. Tuttavia, considerando che il limitato numero dei casi prevalenti per la patologia poteva aver determinato effetti stocastici e non potendo escludere che il diabete potesse essere insorto dopo l'occorrenza delle patologie in studio, né il diabete, né **nessuna** delle altre variabili relative a patologie associate ad occorrenza di tumori del sistema emolinfopoietico è stata acquisita come covariata nelle **analisi finali.**

S.2.4.RA CARATTERISTICHE DELL'ABITAZIONE

In relazione a caratteristiche delle abitazioni supposte essere esponenti a rischio di tumore emolinfopoiatico, furono considerate una serie di informazioni acquisite dai questionari. Le informazioni vennero trattate come variabili categoriche (del tipo si/no), come mostrato nella tabella che segue: furono considerati esposti i soggetti che per più di 10 anni avevano vissuto all'interno della finestra temporale individuale (anche in modo discontinuo) ad una determinata caratteristica abitativa.

<i>Variabile</i>	<i>valore</i>	<i>Descrizione</i>
Urbana	0	< 10 anni in abitazioni in zona urbana
	1	≥10 anni in abitazioni in zona urbana
Piano terra	0	< 10 anni in abitazioni a piano terra
	1	≥10 anni in abitazioni a piano terra
Combustibile	0	< 10 anni in abitazioni con riscaldamento autonomo a legna o carbone
	1	≥10 anni trascorsi in abitazioni con riscaldamento autonomo a legna o carbone
Fumo passivo	0	< 10 anni con coabitanti fumatori
	1	≥10 anni con coabitanti fumatori
Aree coltivate	0	< 10 anni in abitazioni vicine a campi coltivati con fitofarmaci
	1	≥10 anni in abitazioni vicine a campi coltivati con fitofarmaci
Fitofarmaci	0	< 10 anni di attività agricola/giardinaggio con uso regolare di fitofarmaci da parte del soggetto nella propria abitazione
	1	≥10 anni di attività agricola/giardinaggio con uso regolare di fitofarmaci da parte del soggetto nella propria abitazione
Traffico	0	< 10 anni in abitazioni a meno di 100 metri da strade trafficate
	1	≥10 anni in abitazioni a meno di 100 metri da strade trafficate

Per la gran parte delle variabili considerate la numerosità dei soggetti esposti risultò decisamente limitata; vennero quindi analizzate come potenziali confondenti solo quelle variabili che disponevano di numerosità sufficiente: zona urbana, piano terra, fumo passivo, traffico, aree coltivate.

S.2.4.1.RA Abitazione in zona urbana

L'abitazione in zona urbana (≥ 10 vs < 10 anni) era più frequente nel 2° terzile di esposizione abitativa alla Raffineria: la differenza tra gruppi era **significativa** (Tabella Zona urbana 1). La variabile risultava anche **positivamente associata** allo status caso-controllo, sebbene non in modo significativo (Tabella Zona urbana 2a e Tabella Zona urbana 2b). Nell'analisi sui soggetti pensionati, casalinghe, non occupati, emergeva un effetto limitato che determinava un aumento delle stime puntuali degli OR associati a esposizione abitativa (Tabella Zona urbana 2b).

Tabella Zona urbana 1. Controlli in analisi.

Almeno 10 anni in abitazioni in zona urbana	Esposizione abitativa cumulata, terzili						χ^2 test, p
	I		II		III		
	n	%	n	%	n	%	
Sì	56	90.32	46	76.67	56	90.32	0.045
No	6	9.68	14	23.33	6	9.68	

Nota: terzili dell'esposizione abitativa calcolati sulla distribuzione di tutti i controlli.

Tabella Zona urbana 2a. Studio degli effetti della variabile abitazione in zona urbana nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, <i>casi/controlli</i> terzili	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Zona urbana (≥ 10 anni vs < 10 anni; ca/co 76/123 vs 7/17)		1.62 (0.64-4.05)	1.76 (0.69-4.50)
	1	1	1
	2	1.50 (0.76-2.94)	1.59 (0.80-3.17)
	3	1.10 (0.53-2.27)	1.14 (0.55-2.37)
	p trend	0.787	0.729

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

Tabella Zona urbana 2b. Studio degli effetti della variabile abitazione in zona urbana nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata. Uomini e donne pensionati, casalinghe, non occupati.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, <i>casi/controlli</i> terzili	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Zona urbana (≥ 10 anni vs < 10 anni; ca/co 33/48 vs 3/5)		1.44 (0.26-8.06)	1.80 (0.29-11.18)
	I	1	1
	II	1.79 (0.57-5.62)	1.95 (0.59-6.40)
	III	3.20 (0.82-12.45)	3.43 (0.85-13.79)
	p trend	0.082	0.071

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

In conclusione, comportandosi come un confondente la variabile abitazione in zona urbana (≥ 10 vs < 10 anni) fu acquisita come un fattore da ritenere nei modelli multivariabili delle analisi finali.

S.2.4.2.RA Abitazione a piano terra

Le abitazioni a piano terra (≥ 10 anni vs < 10 anni) erano più frequenti nel II e III terzile di esposizione abitativa cumulata: la differenza tra i gruppi di esposizione era significativa (Tabella Piano terra 1); tuttavia, la variabile non risultava associata allo status caso-controllo e non aveva effetti sulla stima degli OR associati a esposizione abitativa (Tabella Piano Terra 2a e Piano Terra 2b).

Tabella Piano terra 1. Controlli in analisi.

Almeno 10 anni in abitazioni a piano terra	Esposizione abitativa cumulata, terzili						χ^2 test, p
	I		II		III		
	n	%	N	%	n	%	
sì	9	14.5	16	26.7	21	33.9	0.042
No	53	85.5	44	73.7	41	66.1	

Nota: terzili dell'esposizione abitativa calcolati sulla distribuzione di tutti i controlli.

Tabella Piano terra 2a. Studio degli effetti della variabile *piano terra* nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, <i>casi/controlli</i> terzili	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Piano terra (≥ 10 anni vs < 10 anni; ca/co 21/35 vs 62/105)		1.02 (0.54-1.92)	1.04 (0.54-1.99)
	I	23/47	1
	II	33/46	1.50 (0.76-2.94)
	III	27/47	1.10 (0.53-2.27)
	p trend	0.787	0.791

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

Tabella Piano terra 2b. Studio degli effetti della variabile *piano terra* nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata. Uomini e donne pensionati, casalinghe, non occupati.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, <i>casi/controlli</i> terzili	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Piano terra (≥ 10 anni vs < 10 anni; ca/co 12/16 vs 24/37)		1.21 (0.47-3.07)	1.02 (0.39-2.67)
	I	7/18	1
	II	16/24	1.79 (0.57-5.62)
	III	13/11	3.20 (0.82-12.45)
	p trend	0.082	0.090

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

In conclusione, non agendo sulle stime di rischio abitativo la variabile *piano terra* (≥ 10 vs < 10 anni) **non** fu considerata fattore confondente da ritenere in modelli multivariabili nelle analisi finali.

S.2.4.3.RA Coabitanti fumatori (fumo passivo)

La presenza di coabitanti fumatori (≥ 10 anni vs < 10 anni) non risultava essere associata all'esposizione abitativa (Tabella Fumo passivo 1). Sebbene la variabile mostrava, non significativamente, una certa associazione positiva con lo status caso-controllo, almeno per quanto emergeva dall'analisi per l'insieme dei set dei casi con leucemia o linfoma non Hodgkin, l'analisi multivariabile non evidenziava effetti sulla stima degli OR associati a esposizione abitativa (Tabella Fumo passivo 2a, Tabella Fumo passivo 2b).

Tabella Fumo passivo 1. Controlli in analisi.

Almeno 10 anni in abitazioni con coabitanti fumatori	Esposizione abitativa cumulata, terzili						χ^2 test, p
	I		II		III		
	n	%	n	%	n	%	
sì	27	45.0	28	47.5	28	45.2	0.956
No	33	55.0	31	52.5	34	54.8	

Nota: terzili dell'esposizione abitativa calcolati sulla distribuzione di tutti i controlli.

Tabella Fumo passivo 2a. Studio degli effetti della variabile *fumo passivo* nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, <i>casi/controlli</i> terzili	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Coabitanti fumatori (fumo passivo) (≥ 10 anni vs < 10 anni; ca/co: 43/62 vs 40/76)		1.38 (0.78-2.43)	1.39 (0.78-2.47)
	I	23/45	1
	II	33/46	1.43 (0.72-2.81)
	III	27/47	1.06 (0.51-2.19)
	p trend	0.880	0.921

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

Tabella Fumo passivo 2b. Studio degli effetti della variabile *fumo passivo* nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata. Uomini e donne pensionati, casalinghe, non occupati.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, <i>casi/controlli</i> terzili	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Coabitanti fumatori (fumo passivo) (≥ 10 anni vs < 10 anni; ca/co: 16/23 vs 20/30)		1.05 (0.49-2.25)	1.04 (0.47-2.29)
	I	7/18	1
	II	16/24	1.79 (0.57-5.62)
	III	13/11	3.20 (0.82-12.45)
	p trend	0.082	0.082

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

In conclusione, la variabile *fumo passivo* (≥ 10 vs < 10 anni) non agendo sulle stime di rischio abitativo **non** fu considerata fattore confondente da ritenere in modelli multivariabili nelle analisi finali.

S.2.4.4.RA Abitazioni prossime a traffico stradale

La variabile *traffico* (vicinanza a strade trafficate ≥ 10 anni vs < 10 anni) non sembrava essere associata all'esposizione abitativa (Tabella Traffico 1). La variabile inaspettatamente in analisi logistica mostrava una tendenza non significativa nella direzione della protezione dal rischio e anche agiva determinando un effetto, sebbene molto limitato, di riduzione delle stime puntuali degli OR almeno nei set con pensionati, casalinghe, non occupati (Tabella Traffico 2b). Plausibilmente la covariata, particolarmente per quest'ultimo insieme, invece che segnalare l'esposizione autoveicolare era proxy inversa di altri fenomeni tra i quali verosimilmente, di nuovo, l'esposizione alla Raffineria. Infatti, per i set analizzati in Tabella Traffico 2b, la frequenza dei controlli con abitazione vicina a strade trafficate era maggiore nel I che nel II e III terzile di esposizione alla Raffineria (69.2% vs 59.2%, test chi2: $p = 0.296$, dati non in Tabella).

Tabella Traffico 1. Controlli in analisi.

Almeno 10 anni in abitazione a meno di 100 m da strade trafficate	Esposizione abitativa cumulata, terzili						χ^2 test, p
	I		II		III		
	n	%	n	%	n	%	
Sì	39	62.9	34	57.6	36	58.1	0.804
No	23	37.1	25	42.4	26	41.9	

Nota: terzili dell'esposizione abitativa calcolati sulla distribuzione di tutti i controlli.

Tabella Traffico 2a. Studio degli effetti della variabile *traffico* (abitazione a meno di 100 metri strade trafficate) nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, <i>casi/controlli</i> terzili	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Traffico (≥ 10 anni vs < 10 anni; ca/co 45/85 vs 38/55)		0.77 (0.43-1.35)	0.82 (0.46-1.45)
	I	23/47	1
	II	33/46	1.50 (0.76-2.94)
	III	27/47	1.10 (0.53-2.27)
	p trend	0.787	0.807

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

Tabella Traffico 2b. Studio degli effetti della variabile *traffico* (abitazione a meno di 100 metri da strade trafficate) nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata. Uomini e donne pensionati, casalinghe, non occupati.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, <i>casi/controlli</i> terzili	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Traffico (≥ 10 anni vs < 10 anni; ca/co 20/34 vs 16/19)		0.69 (0.27-1.76)	0.81 (0.31-2.14)
	I 7/18	1	1
	II 16/24	1.79 (0.57-5.62)	1.70 (0.53-5.45)
	III 13/11	3.20 (0.82-12.45)	2.99 (0.75-11.89)
	p trend	0.082	0.108

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

In conclusione la variabile *traffico* (abitazioni prossime a traffico stradale ≥ 10 anni vs < 10 anni) **non** fu considerata fattore confondente da ritenere in modelli multivariabili nelle analisi finali.

S.2.4.5.RA Abitazioni prossime ad aree coltivate

La vicinanza delle abitazioni ad aree coltivate (≥ 10 vs < 10 anni), proxy di una possibile esposizione a pesticidi, risultava non associata all'esposizione abitativa alla Raffineria (Tabella Aree coltivate) e debolmente associata allo status caso-controllo solo nell'insieme dei set con casi di leucemia e linfoma non Hodgkin (Tabella Aree coltivate 2a). La variabile non mostrava di aver materiali effetti sulle stime degli OR associati a esposizione abitativa (Tabella Aree coltivate 2a). Tra i pensionati, casalinghe, non occupati solo 2 *cas*i e 3 *controlli* avevano abitato in prossimità di aree coltivate per almeno 10 anni, e l'approfondimento relativo non risultava informativo.

Tabella Aree coltivate 1. Controlli in analisi.

Almeno 10 anni in abitazioni vicine ad aree coltivate	Esposizione abitativa cumulata, terzili						χ^2 test, p
	I		II		III		
	n	%	n	%	N	%	
sì	3	5.6	4	7.1	4	6.7	1.000*
No	51	94.4	52	92.9	56	93.3	

Nota: terzili dell'esposizione abitativa calcolati sulla distribuzione di tutti i controlli. * Test di Fisher esatto.

Tabella Aree coltivate 2a. Studio degli effetti della variabile *aree coltivate* (abitazioni prossime ad aree coltivate) nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, <i>cas</i> i/ <i>controlli</i> terzili	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Aree coltivate (≥ 10 anni vs < 10 anni; ca/co 8/10 vs 67/112)		1.36 (0.50-3.74)	1.45 (0.52-4.02)
	I	20/36	1
	II	28/42	1.26 (0.62-2.57)
	III	27/44	1.06 (0.51-2.21)
	p trend	0.878	0.823

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

In conclusione, la variabile *aree coltivate* (abitazioni in prossimità di aree coltivate ≥ 10 vs < 10 anni) **non** fu considerata fattore confondente da ritenere in modelli multivariabili nelle analisi finali.

S.2.5.RA STRUTTURE POTENZIALMENTE ESPONENTI A RISCHIO DI TUMORE EMOLINFOPOIETICO

In relazione a strutture prossime all'abitazione e supposte essere esponenti a rischio di tumore emolinfopoietico, furono considerate una serie di informazioni acquisite dai questionari. Le informazioni vennero trattate come variabili categoriche (del tipo si/no), come mostrato nella tabella che segue: furono considerati esposti i soggetti che per più di 10 anni avevano vissuto all'interno della finestra temporale individuale (anche in modo discontinuo) in abitazioni prossime alla struttura esponente.

<i>Variabile</i>	<i>Valore</i>	<i>Descrizione</i>
Distributori di carburante	0	<10 anni in abitazioni a meno di 200 m da distributori di carburante
	1	≥10 anni in abitazioni a meno di 200 m da distributori di carburante
Antenne	0	<10 anni in abitazioni a meno di 200 m da antenne
	1	≥10 anni in abitazioni a meno di 200 m da antenne
Industria tessile/calzaturiera	0	<10 anni in abitazioni a meno di 200 m da industria tessile o calzaturiera
	1	≥10 anni in abitazioni a meno di 200 m da industria tessile o calzaturiera
Industria metalmeccanica	0	<10 anni in abitazioni a meno di 200 m da industria metalmeccanica
	1	≥10 anni in abitazioni a meno di 200 m da industria metalmeccanica
Carrozzeria	0	<10 anni in abitazioni a meno di 200 m da carrozzeria
	1	≥10 anni in abitazioni a meno di 200 m da carrozzeria
Lavanderia	0	<10 anni in abitazioni a meno di 200 m da lavanderia
	1	≥10 anni in abitazioni a meno di 200 m da lavanderia
Discarica	0	<10 anni in abitazioni a meno di 200 m da discarica
	1	≥10 anni in abitazioni a meno di 200 m da discarica
Cava	0	<10 anni in abitazioni a meno di 200 m da cava/miniera
	1	≥10 anni in abitazioni a meno di 200 m da cava/miniera

Per la gran parte delle variabili considerate la numerosità dei soggetti esposti risultò decisamente limitata; vennero quindi analizzate come potenziali confondenti solo quelle variabili che disponevano di numerosità sufficiente: distributori di carburante, antenne, carrozzeria, lavanderia.

Inoltre in relazione a altre strutture territoriali supposte essere esponenti a rischio di tumore emolinfopoiatico e acquisibili mediante georeferenziazione fu considerata la possibile esposizione abitativa a elettrodotti e a centrali/stazioni elettriche (si veda la tabella di seguito): anche in queste analisi le informazioni vennero trattate come variabili categoriche (del tipo si/no); furono considerati esposti i soggetti che per più di 10 anni avevano vissuto all'interno della finestra temporale individuale (anche in modo discontinuo) in abitazioni a distanza minore di 200 metri da elettrodotti e a distanza minore di 500 metri da centrali/stazioni elettriche.

<i>Variabile</i>	<i>valore</i>	<i>Descrizione</i>
Elettrodotti	0	<10 anni in abitazioni a meno di 200 m dal più vicino elettrodotto
	1	≥10 anni in abitazioni a meno di 200 m dal più vicino elettrodotto
Centrale/stazione elettrica	0	<10 anni in abitazioni a meno di 500 m dalla più vicina centrale/stazione elettrica
	1	≥10 anni in abitazioni a meno di 500 m dalla più vicina centrale/stazione elettrica

Solo un soggetto è risultato abitativamente esposto a centrali elettriche per almeno 10 anni, pertanto per problemi di numerosità la variabile *prossimità a centrali elettriche* **non** fu analizzata come possibile fattore confondente.

S.2.5.1.RA Abitazioni prossime a distributori di carburante

Le abitazioni prossime a distributori di carburante (≥10 anni vs <10 anni) erano più presenti nel II e III terzile dell'esposizione abitativa alla Raffineria: le differenze tra gruppi di esposizione erano significative (Tabella Distributori di carburante 1) e la condizione era leggermente più frequente nei *casi* che nei *controlli* (Tabella Distributori di carburante 2a, Tabella Distributori di carburante 2b). La variabile mostrava anche un effetto, anche se limitato, di riduzione nelle stime puntuali degli OR associati a esposizione abitativa, soprattutto nel set relativo ai pensionati, casalinghe, non occupati (Tabella Distributori di carburante 2b).

Tabella Distributori di carburante 1. Controlli in analisi

Abitazioni a meno di 200 da distributori di carburante	Esposizione abitativa cumulata, terzili						χ^2 test, p
	I		II		III		
	N	%	n	%	n	%	
sì	11	18.0	20	33.3	25	40.3	0.023
No	50	81.0	40	66.7	37	59.7	

Nota: terzili dell'esposizione abitativa calcolati sulla distribuzione di tutti i controlli.

Tabella Distributori di carburante 2a. Studio degli effetti della variabile *distributori di carburante* (abitazioni prossime a distributori di carburante) nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, <i>casi/controlli</i> terzili	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Distributori di carburante < 200 m (≥10 anni vs <10 anni; ca/co 35/44 vs 48/95)		1.47 (0.85-2.52)	1.43 (0.83-2.49)
	I 23/46	1	1
	II 33/46	1.46 (0.74-2.88)	1.37 (0.69-2.72)
	III 27/47	1.07 (0.52-2.22)	1.01 (0.48-2.10)
	p trend	0.856	0.993

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

Tabella Distributori di carburante 2b. Studio degli effetti della variabile *distributori di carburante* (abitazione prossima a distributori di carburante) nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata. Uomini e donne pensionati, casalinghe, non occupati.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, <i>casi/controlli</i> terzili	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Distributori carburante < 200 m (≥10 anni vs <10 anni; ca/co 14/15 vs 22/38)		1.50 (0.66-3.42)	1.42 (0.62-3.26)
	I 7/18	1	1
	II 16/24	1.79 (0.57-5.62)	1.75 (0.56-5.49)
	III 13/11	3.20 (0.82-12.45)	3.08 (0.78-12.11)
	p trend	0.082	0.096

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

In conclusione, la variabile *distributori di carburante* (abitazioni in prossimità di distributori di carburante), in considerazione della nota relazione tra esposizione a carburante e rischio di leucemia [Brosselin 2009, Steffen 2004, Jakobsson 1993;] e anche degli esiti empirici delle analisi condotte è stata acquisita come fattore confondente nella relazione tra esposizione abitativa e mortalità per le patologie d'interesse e **fu ritenuta** nei modelli multivariabili nelle analisi finali.

S.2.5.2.RA Abitazioni prossime a carrozzerie

La frequenza di abitazioni prossime a carrozzerie (≥ 10 anni vs < 10 anni) tendeva ad aumentare all'aumentare dell'esposizione abitativa, sebbene in modo decisamente non significativo (Tabella Carrozzeria 1). Nell'insieme di tutti i casi di leucemia e linfoma non Hodgkin la variabile non risultava associata allo status caso-controllo e non determinava effetti nella stima degli OR associati ad esposizione abitativa (Tabella Carrozzeria 2a); nell'insieme dei pensionati, casalinghe, non-occupati un solo caso risultava aver abitato almeno 10 anni in prossimità di carrozzerie e l'analisi di approfondimento non fu eseguita perché non informativa.

Tabella Carrozzeria 1. Controlli in analisi.

Almeno 10 anni in abitazioni a meno di 200 m da carrozzerie	Esposizione abitativa cumulata, terzili						χ^2 test, p
	I		II		III		
	N	%	n	%	n	%	
sì	6	9.8	8	13.3	10	16.4	0.563
no	55	90.2	52	86.7	51	83.6	

Nota: terzili dell'esposizione abitativa calcolati sulla distribuzione di tutti i controlli.

Tabella Carrozzeria 2a. Studio degli effetti della variabile *carrozzeria* (abitazione a meno di 200 mt da una carrozzeria) nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, <i>casi/controlli</i> terzili	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Carrozzeria (≥ 10 anni vs < 10 anni; ca/co 11/17 vs 71/119)		1.03 (0.48-2.21)	0.99 (0.46-2.17)
	I	22/46	1
	II	33/46	1.53 (0.77-3.04)
	III	27/44	1.22 (0.58-2.58)
	p trend	0.599	0.601

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

In conclusione, la variabile *carrozzeria* (abitazioni prossime a carrozzerie ≥ 10 vs < 10 anni) **non fu considerata fattore confondente da ritenere in modelli multivariabili nelle analisi finali.**

S.2.5.3.RA Abitazioni prossime a lavanderie

La vicinanza dell'abitazione a lavanderie (≥ 10 anni vs < 10 anni) non mostrava associazione all'esposizione abitativa. Per i set di casi con leucemia e linfoma non Hodgkin la variabile non era associata nemmeno allo status caso-controllo e non interferiva nella stima degli OR (Tabella Lavanderia 2a). Tra pensionati, casalinghe, non occupati, dove si osservava una riduzione nelle stime degli OR controllati anche per la covariata, la vicinanza a lavanderie, inaspettatamente, era significativamente più frequente nei controlli che nei casi (Tabella Lavanderia 2b); plausibilmente la variabile era inversamente associata a altri fattori di rischio ma non aveva di per sé un ruolo.

Lavanderia 1. Controlli in analisi.

Almeno 10 anni in abitazioni a meno di 200 m da lavanderie	Esposizione abitativa cumulata, terzili						χ^2 test, p
	I		II		III		
	N	%	n	%	n	%	
sì	15	25.0	17	28.8	17	27.9	0.888
no	45	75.0	42	71.2	44	72.1	

Nota: terzili dell'esposizione abitativa calcolati sulla distribuzione di tutti i controlli.

Tabella Lavanderia 2a. Effetti della variabile *lavanderia* (abitazione a meno di 200 metri) nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma Non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, <i>casi/controlli</i> terzili	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Lavanderia (≥ 10 anni vs < 10 anni; ca/co 20/36 vs 62/101)		0.95 (0.50-1.81)	0.91 (0.47-1.75)
	I	23/45	1
	II	33/45	1.46 (0.73-2.90)
	III	26/47	1.00 (0.48-2.09)
	p trend	1.000	0.999

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

Tabella Lavanderia 2b. Studio degli effetti della variabile *lavanderia* (abitazione a meno di 200 metri) nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata. Uomini e donne, pensionati, casalinghe, non occupati.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, <i>casi/controlli</i> terzili	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Lavanderia (≥ 10 anni vs < 10 anni; ca/co 6/20 vs 30/33)		0.24 (0.07-0.86)	0.24 (0.06-0.91)
	I	7/18	1
	II	16/24	1.79 (0.57-5.62)
	III	13/11	3.20 (0.82-12.45)
	p trend	0.082	0.116

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

In conclusione, la variabile *lavanderia* (abitazioni prossime a lavanderie ≥ 10 vs < 10 anni) non fu considerata fattore confondente e non fu acquisita nei modelli multivariabili nelle analisi finali.

S.2.5.4.RA Abitazioni prossime ad antenne

La variabile *vicinanza delle abitazioni ad antenne di emittenti radiotelevisive o di stazioni radiobase per telefonia mobile*, proxy di esposizione a campi elettromagnetici, **non** risultava associata all'esposizione abitativa alla Raffineria. La presenza di antenne era più frequente nei controlli che nei casi (Tabella Antenne 2a); ciò suggerisce che la variabile risultava inversamente associata ad altri fattori di rischio, ma non costituiva di per sé un indipendente fattore di rischio. Nei set con pensionati, casalinghe, non occupati solo due *casi* avevano abitato in prossimità di antenne, precludendo la possibilità di ulteriori approfondimenti.

Tabella Antenne 1. Controlli in analisi.

Almeno 10 anni in abitazioni <200 m da antenna	Esposizione abitativa cumulata, terzili						χ^2 test, p
	I		II		III		
	N	%	n	%	n	%	
sì	14	24.1	9	16.1	13	22.0	0.547
no	44	75.9	47	83.9	46	78.0	

Nota: terzili dell'esposizione abitativa calcolati sulla distribuzione di tutti i controlli.

Tabella Antenne 2a. Studio degli effetti della variabile *antenne* (abitazione a meno di 200 metri da antenne) nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, terzili	<i>casi/controlli</i>	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Antenne (≥ 10 anni vs < 10 anni; ca/co 10/23 vs 68/102)			0.66 (0.29-1.47)	0.65 (0.29-1.48)
	I	22/43	1	1
	II	32/39	1.60 (0.78-3.27)	1.55 (0.75-3.18)
	III	24/43	1.05 (0.49-2.24)	0.98 (0.45-2.14)
	p trend		0.926	0.935

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

In conclusione, la variabile *antenne* (abitazioni prossime ad antenne ≥ 10 vs < 10 anni) **non fu considerata fattore confondente e non fu acquisita nei modelli multivariabili delle analisi finali.**

S.2.5.5.RA Abitazioni prossime ad elettrodotti

La condizione di vicinanza delle abitazioni ad elettrodotti (< 200 m: ≥ 10 anni vs <10 anni), proxi di esposizione a campi elettromagnetici, era più frequente nel primo terzile di esposizione abitativa alla Raffineria: i gruppi di esposizione differivano significativamente (Tabella Elettrodotti 1). La covariata non mostrava associazione con lo status caso/controllo e non mostrava di esplicitare effetti nella stima degli OR associati a esposizione abitativa per l'insieme dei set casi di leucemia, di linfoma non Hodgkin (Tabella Elettrodotti 2a). Nei set di pensionati, casalinghe, non occupati, dove si osservava una certa associazione negativa con lo status caso/controllo (la vicinanza dell'abitazione ad elettrodotti era inaspettatamente più frequente nei *controlli* che nei *casi*) si evidenziava anche un aumento delle stime puntuali degli OR controllati anche per la covariata (Tabella Elettrodotti 2b). Effetto attribuibile alla significativa inversa associazione tra presenza di elettrodotti e vicinanza alla Raffineria (Tabella Elettrodotti 1) e plausibilmente relativo ad altri fattori di tipo residenziale di cui la variabile risultava una proxi: pertanto la variabile **non** fu considerata un fattore di rischio indipendente.

Tabella Elettrodotti 1. Controlli in analisi.

Almeno 10 anni in abitazioni a meno di 200m da elettrodotti*	Esposizione abitativa cumulata, terzili						χ^2 test, p
	I		II		III		
	N	%	n	%	n	%	
sì	25	52.1	7	12.5	11	18.3	<0.001
no	23	47.9	49	87.5	49	81.7	

Nota: terzili dell'esposizione abitativa calcolati sulla distribuzione di tutti i controlli.

Tabella Elettrodotti 2a. Studio degli effetti della variabile *elettrodotti* nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, <i>casi/controlli</i> terzili	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Elettrodotti (≥ 10 anni vs < 10 anni; ca/co 20/32 vs 53/86)		1.14 (0.56-2.33)	1.19 (0.57-2.46)
	I	1	1
	II	1.28 (0.61-2.66)	1.32 (0.62-2.78)
	III	0.96 (0.44-2.07)	0.98 (0.45-2.14)
	p trend	0.872	0.910

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

Tabella Elettrodotti 2b. Studio degli effetti della variabile *elettrodotti* nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata. Uomini e donne pensionati, casalinghe, non occupati.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, <i>casi/controlli</i> terzili	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Elettrodotti (≥ 10 anni vs < 10 anni; ca/co 7/18 vs 27/32)		0.48 (0.16-1.49)	0.39 (0.12-1.29)
	I	1	1
	II	2.12 (0.60-7.47)	2.28 (0.61-8.53)
	III	3.64 (0.87-15.17)	4.72 (0.97-23.01)
	p trend	0.065	0.038

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

In conclusione, la variabile *elettrodotti* (abitazioni prossime ad elettrodotti ≥ 10 vs < 10 anni) **non fu** considerata fattore confondente da acquisire nei modelli multivariabili delle analisi finali.

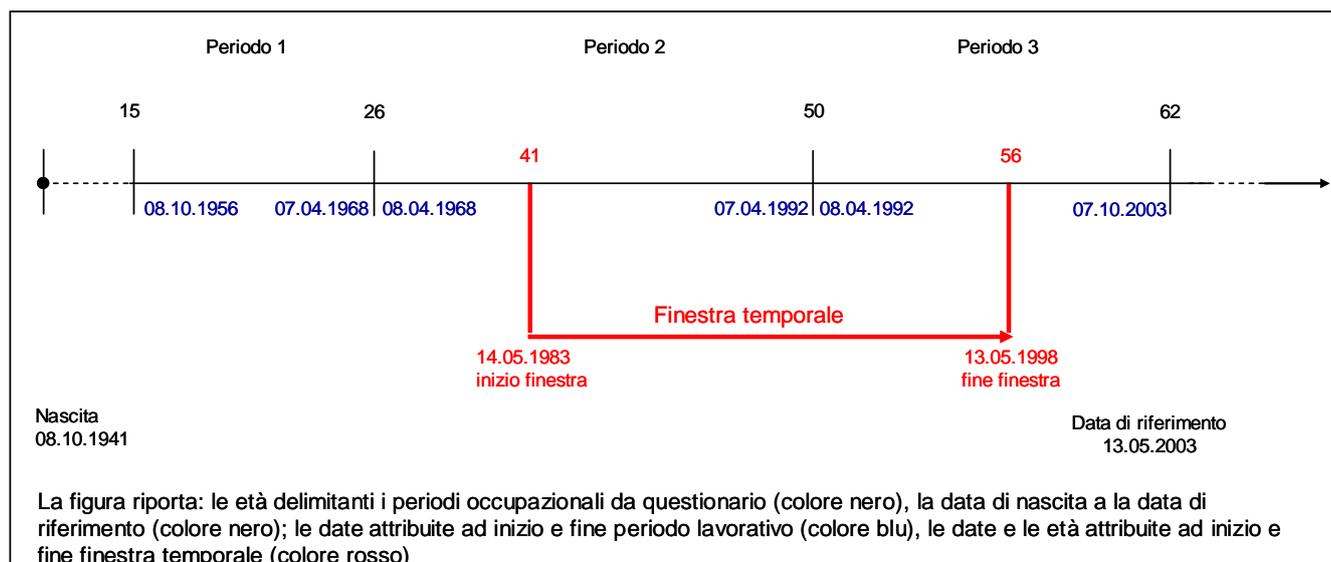
S.2.6.RA RISCHIO PROFESSIONALE (OCCUPAZIONI)

Le informazioni sulla storia occupazionale sono state acquisite fino ad un massimo di 8 possibili *periodi occupazionali*, ognuno contraddistinto dallo *status occupazionale* (studente, occupato, casalinga, pensionato, non occupato), relativamente alle occupazioni svolte a partire dall'età di 15 anni fino all'età corrispondente all'anno di riferimento.

Per ogni soggetto, sono state calcolate le età corrispondenti alle date di inizio e di fine finestra temporale ($età_{inizioT}$, $età_{fineT}$) e sono state attribuite le date di inizio e di fine periodo occupazionale in corrispondenza delle età delimitanti periodi successivi riportate nel questionario. La data di inizio del primo periodo è stata assunta essere quella del 15° compleanno (*data di nascita* + 15 anni); per i soggetti con $età_{inizioT} < 15$ anni, la data di inizio del primo periodo è stata posta uguale alla data di inizio della finestra temporale. Confrontando le date delimitanti *periodi occupazionali* e finestra temporale sono stati calcolati i *tempi occupazionali* ($t-occ_i$, $i=1, \dots, 8$) all'interno della finestra T. Quando l'età di fine di un periodo coincideva con l'età di inizio del periodo successivo si è assunto che il cambio di occupazione fosse avvenuto a metà anno; quando la fine di un periodo e l'inizio del successivo differivano di un anno, si è assunto che il cambio di occupazione fosse avvenuto il giorno di compleanno dell'anno di inizio periodo.

Ad esempio, per l'ipotetico soggetto di Figura S.2.6.1.RA, nato l'8 ottobre 1941 e avente 61 anni alla data di riferimento 03.05.2003, i *tempi occupazionali* risultano: $t-occ_1 = 0$ giorni, $t-occ_2 = 07.04.1992 - 14.05.1983 = 3251$ giorni, $t-occ_3 = 13.05.1998 - 08.04.1992 = 2226$ giorni, $t-occ_i = 0$ per $i=4,5,6,7,8$.

Figura S.2.6.1.RA Ricostruzione della storia occupazionale



I soggetti con informazioni mancanti per almeno 1 anno all'interno della finestra temporale furono considerati non classificabili ed esclusi dalle analisi relative alle valutazioni sul rischio occupazionale.

Le occupazioni svolte entro la finestra temporale sono state considerate potenzialmente esponenti a rischio di tumore del sistema emolinfopoietico confrontandole con le informazioni ottenute da due diverse fonti di valutazione dei rischi occupazionali:

- la matrice lavorazioni-agenti cancerogeni, MATline, sviluppata dal Centro di Documentazione per la Promozione della Salute della Regione Piemonte (DoRS) [DORS] (così come visualizzata in aprile 2011);
- la matrice della letteratura, sviluppata dal progetto OCCAM (OCcupational CAncer Monitoring) e prodotta dalla collaborazione tra ISPESL (Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza sul Lavoro) e Fondazione IRCCS ‘Istituto Nazionale dei Tumori’ di Milano [OCCAM] (così come visualizzata in aprile 2011).

Dalla matrice MATline venne estratto l’elenco delle lavorazioni che comportano una possibile esposizione ad agenti classificati come cancerogeni (classe IARC: 1) per il sistema emolinfopoietico: benzene, etilene ossido, radiazioni ionizzanti, catrame, pece, formaldeide e 1,3-butadiene [IARC 1987, IARC 1994, IARC 2000, IARC 2006, IARC 2008]. Dalla matrice OCCAM fu estratto l’elenco dei settori produttivi per i quali almeno 4 articoli scientifici hanno segnalato evidenza di aumentato rischio di occorrenza di tumori del sistema emolinfopoietico per i lavoratori del settore.

Le attività svolte durante la finestra temporale sono state confrontate sia con la lista delle lavorazioni o delle tipologie di azienda incluse nella matrice MATline che con la lista dei settori produttivi inclusi nella matrice OCCAM. Non essendoci una esatta corrispondenza tra i due metodi di classificazione, furono costruite due variabili di rischio occupazionale, distinte per metodologia, (MATline e OCCAM), entrambe saggiate come potenziali confondenti. La Tabella S.2.6.2.RA riporta le attività svolte entro la finestra temporale che sono state associate ad una lavorazione o un settore produttivo presenti nelle due matrici per i soggetti in analisi.

Tabella S.2.6.2.RA Attività lavorative associate a rischio di tumore del sistema emolinfopoietico secondo i due sistemi di classificazione

Attività	Tipologia azienda/lavorazione (MATline)	Settore produttivo (OCCAM)
Agricoltore, Contadino/a,	Agricoltura	Agricoltura
Meccanico	-	Costruzioni Meccaniche
Saldatore	Trattamento metalli	Costruzioni Meccaniche
Operaio cantiere navale	Manutenzione navi	Costruzioni navali
Fornaio	Pastifici	Industria Alimentare
Falegname	Trattamento del legno	Legno
Barbiere ¹	-	Parrucchiere
Sarta, pantalonaia, ricamatrice	Tessitura	Tessile
Calzolaio	Cuoio	Cuoio
Autista, Autotrasportatore, Camionista, Capotreno, Tranviere, Trasportatore	-	Trasporti
Benzinaio ² , Operaio distributore ²	Lavorazione petrolio	Trasporti
Operaio API, Manutenzione distrib. ²	Industria petrolchimica	Petrolio
Carpentiere	Trattamento metalli	Trattamento Metalli
Imbianchino	-	Vernici
Pittore ³	Trattamento carrozzerie	Vernici
Operaio ACRAF ⁴	Industria farmaceutica	-
Aiutante minatore	Mineraria	-
Disinfestatore, Infermiera/e, Medico ortopedico	Sanitaria	-

¹ Assimilato a Parrucchiere; ² Assimilato alla categoria per possibile esposizione a benzene; ³ Assimilato a Verniciatore; ⁴ Farmaceutica Angelini.

S.2.6.1.RA Rischio occupazionale (metodo DORS)

L'esposizione occupazionale, valutata secondo il metodo DORS risultava non associata all'esposizione abitativa (Tabella Esposizione occupazionale 1- DORS) e molto debolmente associata allo status caso-controllo (Tabella Esposizione occupazionale 2 - DORS). Non si osservava d'altra parte alcun effetto nella stima degli OR (Tabella Esposizione occupazionale 2 - DORS).

Tabella Esposizione occupazionale 1 - DORS. Controlli in analisi.

Almeno 10 anni con occupazioni a rischio (metodo DORS)	Esposizione abitativa cumulata, terzili						χ^2 test, p
	I		II		III		
	N	%	n	%	n	%	
sì	4	6.5	4	6.8	3	4.9	0.929*
no	58	93.5	55	93.2	58	95.1	

Nota: terzili dell'esposizione abitativa calcolati sulla distribuzione di tutti i controlli. * Test di Fisher esatto.

Tabella Esposizione occupazionale 2 - DORS. Studio degli effetti della variabile *esposizione occupazionale* (metodo DORS) nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, <i>casì/controlli</i> terzili	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Esposizione occupazionale (metodo DORS) (≥ 10 anni vs < 10 anni; ca/co: 6/8 vs 75/129)		1.22 (0.42-3.58)	1.17 (0.39-3.48)
	I	1	1
	II	1.56 (0.79-3.07)	1.56 (0.79-3.07)
	III	1.04 (0.50-2.17)	1.06 (0.51-2.21)
	p trend	0.880	0.844

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

In conclusione, la variabile *esposizione occupazionale* secondo il metodo DORS (≥ 10 vs < 10 anni) **non** fu considerata fattore confondente e non fu acquisita nei modelli multivariabili delle analisi finali.

S.2.6.2.RA Rischio occupazionale (metodo OCCAM)

L'esposizione occupazionale, valutata secondo il metodo OCCAM, non risultava associata all'esposizione abitativa (Tabella Esposizione occupazionale 1 - OCCAM) ed era molto debolmente associata allo status caso-controllo (Tabella Esposizione occupazionale 2 - OCCAM). Non si osservava alcun effetto della variabile nella stima degli OR associati a esposizione abitativa (Tabella Esposizione occupazionale 2 - OCCAM).

Tabella Esposizione occupazionale 1- OCCAM. Controlli in analisi.

Almeno 10 anni occupazioni a rischio (metodo OCCAM)	Esposizione abitativa cumulata, terzili						χ^2 test, p
	I		II		III		
	n	%	n	%	n	%	
sì	7	11.3	2	3.4	6	9.8	0.256*
no	55	88.7	57	96.6	55	90.2	

Nota: terzili dell'esposizione abitativa calcolati sulla distribuzione di tutti i controlli. * Test di Fisher esatto.

Tabella Esposizione occupazionale 2 - OCCAM. Studio degli effetti della variabile *esposizione occupazionale* (metodo OCCAM) nella stima del rischio di morte (OR) per leucemia o linfoma non Hodgkin associato a esposizione abitativa cumulata.

Covariata	Esposizione abitativa cumulata, <i>casi/controlli</i> terzili	OR * (IC 95%)	OR ** (IC 95%)
Esposizione occupazionale (metodo OCCAM) (≥ 10 anni vs < 10 anni; ca/co: 6/9 vs 75/128)		1.15 (0.41-3.28)	1.20 (0.41-3.49)
	I	1	1
	II	1.56 (0.79-3.07)	1.57 (0.80-3.11)
	III	1.04 (0.50-2.17)	1.06 (0.51-2.23)
	p trend	0.880	0.849

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. 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) e per la covariata.

In conclusione, la variabile *esposizione occupazionale* secondo il metodo OCCAM (≥ 10 vs < 10 anni) **non** fu considerata fattore confondente e **non fu** acquisita nei modelli multivariabili delle analisi finali.

S.3.RA Analisi per patologia. Linea A.

Con analisi di regressione logistica multinomiale, controllata per sesso ed età sono stati stimati il rischio di leucemia, di linfoma non Hodgkin e di mieloma associati all'esposizione abitativa (linea A). La Tabella S.3.1.RA presenta gli OR, in terzili di esposizione abitativa cumulata, per l'insieme di tutti i soggetti in analisi per la linea A (sono esclusi dall'analisi 2 *casi* di linfoma di Hodgkin e relativi 3 *controlli* appaiati): solo le leucemie e i linfomi non Hodgkin hanno mostrato una qualche associazione con l'esposizione abitativa. Tale associazione era più evidente nel gruppo di soggetti che, entro la finestra temporale, avevano vissuto come pensionati, casalinghe, non occupati per almeno 2/3 del periodo di esposizione (10 anni, cfr paragrafo S.6.4.RA) (Tabella S.3.2.RA). Gli OR di morte per leucemia per terzile di esposizione abitativa cumulata crescente erano: 1, 1.62 (IC 95% test a due code: 0.48-5.44, IC 95% test ad una coda: ≥ 0.59) e 1.91 nel terzo terzile (IC 95% test a due code: 0.57-6.40, IC 95% test ad una coda: ≥ 0.69) (p trend in test a due code: 0.292, p trend in test a una code: 0.146). Gli OR di morte per linfoma non Hodgkin per terzile di esposizione abitativa cumulata crescente erano: 1, 1.87 (IC 95% test a due code: 0.51-6.80, IC 95% test ad una coda: ≥ 0.69) e 2.15 (IC 95% test a due code: 0.57-8.12, IC 95% test ad una coda: ≥ 0.70) (p trend in test a due code: 0.259, p trend in test a una code: 0.129).

Nessuna associazione emergeva per quanto concerne il mieloma: peraltro non si può escludere che la mancata associazione tra esposizione residenziale e melanoma dipenda da una possibile sottostima dei rischi in relazione alle differenze di adesione allo studio tra soggetti esposti e non esposti evidentemente sopravvenuta per motivi del tutto casuali (si veda al riguardo le note nel successivo paragrafo S.5.RA).

Pertanto l'analisi logistica condizionata, che più efficacemente della logistica multinomiale può tener conto degli effetti sesso, età e periodo, controllati in appaiamento, si è focalizzata sull'insieme di casi di leucemia e linfoma non Hodgkin e relativi controlli appaiati (83 *casi* e 104 *controlli appaiati*).

Tabella S.3.1.RA. Odds ratio (OR) di morte per tumore del sistema emolinfopoietico in terzi di esposizione abitativa cumulata. Uomini e donne. Analisi basata su 104 casi e 181 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 abitativa cumulata, terzi [†]	casi/controlli	(a)	(b)
		OR (IC 95% bidirezionale)	OR (IC 95% unidirezionale)
Leucemia (ICD-9: 204-208)			
I	15/60	1	
II	20/59	1.38 (0.64-2.96)	1.38 (≥ 0.73)
III	16/62	0.99 (0.44-2.19)	0.99 (≥ 0.51)
p trend		0.968*	0.516**
Linfoma non Hodgkin (ICD-9: 200, 202)			
I	8/60	1	
II	13/59	1.64 (0.63-4.25)	1.64 (≥0.74)
III	11/62	1.36 (0.51-3.63)	1.36 (≥0.60)
p trend		0.561*	0.281**
Mieloma (ICD-9: 203)			
I	9/60	1	
II	5/59	0.54 (0.17-1.73)	0.54 (≥0.21)
III	7/62	0.82 (0.28-2.36)	0.82 (≥0.34)
p trend		0.660*	0.670**

Note. Analisi logistica multinomiale, OR controllato per sesso ed età. Due set di linfoma di Hodgkin sono esclusi dall'analisi (2 casi e 3 controlli appaiati).

[†] Terzili calcolati dalla distribuzione di tutti i controlli. * Wald test relativo alla variabile ordinale 'terzile di esposizione abitativa cumulata, (p>|z|). ** Wald test relativo alla variabile ordinale 'terzile di esposizione abitativa cumulata, test ad una coda (p>z).

Tabella S.3.2.RA. Odds ratio (OR) di morte per tumore del sistema emolinfopoietico in terzili di esposizione abitativa cumulata. Uomini e donne pensionati, casalinghe, non occupati. Analisi basata su 55 casi e 110 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 abitativa cumulata, terzili [†]	casi/controlli	(a)	(b)
		OR (IC 95% bidirezionale)	OR (IC 95% unidirezionale)
Leucemia (ICD-9: 204-208)			
I	5/38	1	1
II	8/39	1.62 (0.48-5.44)	1.62 (≥0.59)
III	9/33	1.91 (0.57-6.40)	1.91 (≥0.69)
p trend		0.292*	0.146**
Linfoma non Hodgkin (ICD-9: 200, 202)			
I	4/38	1	1
II	8/39	1.87 (0.51-6.80)	1.87 (≥0.69)
III	7/33	2.15 (0.57-8.12)	2.15 (≥0.70)
p trend		0.259*	0.129**
Mieloma (ICD-9: 203)			
I	5/38	1	1
II	5/39	1.00 (0.27-3.78)	1.00 (≥0.33)
III	4/33	0.92 (0.22-3.79)	0.92 (≥0.28)
p trend		0.911*	0.545**

Note. Analisi logistica multinomiale, OR controllato per sesso ed età. Un set di linfoma di Hodgkin è escluso dall'analisi (1 caso e 1 controllo appaiato).

[†] Terzili calcolati dalla distribuzione di tutti i controlli. * Wald test relativo alla variabile ordinale 'terzile di esposizione abitativa cumulata, (p>|z|). ** Wald test relativo alla variabile ordinale 'terzile di esposizione abitativa cumulata, test ad una coda (p>z).

S.4.RA Analisi delle persone il cui status occupazionale è più plausibilmente associato al rischio residenziale. Linea A.

Le variabili utilizzate come proxy di esposizione domiciliare, in particolare il punteggio cumulato, ma anche altre variabili indicatrici di esposizione abitativa come le variabili *abitazione principale* e *ultima abitazione*, assumono che la frazione di giornata trascorsa in casa sia uguale per tutti i soggetti: le analisi principali sono state condotte in gruppi di soggetti per i quali tale assunzione è la più plausibile e vi sia per loro un plausibile minor grado di misclassificazione dell'esposizione. Si è quindi credibilmente assunto che per i soggetti che sulla base della storia lavorativa, risultavano aver vissuto almeno 2/3 della finestra temporale (cioè almeno 10 anni) come pensionati, casalinghe o non occupati, il punteggio abitativo cumulato fosse una proxy più accurata dell'esposizione individuale. Si è inoltre plausibilmente assunto che coloro che entro la finestra temporale avevano sempre vissuto nell'area in studio, rappresentassero anch'essi un gruppo per il quale fosse presente un minor grado di misclassificazione dell'esposizione, perché esenti da eventuali confondimenti da fattori presenti esternamente all'area e non noti. Per i soggetti della linea A, le analisi di regressione logistica condizionata sono quindi state principalmente indirizzate ad investigare il rischio di morte per leucemia e linfoma non Hodgkin (modelli principali o finali): (a) nel gruppo di pensionati, casalinghe, non occupati e (b) nel gruppo tra loro che avesse vissuto nell'area in studio per tutto il periodo di esposizione incluso nella finestra temporale.

Centotrentadue soggetti (53 *casì* e 79 *controlli* appaiati), di età media di 82.5 ± 6.5 anni, risultavano aver vissuto come pensionati, casalinghe, non occupati (in media per 14.3 ± 1.4 anni); la maggior parte di essi, $n = 101$ (76.5%), aveva vissuto in questa condizione per tutti i 15 anni del periodo individuale di esposizione. Tale condizione era più frequente per le donne – $n = 87$ (65.9%), età: range 67-95 anni, mediana 83.5 anni - che per gli uomini – $n = 45$ (34.1%), età: range 71-98 anni, mediana 82.9). Complessivamente, l'età mediana corrispondente a metà del periodo individuale di esposizione era 70.5 anni (range 54.5-82.5 anni) per le donne e 69.5 anni (range 58.5-85.5) per gli uomini. Tra le donne, 33 erano state casalinghe o non occupate per almeno 10 anni, tra loro 24 per tutto il periodo in studio; l'età mediana a metà del periodo di esposizione era 66.5 anni (range: 54.5-82.5 anni). Non vi erano differenze tra *casì* e *controlli* relativamente al livello di istruzione (il 7.6% dei *casì* e il 6.3% dei *controlli* avevano licenza media superiore), mentre i soggetti coniugati erano leggermente più frequenti tra i *casì* che tra i *controlli* (39.6% vs 35.4%). I fumatori o ex-fumatori erano leggermente meno frequenti tra i *casì* che tra i *controlli*: 30.8% vs 34.2%.

Per l'insieme dei set di leucemia e linfoma non Hodgkin, 94 soggetti (38 *casì* e 56 *controlli* appaiati), di età media 82.5 ± 6.5 anni, risultavano aver vissuto come pensionati, casalinghe, non occupati mediamente 14.3 ± 1.5 anni: tra loro, 71 (77.5%) per tutto il periodo in studio. Complessivamente in questi set con leucemia e linfoma non Hodgkin, le donne erano più frequentemente presenti rispetto agli uomini: 23 *set* (60.5%) vs 15 *set* (39.5%). *Casì* e *controlli* non differivano per istruzione (il 7.9% dei *casì* e il 7.1% dei *controlli* aveva licenza media superiore) e per esposizione a fumo attivo (il 35.1% dei *casì* e il 33.9% dei *controlli* era fumatore o ex-fumatore); mentre i *casì* più frequentemente dei *controlli* erano coniugati (42.1% vs 32.1%).

S.5.RA Valutazione del bias di selezione. Linea A.

Dopo la Fase Aggiuntiva, 295 soggetti, dei 493 rintracciati, erano disponibili per l'analisi logistica condizionata sulla storia abitativa: su loro è stata quindi valutata l'entità di un possibile bias di selezione nelle analisi relative ai soggetti della linea A. L'informazione sulla distanza tra la residenza al 2005 (o ultima residenza per i deceduti) e la Raffineria, era disponibile per 491 soggetti rintracciati e 293 soggetti in analisi. I soggetti furono suddivisi in gruppi in base ai terzili di tale distanza con cut-off calcolati sulla distribuzione di tutti i controlli. Per ogni terzile, la frazione dei soggetti analizzati sul totale dei rintracciati è stata separatamente calcolata per i casi e per i controlli. Quindi, usando il I terzile come riferimento, sono stati calcolati gli odds di selezione per il II e per il III terzile come rapporti tra le frazioni di soggetti analizzati:

II terzile

$$\text{odds di selezione per i casi}_{\text{II terzile}} = \frac{[\text{casi analizzati} / \text{casi rintracciati}]_{\text{II terzile}}}{[\text{casi analizzati} / \text{casi rintracciati}]_{\text{I terzile}}}$$

$$\text{odds di selezione per i controlli}_{\text{II terzile}} = \frac{[\text{controlli analizzati} / \text{controlli rintracciati}]_{\text{II terzile}}}{[\text{controlli analizzati} / \text{controlli rintracciati}]_{\text{I terzile}}}$$

III terzile

$$\text{odds di selezione per i casi}_{\text{III terzile}} = \frac{[\text{casi analizzati} / \text{casi rintracciati}]_{\text{III terzile}}}{[\text{casi analizzati} / \text{casi rintracciati}]_{\text{I terzile}}}$$

$$\text{odds di selezione per i controlli}_{\text{III terzile}} = \frac{[\text{controlli analizzati} / \text{controlli rintracciati}]_{\text{III terzile}}}{[\text{controlli analizzati} / \text{controlli rintracciati}]_{\text{I terzile}}}$$

Infine i bias di selezione sono stati calcolati come

$$\text{BIAS}_{\text{II terzile}} = \frac{[\text{odds dei casi}]_{\text{II terzile}} - [\text{odds dei controlli}]_{\text{II terzile}}}{[\text{odds dei controlli}]_{\text{II terzile}}}$$

$$\text{BIAS}_{\text{III terzile}} = \frac{[\text{odds dei casi}]_{\text{III terzile}} - [\text{odds dei controlli}]_{\text{III terzile}}}{[\text{odds dei controlli}]_{\text{III terzile}}}$$

La Tabella S.5.1.RA mostra gli esiti di questa analisi per l'insieme dei soggetti in studio nella linea A. Tenendo il I terzile come riferimento, nel II terzile, i *casi* risultavano sotto-rappresentati del 11% ($1 - 0,890 = 0,11$), i *controlli* sovra-rappresentati del 19.9%; nel III terzile invece, i *casi* risultavano sovra-rappresentati del 13.0% e i *controlli* del III terzile del 0.8%. In conclusione, per l'insieme dei soggetti in analisi nella linea A, considerando che la distanza della residenza al 2005 o ultima residenza per i deceduti era una buona proxy dell'esposizione abitativa cumulata (la correlazione tra distanza della residenza al 2005 e distanza dall'abitazione principale era altissima: $r = 0.947$, $p < 0.001$; correlazione stimabile per i 279 soggetti con abitazione principale nell'area in studio), il rischio di morte per l'insieme dei tumori emolinfopoietici poteva risultare sottostimato del 25.8%

per i soggetti nel II terzile, e **sovrastimato** del 12.1% per i soggetti del III terzile: condizioni che devono essere considerate quando si valutino i risultati sull'insieme della casistica.

Tabella S.5.1.RA. Bias di selezione nella stima dell'OR di morte per tumore del sistema emolinfopoietico associato alla distanza della residenza al 2005 dalla Raffineria (terzili). Linea A.

		Distanza residenza* – Raffineria, terzili		
		I	II	III
Casi	<i>analizzati/rintracciati</i>	31/47	37/63	41/55
	Odds di selezione	1	0.890	1.130
Controlli	<i>analizzati/rintracciati</i>	57/108	69/109	58/109
	Odds di selezione	1	1.199	1.008
BIAS		-	-0.258	0.121

Nota: terzili calcolati sulla distribuzione di tutti i controlli rintracciati; cut-off: 2.681 e 5.609 km

* Residenza al 2005 o ultima residenza per i deceduti.

La Tabella S.5.2.RA mostra il bias di selezione per l'insieme dei casi di leucemia, di linfoma non Hodgkin e dei relativi controlli appaiati - linea A. *Casi* e *controlli* avevano in questo insieme frequenze di rappresentazione molto simili; considerando che la distanza della residenza al 2005 o anche ultima residenza per i deceduti era anche in questo caso una buona proxy dell'esposizione domiciliare cumulata (la correlazione tra distanza della residenza al 2005 e distanza dall'abitazione principale era altissima: $r = 0.951$, $p < 0.001$: stima sui 221 soggetti con abitazione principale nell'area in studio), il rischio di morte per leucemia o linfoma non Hodgkin risultava ben stimato in entrambi i terzili; **complessivamente infatti da questa indagine sui bias di selezione nello studio della linea A, emergeva che analisi sull'insieme di set dei casi di leucemia e linfoma non Hodgkin non rappresentavano difficoltà di tipo selettivo dovute all'adesione all'intervista perché potevano comportare effetti trascurabili di sottostima degli OR calcolati, pari al 5% per il II terzile e allo 0.3% per il III terzile.**

A completamento delle analisi si è anche proceduto a calcolare il bias di selezione per i set con casi di mieloma: per questa patologia relativamente rara e particolarmente presente nelle età avanzate emergeva un bias di selezione decisamente rilevante che può avere determinato un'importante sottostima del 70% per gli OR calcolati nel II terzile e per opposto un'importante sovrastima del 60% degli OR calcolati nel III terzile (Tabella S.5.3.RA): le analisi della linea A non si sono quindi specificatamente indirizzate a questa patologia per evitare distorsioni nella stima dei rischi.

Tabella S.5.2.RA. Bias di selezione nella stima dell'OR di morte per leucemia e linfoma non Hodgkin associato alla distanza della residenza al 2005 dalla Raffineria (terzili). Linea A.

		Distanza residenza* – Raffineria, tercili		
		I	II	III
Casi	<i>analizzati/rintracciati</i>	24/38	32/49	29/41
	Odds di selezione	1	1.034	1.120
Controlli	<i>analizzati/rintracciati</i>	47/82	51/82	47/73
	Odds di selezione	1	1.085	1.123
BIAS		-	-0.047	-0.003

Nota: tercili calcolati sulla distribuzione di tutti i controlli rintracciati; cut-off: 2.681 e 5.609 km

* Residenza al 2005 o ultima residenza per i deceduti.

Tabella S.5.3.RA. Bias di selezione nella stima dell'OR di morte per mieloma associato alla distanza della residenza al 2005 dalla Raffineria (terzili). Linea A.

		Distanza residenza* – Raffineria, tercili		
		I	II	III
Casi	<i>analizzati/rintracciati</i>	6/8	4/12	12/14
	Odds di selezione	1	0.444	1.143
Controlli	<i>analizzati/rintracciati</i>	10/18	17/21	9/23
	Odds di selezione	1	1.457	0.704
BIAS		-	-0.695	0.622

Nota: tercili calcolati sulla distribuzione di tutti i controlli rintracciati; cut-off: 2.681 e 5.609 km

* Residenza al 2005 o ultima residenza per i deceduti.

S.6.RA Modelli finali. Linea A.

Nei paragrafi precedenti sono stati mostrati gli approfondimenti per lo studio del possibile ruolo di confondimento da parte di variabili descrittive di caratteristiche dei soggetti e del loro stile di vita e di caratteristiche delle case abitate durante il periodo corrispondente alla finestra temporale individuale; la loro disamina indicava di includere le seguenti covariate nei modelli multivariabili:

- fumo attivo (status riclassificato alla fine della finestra temporale);
- zona urbana (abitazione in zona urbana ≥ 10 anni. vs < 10 anni);
- distributori di carburante (abitazione a meno di 200 m da distributori di carburante (≥ 10 anni. vs < 10 anni)).

Di seguito, sono riportate le tabelle relative agli OR di associazione tra esposizione abitativa alla Raffineria e rischio di morte per leucemia e linfoma non Hodgkin in una sequenza di gruppi che progressivamente, dal 1° al 3°, tendono a vedere plausibilmente ridotto il livello di miss-classificazione dell'esposizione – cioè l'entità di errore nella definizione del livello di esposizione individuale):

- (1°) nell'insieme dei casi di leucemia e linfoma non Hodgkin e relativi controlli appaiati;
- (2°) nell'insieme dei casi di leucemia e linfoma non Hodgkin e relativi controlli appaiati che entro la finestra temporale avevano vissuto almeno 10 anni come pensionati, casalinghe, non-occupati, e
- (3°) nell'insieme dei casi di leucemia e linfoma non Hodgkin e relativi controlli appaiati che entro la finestra temporale avevano sempre abitato nell'area in studio e ivi vissuto almeno 10 anni come pensionati, casalinghe, non-occupati.

Per ognuno di questi insiemi, l'analisi logistica condizionata è stata eseguita:

- (i) per i terzili del punteggio di esposizione residenziale cumulato nel periodo corrispondente alla finestra temporale;
- (ii) per categorie di distanza della casa abitata più a lungo (abitazione principale) nel periodo corrispondente alla finestra temporale e
- (iii) per categorie di distanza dell'ultima casa (ultima abitazione) abitata nel periodo corrispondente alla finestra temporale.

S.6.1.RA RISCHIO RESIDENZIALE PER L'INSIEME DEI CASI DI LEUCEMIA E LINFOMA NON HODGKIN. LINEA A.

La Tabella S.6.1.1.RA. presenta i rischi di morte di tutti i casi di leucemia e linfoma non Hodgkin in analisi controllate per sesso, età e periodo (in appaiamento). L'analisi relativa al punteggio di esposizione abitativa cumulata evidenziava un modesto non significativo aumento del rischio di morte per i soggetti del II terzile: un simile modesto aumento si osservava anche per i soggetti che avevano avuto l'abitazione principale tra 3 e 6 km dalla Raffineria, mentre per quelli che avevano avuto l'ultima abitazione tra 3 e 6 km dalla Raffineria l'associazione era più evidente essendo OR = 1.64 (IC 95% test a due code: 0.81-3.35, IC 95% test ad una coda: ≥ 0.90).

Tabella S.6.1.1.RA. Odds ratio (OR) di morte per leucemia e linfoma non Hodgkin ed esposizione abitativa alla Raffineria. (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>	23/47	33/46	27/47	
(a) OR (IC 95% bidirezionale)	1	1.50 (0.76-2.94)	1.10 (0.53-2.27)	0.787
(b) OR (IC 95% unidirezionale)	1	1.50 (≥ 0.85)	1.10 (≥ 0.60)	0.393
	Distanza dell'abitazione principale, km			
	>6	3-6	≤ 3	
<i>casi/controlli</i>	21/42	37/56	26/46	
(a) OR (IC 95% bidirezionale)	1	1.48 (0.73-3.00)	1.15 (0.54-2.42)	0.758
(b) OR (IC 95% unidirezionale)	1	1.48 (≥ 0.82)	1.15 (≥ 0.61)	0.379
	Distanza dell'ultima abitazione, km			
	>6	3-6	≤ 3	
<i>casi/controlli</i>	19/39	40/57	25/47	
(a) OR (IC 95% bidirezionale)	1	1.64 (0.81-3.35)	1.09 (0.51-2.34)	0.901
(b) OR (IC 95% unidirezionale)	1	1.64 (≥ 0.90)	1.09 (≥ 0.58)	0.451

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

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

Nelle analisi ulteriormente controllate per fumo attivo e distributori di carburante (prossimità a distributori di carburante), o per fumo attivo e distributori di carburante (prossimità a distributori di carburante) e zona urbana (abitazione in zona urbana), l'associazione si attenuava leggermente per

tutti gli indicatori proxy di esposizione residenziale (Tabella S.6.1.2.RA, Tabella S.6.1.3.RA, Tabella S.6.1.4.RA). Si noti che nei modelli già controllati per fumo attivo e distributori di carburante, l'ulteriore controllo per zona urbana non aveva effetto sulle stime.

Tabella S.6.1.2.RA. Odds ratio di morte per leucemia e linfoma non Hodgkin in terzi di esposizione abitativa cumulata. Analisi basata su 81 casi e 136 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, terzi		ca/co	(a) OR * (IC 95% bidirezionale)	(a) OR ** (IC 95% bidirezionale)	(a) OR *** (IC 95% bidirezionale)
I		22/45	1	1	1
II		32/45	1.49 (0.74-3.00)	1.30 (0.63-2.67)	1.34 (0.65-2.78)
III		27/46	1.12 (0.53-2.34)	1.15 (0.53-2.46)	1.16 (0.54-2.51)
p trend [†]			0.782	0.725	0.702
Esposizione abitativa cumulata, terzi		ca/co	(b) OR * (IC 95% unidirezionale)	(b) OR ** (IC 95% unidirezionale)	(b) OR *** (IC 95% unidirezionale)
I		22/45	1	1	1
II		32/45	1.49 (≥0.83)	1.30 (≥0.71)	1.34 (≥0.73)
III		27/46	1.12 (≥0.60)	1.15 (≥0.60)	1.16 (≥0.61)
p trend ^{††}			0.391	0.363	0.351

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. Nota: analisi logistica condizionata.

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

* OR controllato per sesso, età e periodo (nell'appaiamento);

** OR controllato per sesso, età e periodo (nell'appaiamento), per fumo attivo (LR test, $p = 0.084$) e per abitazione a meno di 200 m da distributori di carburante (≥ 10 anni vs < 10 anni) (LR test, $p = 0.278$);

*** OR controllato per sesso, età e periodo (nell'appaiamento), per fumo (LR test, $p = 0.107$), per abitazione a meno di 200 m da distributori di carburante (≥ 10 anni vs < 10 anni) (LR test, $p = 0.289$) e per abitazione in zona urbana (LR test, $p = 0.489$).

Conclusione

Per i soggetti della linea A, lo studio sull'intero gruppo dei set dei casi di leucemia e linfoma non Hodgkin ha mostrato in tutte le analisi la presenza di una relazione tra livelli di esposizione abitativa e decessi per le patologie in studio, anche se su livelli relativamente contenuti e mai significativi.

Tabella S.6.1.3.RA. Odds ratio di morte per leucemia e linfoma non Hodgkin in funzione della distanza dell'abitazione principale dalla Raffineria. Analisi basata su 81 casi e 137 controlli appaiati. (a) Intervalli di confidenza (IC) al 95% in test a due code; (b) IC 95% in test ad una coda. Linea A.

Distanza dell'abitazione principale dalla Raffineria (km)		(a)	(a)	(a)
ca/co	OR *	OR **	OR ***	
	(IC 95% bidirezionale)	(IC 95% bidirezionale)	(IC 95% bidirezionale)	
> 6	20/39	1	1	1
3 – 6	35/54	1.37 (0.67-2.81)	1.24 (0.59-2.62)	1.25 (0.59-2.64)
≤ 3	26/44	1.10 (0.52-2.36)	1.11 (0.51-2.45)	1.11 (0.50-2.44)
p trend [†]		0.825	0.799	0.808
Distanza dell'abitazione principale dalla Raffineria (km)		(b)	(b)	(b)
ca/co	OR *	OR **	OR ***	
	(IC 95% unidirezionale)	(IC 95% unidirezionale)	(IC 95% unidirezionale)	
> 6	20/39	1	1	1
3 – 6	35/54	1.37 (≥0.75)	1.24 (≥0.66)	1.25 (≥0.67)
≤ 3	26/44	1.10 (≥0.58)	1.11 (≥0.58)	1.11 (≥0.57)
p trend ^{††}		0.413	0.400	0.404

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. Nota: analisi logistica condizionata.

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

* OR controllato per sesso, età e periodo (nell'appaiamento); ** OR controllato per sesso, età e periodo (nell'appaiamento), per fumo attivo (LR test, $p = 0.066$) e per abitazione a meno di 200 m da distributori di carburante (≥10 anni vs <10 anni) (LR test, $p = 0.219$);

*** OR controllato per sesso, età e periodo (nell'appaiamento), per fumo (LR test, $p = 0.081$), per abitazione a meno di 200 m da distributori di carburante (≥10 anni vs <10 anni) (LR test, $p = 0.222$) e per abitazione in zona urbana (LR test, $p = 0.543$).

Tabella S.6.1.4.RA. Odds ratio di morte per leucemia e linfoma non Hodgkin in funzione della distanza dell'ultima abitazione dalla Raffineria. Analisi basata su 81 casi e 136 controlli appaiati. (a) Intervalli di confidenza (IC) al 95% in test a due code; (b) IC 95% in test ad una coda. Linea A.

Distanza dell'ultima abitazione dalla Raffineria (km)		(a)	(a)	(a)
ca/co	OR *	OR **	OR ***	
	(IC 95% bidirezionale)	(IC 95% bidirezionale)	(IC 95% bidirezionale)	
> 6	18/36	1	1	1
3 – 6	38/55	1.51 (0.73-3.10)	1.35 (0.64-2.85)	1.37 (0.65-2.92)
≤ 3	25/45	1.07 (0.49-2.30)	1.07 (0.48-2.38)	1.09 (0.48-2.38)
p trend [†]		0.950	0.902	0.916
Distanza dell'ultima abitazione dalla Raffineria (km)		(b)	(b)	(b)
ca/co	OR *	OR **	OR ***	
	(IC 95% unidirezionale)	(IC 95% unidirezionale)	(IC 95% unidirezionale)	
> 6	18/36	1	1	1
3 – 6	38/55	1.51 (≥0.82)	1.35 (≥0.72)	1.37 (≥0.73)
≤ 3	25/45	1.07 (≥0.56)	1.07 (≥0.55)	1.09 (≥0.55)
p trend ^{††}		0.475	0.451	0.458

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. Nota: analisi logistica condizionata.

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

* OR controllato per sesso, età e periodo (nell'appaiamento); ** OR controllato per sesso, età e periodo (nell'appaiamento), per fumo attivo (LR test, $p = 0.099$) e per abitazione a meno di 200 m da distributori di carburante (≥10 anni vs <10 anni) (LR test, $p = 0.233$);

*** OR controllato per sesso, età e periodo (nell'appaiamento), per fumo (LR test, $p = 0.128$), per abitazione a meno di 200 m da distributori di carburante (≥10 anni vs <10 anni) (LR test, $p = 0.236$) e per abitazione in zona urbana (LR test, $p = 0.499$).

S.6.2.RA RISCHIO RESIDENZIALE PER I CASI DI LEUCEMIA E LINFOMA NON HODGKIN IL CUI STATUS OCCUPAZIONALE È PIÙ PLAUSIBILMENTE ASSOCIATO AL RISCHIO RESIDENZIALE. LINEA A.

La Tabella S.6.2.1.RA presenta il rischio di morte per leucemia e linfoma non Hodgkin nei soggetti che, entro la finestra temporale, avevano vissuto almeno 10 anni come pensionati o casalinghe o non occupati, cioè i soggetti per i quali credibilmente si presume che la misclassificazione nella esposizione dovuta ai tempi vissuti fuori casa sia minore rispetto al gruppo analizzato nel paragrafo precedente. L'analisi relativa ai terzili di punteggio di esposizione abitativa cumulata mostrava un aumento progressivo del rischio di morte, significativo nei test ad una coda: gli OR al crescere del punteggio cumulato erano 1, 1.79 per il II terzile (IC 95% test a due code: 0.57-5.62, IC 95% test ad una coda: ≥ 0.69) e, significativamente, **3.20** per il III 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 ad una coda = **0.041**).

L'analisi relativa alla distanza dell'abitazione principale ribadiva i risultati precedenti e mostrava come all'avvicinarsi dell'abitazione alla Raffineria, il rischio di morte aumentava, significativamente, nei test ad una coda: gli OR al crescere del punteggio cumulato erano 1, 2.24, per i soggetti con abitazione principale a distanza compresa tra 3 e 6 km (IC 95% test a due code: 0.65-7.81, IC 95% test ad una coda: ≥ 0.79) e, significativamente, **3.17**, per i soggetti con abitazione principale a distanza minore o uguale a 3 km dalla Raffineria (IC 95% test a due code: 0.80-12.54, IC 95% test ad una coda: ≥ 1.00) (p trend a due code = 0.097, p trend ad una coda = **0.048**).

Anche, considerando l'ultima abitazione il rischio aumentava al diminuire della distanza dalla Raffineria ma in modo meno marcato rispetto alle analisi precedenti e l'associazione non era significativa: gli OR erano 1, 2.03 per i soggetti con ultima abitazione a distanza compresa tra 3 e 6 km (IC 95% test a due code: 0.56-7.28, IC 95% test ad una coda: ≥ 0.69) e 2.30 per i soggetti con abitazione principale a distanza minore o uguale a 3 km dalla Raffineria (IC 95% test a due code: 0.59-8.96, IC 95% test ad una coda: ≥ 0.73) (p trend a due code = 0.258, p trend ad una coda = 0.129).

Tabella S.6.2.1.RA. Odds ratio (OR) di morte per leucemia e linfoma non Hodgkin ed esposizione abitativa alla Raffineria. Uomini e donne pensionati, casalinghe, non occupati. (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>	7/18	16/24	13/11	
(a) OR (IC 95% bidirezionale)	1	1.79 (0.57-5.62)	3.20 (0.82-12.45)	0.082
(b) OR (IC 95% unidirezionale)	1	1.79 (≥ 0.69)	3.20 (≥ 1.02)	0.041
	Distanza dell'abitazione principale, km			
	>6	3-6	≤ 3	
<i>casi/controlli</i>	6/16	19/28	13/12	
(a) OR (IC 95% bidirezionale)	1	2.24 (0.65-7.81)	3.17 (0.80-12.54)	0.097
(b) OR (IC 95% unidirezionale)	1	2.24 (≥ 0.79)	3.17 (≥ 1.00)	0.048
	Distanza dell'ultima abitazione, km			
	>6	3-6	≤ 3	
<i>casi/controlli</i>	6/14	20/29	12/13	
(a) OR (IC 95% bidirezionale)	1	2.03 (0.56-7.28)	2.30 (0.59-8.96)	0.258
(b) OR (IC 95% unidirezionale)	1	2.03 (≥ 0.69)	2.30 (≥ 0.73)	0.129

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

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

Le analisi ulteriormente controllate per fumo attivo e distributori di carburante (vicinanza a distributori di carburante), o per fumo attivo, distributori di carburante (vicinanza a distributori di carburante) e zona urbana (abitazione in zona urbana), confermavano gli esiti delle analisi senza aggiustamenti: in genere i fattori di confondimento aggiunti ai modelli determinavano trascurabili effetti sulle stime degli OR; si noti d'altra parte che il test sulla bontà del modello in queste nuove analisi (p del likelihood ratio test), relativo all'introduzione di queste covariate, indicava valori sempre piuttosto alti e tali da suggerire matematicamente la non introduzione di altre variabili nel modello, già controllato per sesso, età e periodo (Tabella S.6.2.2.RA., Tabella S.6.2.3.RA., Tabella S.6.2.4.RA.).

Tabella S.6.2.2.RA. Odds ratio di morte per leucemia e linfoma non Hodgkin in terzi di esposizione abitativa cumulata. Uomini e donne pensionati, casalinghe, non occupati. Analisi basata su 35 casi e 52 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, terzi		ca/co	(a)	(a)	(a)
			OR * (IC 95% bidirezionale)	OR ** (IC 95% bidirezionale)	OR *** (IC 95% bidirezionale)
I		6/18	1	1	1
II		16/23	2.29 (0.67-7.86)	2.23 (0.65-7.67)	2.24 (0.65-7.77)
III		13/11	3.85 (0.93-15.98)	3.80 (0.90-16.10)	3.82 (0.90-16.20)
p trend [†]			0.053	0.060	0.059
Esposizione abitativa cumulata, terzi		ca/co	(b)	(b)	(b)
			OR * (IC 95% unidirezionale)	OR ** (IC 95% unidirezionale)	OR *** (IC 95% unidirezionale)
I		6/18	1	1	1
II		16/23	2.29 (≥ 0.81)	2.23 (≥ 0.79)	2.24 (≥ 0.79)
III		13/11	3.85 (≥ 1.16)	3.80 (≥ 1.13)	3.82 (≥ 1.13)
p trend ^{††}			0.027	0.030	0.030

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. Nota: analisi logistica condizionata.

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

* OR controllato per sesso, età e periodo (nell'appaiamento);

** OR controllato per sesso, età e periodo (nell'appaiamento), per fumo attivo (LR test, $p = 0.730$) e per abitazione a meno di 200 m da distributori di carburante (≥ 10 anni vs < 10 anni) (LR test, $p = 0.590$);

*** OR controllato per sesso, età e periodo (nell'appaiamento), per fumo (LR test, $p = 0.730$), per abitazione a meno di 200 m da distributori di carburante (≥ 10 anni vs < 10 anni) (LR test, $p = 0.598$) e per abitazione in zona urbana (LR test, $p = 0.929$).

Tabella S.6.2.3.RA. Odds ratio di morte per leucemia e linfoma non Hodgkin in funzione della distanza dell'abitazione principale dalla Raffineria. Uomini e donne pensionati, casalinghe, non occupati. Analisi basata su 35 casi e 52 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.

Distanza dell'abitazione principale dalla Raffineria (km)		(a)	(a)	(a)
ca/co	OR *	OR **	OR ***	
	(IC 95% bidirezionale)	(IC 95% bidirezionale)	(IC 95% bidirezionale)	
> 6	5/15	1	1	1
3 – 6	18/26	2.24 (0.64-7.87)	2.25 (0.63-7.99)	2.32 (0.64-8.45)
≤ 3	12/11	3.17 (0.78-12.84)	3.23 (0.78-13.42)	3.31 (0.78-13.97)
p trend [†]		0.100	0.100	0.098
Distanza dell'abitazione principale dalla Raffineria (km)		(b)	(b)	(b)
ca/co	OR *	OR **	OR ***	
	(IC 95% unidirezionale)	(IC 95% unidirezionale)	(IC 95% unidirezionale)	
> 6	5/15	1	1	1
3 – 6	18/26	2.24 (≥0.78)	2.25 (≥0.78)	2.32 (≥0.79)
≤ 3	12/11	3.17 (≥0.98)	3.23 (≥0.98)	3.31 (≥0.99)
p trend ^{††}		0.050	0.050	0.049

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. Nota: analisi logistica condizionata.

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

* OR controllato per sesso, età e periodo (nell'appaiamento);

** OR controllato per sesso, età e periodo (nell'appaiamento), per fumo attivo (LR test, $p = 0.779$) e per abitazione a meno di 200 m da distributori di carburante (≥10 anni vs <10 anni) (LR test, $p = 0.463$);

*** OR controllato per sesso, età e periodo (nell'appaiamento), per fumo (LR test, $p = 0.777$), per abitazione a meno di 200 m da distributori di carburante (≥10 anni vs <10 anni) (LR test, $p = 0.456$) e per abitazione in zona urbana (LR test, $p = 0.788$).

Tabella S.6.2.4.RA. Odds ratio di morte per leucemia e linfoma non Hodgkin in funzione della distanza dell'ultima abitazione dalla Raffineria. Uomini e donne pensionati, casalinghe, non occupati. Analisi basata su 35 casi e 52 controlli appaiati. (a) Intervalli di confidenza (IC) al 95% in test a due code (bidirezionali); (b) IC 95% in test ad una coda (unidirezionali). Linea A.

Distanza dell'ultima abitazione dalla Raffineria (km)		(a)		
ca/co	OR *	OR **	OR ***	
	(IC 95% bidirezionale)	(IC 95% bidirezionale)	(IC 95% bidirezionale)	
> 6	5/13	1	1	
3 – 6	18/27	1.95 (0.54-7.00)	1.96 (0.54-7.14)	
≤ 3	12/12	2.45 (0.62- 9.67)	2.44 (0.60-9.85)	
p trend [†]		0.209	0.222	
Distanza dell'ultima abitazione dalla Raffineria (km)		(b)		
ca/co	OR *	OR **	OR ***	
	(IC 95% unidirezionale)	(IC 95% unidirezionale)	(IC 95% unidirezionale)	
> 6	5/13	1	1	
3 – 6	18/27	1.95 (≥0.66)	1.96 (≥0.66)	
≤ 3	12/12	2.45 (≥0.77)	2.44 (≥0.75)	
p trend ^{††}		0.105	0.111	

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. Nota: analisi logistica condizionata.

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

* OR controllato per sesso, età e periodo (nell'appaiamento);

** OR controllato per sesso, età e periodo (nell'appaiamento), per fumo attivo (LR test, $p = 0.826$) e per abitazione a meno di 200 m da distributori di carburante (≥ 10 anni vs < 10 anni) (LR test, $p = 0.473$);

*** OR controllato per sesso, età e periodo (nell'appaiamento), per fumo (LR test, $p = 0.823$), per abitazione a meno di 200 m da distributori di carburante (≥ 10 anni vs < 10 anni) (LR test, $p = 0.472$) e per abitazione in zona urbana (LR test, $p = 0.934$).

Conclusione

Lo studio del gruppo dei set di casi di leucemia e linfoma non Hodgkin della linea A, costituito dai soggetti pensionati o casalinghe o non-occupati ha mostrato in tutte le analisi la presenza di una relazione importante tra livelli di esposizione residenziale e decessi per le patologie in studio, su livelli significativi nelle analisi con esposizione abitativa cumulata e test a una coda.

S.6.3.RA RISCHIO RESIDENZIALE PER I CASI DI LEUCEMIA E LINFOMA NON HODGKIN CHE HANNO SEMPRE VISSUTO NELL'AREA IN STUDIO E IL CUI STATUS OCCUPAZIONALE È PIÙ PLAUSIBILMENTE ASSOCIATO AL RISCHIO RESIDENZIALE. LINEA A.

L'associazione tra rischio di morte per leucemia e linfoma non Hodgkin ed esposizione abitativa veniva poi studiata nei soggetti che, entro la finestra temporale, avevano sempre abitato nell'area in studio e ivi vissuto almeno 10 anni come pensionati o casalinghe o non occupati (34 casi e 50 controlli appaiati). L'analisi relativa ai terzili del punteggio di esposizione abitativa cumulata mostrava al crescere del terzile un progressivo aumento del rischio di morte, significativo, al test ad una coda: gli OR erano 1, 2.12 per il II terzile (IC 95% test a due code: 0.60-7.46, IC 95% test ad una coda: ≥ 0.74) e, significativamente, **3.64** per il III 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 ad una coda = **0.033**) (Tabella S.6.3.1.RA).

Un simile progressivo aumento, significativo al test ad una coda, era evidenziato anche esaminando la distanza dell'abitazione principale: gli OR erano 1, 2.90, per i soggetti con abitazione principale a distanza compresa tra 3 e 6 km (IC 95% test a due code: 0.70-11.92, IC 95% test ad una coda: ≥ 0.88) e, significativamente, **3.85**, per i soggetti con abitazione principale a distanza minore o uguale a 3 km dalla Raffineria (IC 95% test a due code: 0.85-17.39, IC 95% test ad una coda: ≥ 1.08) (p trend a due code = 0.081, p trend ad una coda = **0.040**) (Tabella S.6.3.1.RA).

L'associazione risultava leggermente meno evidente e al limite della significatività nell'analisi relativa all'ultima abitazione (Tabella S.6.3.1.RA).

Tabella S.6.3.1.RA. Odds ratio (OR) di morte per leucemia e linfoma non Hodgkin ed esposizione abitativa alla Raffineria. Uomini donne che entro la finestra temporale hanno sempre abitato nell'area in studio e ivi vissuto come pensionati, casalinghe, non occupati. (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
	Distanza dell'abitazione principale, km			
	>6	3-6	≤ 3	
<i>casi/controlli</i>	4/14	18/25	12/11	
(a) OR (IC 95% bidirezionale)	1	2.90 (0.70-11.92)	3.85 (0.85-17.39)	0.081
(b) OR (IC 95% unidirezionale)	1	2.90 (≥ 0.88)	3.85 (≥ 1.08)	0.040
	Distanza dell'ultima abitazione, km			
	>6	3-6	≤ 3	
<i>casi/controlli</i>	4/13	18/25	12/12	
(a) OR (IC 95% bidirezionale)	1	2.70 (0.65-11.18)	3.13 (0.71-13.72)	0.149
(b) OR (IC 95% unidirezionale)	1	2.70 (≥ 0.82)	3.13 (≥ 0.91)	0.075

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

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

Nel gruppo di soggetti anche con informazione su fumo attivo, vicinanza a distributori di carburante e abitazione in zona urbana (33 casi e 49 controlli appaiati), il rischio di morte, controllato per sesso, età e periodo, aumentava **significativamente** all'aumentare del terzile di esposizione abitativa cumulata anche al test a due code: gli OR erano 1, 2.93 per il II terzile (IC 95% test a due code: 0.73-11.77, IC 95% test ad una coda: ≥ 0.91) e, **significativamente**, **4.66**, per il III terzile (IC 95% test a due code: 1.00-21.60, IC 95% test ad una coda: ≥ 1.28) (p trend a due code = **0.041**, p trend ad una coda = **0.021**) (Tabella S.6.3.2.RA); l'aggiustamento per le covariate modificava le stime verso un lieve contenimento, allorché si consideravano le variabili *fumo attivo* e *distributori di carburante*, e invece lievemente le incrementava nel modello pieno, dove gli OR al test ad una coda erano **significativamente** 1, 3.07 per il II terzile (IC 95% test a due code: 0.71-13.22, IC test ad una coda: ≥ 0.90) e, **significativamente**, **4.92**, per il III terzile (IC test a due code: 1.00-24.31, 95% test ad una coda: ≥ 1.29) (p trend a due code = **0.044**, p trend ad una coda = **0.022**) (Tabella S.6.3.2.RA). L'analisi per abitazione principale confermava il rischio importante evidenziato nell'analisi più precisa mediante la variabile di esposizione abitativa cumulata: il rischio entro 3 km era significativamente circa 3-4 volte il rischio oltre 6 km dalla Raffineria e il trend del rischio significativamente aumentava allontanandosi dalla Raffineria al test a una coda in ogni modello studiato (Tabella S.6.3.3.RA). L'analisi per ultima abitazione, meno precisa delle precedenti, ancora confermava il rischio nei diversi modelli mantenendosi le stime al limite della significatività (Tabella S.6.3.4.RA). Si noti, tuttavia, che in generale in queste analisi, le p del likelihood ratio test di saggio sulla bontà dei modelli relative alle covariate *fumo attivo*, *distributori di carburante* e *zona urbana*, tendevano ad essere piuttosto alte e tali da suggerire matematicamente la non introduzione di altre covariate nel modello, già controllato per sesso, età e periodo (Tabella S.6.3.2.RA, Tabella S.6.3.3.RA, Tabella S.6.3.4.RA).

Tabella S.6.3.2.RA. Odds ratio di morte per leucemia e linfoma non Hodgkin in terzi di esposizione abitativa cumulata. Uomini donne che entro la finestra temporale hanno sempre abitato nell'area in studio e ivi vissuto come pensionati, casalinghe, non occupati. Analisi basata su 33 casi e 49 controlli appaiati. (a) Intervalli di confidenza (IC) al 95% in test a due code (bidirezionali); (b) IC 95% in test ad una coda (unidirezionali). Linea A.

Esposizione abitativa cumulata, terzi	ca/co	(a)		
		OR * (IC 95% bidirezionale)	OR ** (IC 95% bidirezionale)	OR *** (IC 95% bidirezionale)
I	4/16	1	1	1
II	16/22	2.93 (0.73-11.77)	2.81 (0.68-11.53)	3.07 (0.71-13.22)
III	13/11	4.66 (1.00-21.60)	4.56 (0.96-21.78)	4.92 (1.00-24.31)
p trend [†]		0.041	0.049	0.044
Esposizione abitativa cumulata, terzi	Casi/ controlli	(b)		
		OR * (IC 95% unidirezionale)	OR ** (IC 95% unidirezionale)	OR *** (IC 95% unidirezionale)
I	4/16	1	1	1
II	16/22	2.93 (≥0.91)	2.81 (≥0.86)	3.07 (≥0.90)
III	13/11	4.66 (≥1.28)	4.56 (≥1.23)	4.92 (≥1.29)
p trend ^{††}		0.020	0.025	0.022

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. Nota: analisi logistica condizionata.

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

* OR controllato per sesso, età e periodo (nell'appaiamento);

** OR controllato per sesso, età e periodo (nell'appaiamento), per fumo attivo (LR test, $p = 0.717$) e per abitazione a meno di 200 m da distributori di carburante (≥10 anni vs <10 anni) (LR test, $p = 0.691$);

*** OR controllato per sesso, età e periodo (nell'appaiamento), per fumo (LR test, $p = 0.710$), per abitazione a meno di 200 m da distributori di carburante (≥10 anni vs <10 anni) (LR test, $p = 0.651$) e per abitazione in zona urbana (LR test, $p = 0.427$).

Tabella S.6.3.3.RA. Odds ratio di morte per leucemia e linfoma non Hodgkin in funzione della distanza dell'abitazione principale dalla Raffineria. Uomini donne che entro la finestra temporale hanno sempre abitato nell'area in studio e ivi vissuto come pensionati, casalinghe, non occupati. Analisi basata su 33 casi e 49 controlli appaiati. (a) Intervalli di confidenza (IC) al 95% in test a due code (bidirezionali); (b) IC 95% in test ad una coda (unidirezionali).

Linea A.

Distanza dell'abitazione principale dalla Raffineria (km)		(a)		
ca/co	OR *	OR **	OR ***	
	(IC 95% bidirezionale)	(IC 95% bidirezionale)	(IC 95% bidirezionale)	
> 6	3/13	1	1	1
3 – 6	18/25	2.90 (0.70-11.92)	2.83 (0.67-11.85)	2.72 (0.64-11.63)
≤ 3	12/11	3.85 (0.85-17.39)	3.85 (0.83-17.90)	3.78 (0.81-17.71)
p trend [†]		0.081	0.086	0.093
Distanza dell'abitazione principale dalla Raffineria (km)		(b)		
ca/co	OR *	OR **	OR ***	
	(IC 95% unidirezionale)	(IC 95% unidirezionale)	(IC 95% unidirezionale)	
> 6	3/13	1	1	1
3 – 6	18/25	2.90 (≥0.88)	2.83 (≥0.85)	2.72 (≥0.81)
≤ 3	12/11	3.85 (≥1.08)	3.85 (≥1.06)	3.78 (≥1.03)
p trend ^{††}		0.040	0.043	0.047

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. Nota: analisi logistica condizionata.

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

* OR controllato per sesso, età e periodo (nell'appaiamento);

** OR controllato per sesso, età e periodo (nell'appaiamento), per fumo attivo (LR test, $p = 0.766$) e per abitazione a meno di 200 m da distributori di carburante (≥10 anni vs <10 anni) (LR test, $p = 0.514$);

*** OR controllato per sesso, età e periodo (nell'appaiamento), per fumo (LR test, $p = 0.765$), per abitazione a meno di 200 m da distributori di carburante (≥10 anni vs <10 anni) (LR test, $p = 0.492$) e per abitazione in zona urbana (LR test, $p = 0.730$).

Tabella S.6.3.4.RA. Odds ratio di morte per leucemia e linfoma non Hodgkin in funzione della distanza dell'ultima abitazione dalla Raffineria. Uomini donne che entro la finestra temporale hanno sempre abitato nell'area in studio e ivi vissuto come pensionati, casalinghe, non occupati. Analisi basata su 33 casi e 49 controlli appaiati. (a) Intervalli di confidenza (IC) al 95% in test a due code (bidirezionali); (b) IC 95% in test ad una coda (unidirezionali).

Linea A.

Distanza dell'ultima abitazione dalla Raffineria (km)	ca/co	(a)		
		OR * (IC 95% bidirezionale)	OR ** (IC 95% bidirezionale)	OR *** (IC 95% bidirezionale)
> 6	3/12	1	1	1
3 – 6	18/25	2.70 (0.65-11.18)	2.65 (0.63-11.14)	2.68 (0.62-11.57)
≤ 3	12/12	3.13 (0.71-13.72)	3.06 (0.68-13.81)	3.14 (0.67-14.64)
p trend [†]		0.149	0.168	0.169
Distanza dell'ultima abitazione dalla Raffineria (km)	ca/co	(b)		
		OR * (IC 95% unidirezionale)	OR ** (IC 95% unidirezionale)	OR *** (IC 95% unidirezionale)
> 6	3/12	1	1	1
3 – 6	18/25	2.70 (≥0.82)	2.65 (≥0.79)	2.68 (≥0.78)
≤ 3	12/12	3.13 (≥0.91)	3.06 (≥0.87)	3.14 (≥0.86)
p trend ^{††}		0.075	0.084	0.085

Legenda: ca/co, numero soggetti caso / numero di soggetti controllo. Nota: analisi logistica condizionata.

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

* OR controllato per sesso, età e periodo (nell'appaiamento);

** OR controllato per sesso, età e periodo (nell'appaiamento), per fumo attivo (LR test, $p = 0.807$) e per abitazione a meno di 200 m da distributori di carburante (≥10 anni vs <10 anni) (LR test, $p = 0.519$);

*** OR controllato per sesso, età e periodo (nell'appaiamento), per fumo (LR test, $p = 0.801$), per abitazione a meno di 200 m da distributori di carburante (≥10 anni vs <10 anni) (LR test, $p = 0.485$) e per abitazione in zona urbana (LR test, $p = 0.574$).

Conclusione dei paragrafi S.6.1.RA, S.6.2.RA, S.6.3.RA.

L'indagine sui set di casi di leucemia e linfoma non Hodgkin della linea A, costituito dai soggetti pensionati o casalinghe o non-occupati che avevano vissuto nell'area in studio ha mostrato nelle analisi di esposizione abitativa cumulata la presenza di una relazione importante e sempre significativa ai test a una coda (significativa talvolta anche ai test a due code), tra livelli di esposizione abitativa e decessi per le patologie in studio (paragrafo S.6.3.RA). Considerando anche le analisi degli insiemi presentati nei paragrafi precedenti si osserva una completa coerenza negli esiti: progredendo nella precisazione del livello di esposizione, così come i paragrafi si succedono, si osservano livelli di rischio sempre più alti e anche significativi, sino a quelli presentati in quest'ultimo paragrafo per il gruppo supposto a più alto rischio, che è anche quello più ricco di informazioni e di informazioni a maggior precisione. Sono anche estremamente coerenti gli esiti in funzione dell'indicatore utilizzato; i rischi sono costantemente più alti se stimati con l'indicatore esposizione abitativa cumulata: quello che studia la vita d'esposizione dei soggetti indagati classificandoli sulla base delle distanze e dei tempi di permanenza a quelle distanze dalla Raffineria. Le covariate studiate agiscono in minima parte sulle stime dei rischi, che risultano principalmente determinati dai livelli di esposizione alla Raffineria. Il gruppo a più alto rischio è un gruppo numericamente limitato. Il rischio fino a 3-4 volte più alto dei soggetti più esposti a confronto con i meno esposti si osserva allorché si analizza il gruppo di coloro, in età avanzata, che per un tempo di oltre 10 anni ha presumibilmente materialmente vissuto in prossimità della fonte espositiva. Non si può escludere, d'altra parte, che altri soggetti a minor esposizione di questo gruppo più esposto, possano aver contratto la malattia a causa dell'esposizione alla Raffineria. Il rischio è qui misurato in termini di eccesso di rischio di morte, uno stimatore evidentemente meno preciso di quello che sarebbe emerso in analisi che avessero considerato l'occorrenza della malattia.

ANALISI LINEA B

Per le analisi della linea B, oltre all'insieme di tutti i soggetti, sono stati definiti gruppi che si può presumere relativamente omogenei per stile di vita e maggiormente presenti in casa. In assenza dell'informazione sulla storia occupazionale per tutti i soggetti della linea B, nella definizione di tali gruppi si è fatto riferimento alle due variabili anagrafiche *età* e *sesso*.

Duecentottantatre soggetti (97 *casi* e 186 *controlli* appaiati) avevano 75 o più anni alla data di riferimento. L'età media di questo gruppo era 83.1 ± 5.2 anni e l'età mediana a metà del periodo di esposizione era 70.5 anni (range: 62.5 - 86.5 anni). Si tratta quindi di un gruppo di soggetti che si può ragionevolmente assumere abbia trascorso più tempo in casa in rispetto ai soggetti più giovani.

Dei complessivi 531 soggetti in studio, 264 erano donne (88 *casi* e 176 *controlli* appaiati) e mostravano un'età media superiore a quella degli uomini (76.3 ± 13.1 anni vs 70.3 ± 15.8) risultando quindi più anziane degli uomini anche lungo il periodo individuale di esposizione: l'età mediana a metà del periodo di esposizione era infatti di 65.5 anni (range: 5.0 - 86.5 anni) per le donne e di 60.5 anni (range 5.0 - 85.5) per gli uomini. In generale quindi si può presumere che le donne siano state mediamente più presenti degli uomini nelle proprie abitazioni e quindi per esse il grado di misclassificazione dell'esposizione residenziale sia stato minore che per gli uomini.

Tutte le analisi sono state quindi eseguite con particolare attenzione per il gruppo di persone con età ≥ 75 anni e per il contingente femminile: gruppi per i quali si può anche assumere che l'approccio che recupera la storia residenziale (linea B) possa essere più preciso nella stima della storia domiciliare di quanto sia per il contingente giovanile o adulto maschile, gruppi quest'ultimi che invece possono più plausibilmente emigrare per ragioni di lavoro mantenendo localmente la residenza con ciò alterando la stima della loro esposizione.

S.7.RA Analisi per patologia. Linea B.

Con analisi di regressione logistica multinomiale, controllata per sesso ed età, sono stati stimati il rischio di leucemia, di linfoma non Hodgkin e di mieloma associati all'esposizione residenziale.

Per l'insieme di tutti i soggetti considerati per la linea B (esclusi 3 *cas*i di decesso per linfoma di Hodgkin e relativi 6 *controlli* appaiati), l'esposizione residenziale mostrava un'associazione relativamente contenuta solo per i linfomi non Hodgkin essendo gli OR per terzile crescente di esposizione residenziale cumulata (Tabella S.7.1.RA). Nelle persone anziane (≥ 75 anni) tale associazione era significativa, essendo gli OR di morte per linfoma non Hodgkin: 1, **2.41** (IC 95% test a due code: 1.01-5.74, IC 95% test ad una coda: ≥ 1.16) e nel terzo terzile 1.22 (IC 95% test a due code: 0.45-3.28, IC 95%) (Tabella S.7.2.RA). Emergeva anche una debole associazione non significativa per le leucemie (Tabella S.7.2.RA).

Nel contingente femminile si osservano invece rischi decisamente alti e significativi; in queste analisi anche il mieloma risultava significativamente associato all'esposizione residenziale: gli OR di morte per leucemia per terzile di esposizione residenziale cumulata crescente erano infatti pari a 1, **2.82** (IC 95% test a due code: 1.11-7.15, IC 95% test ad una coda: ≥ 1.29) e nel terzo terzile, 1.61 (IC 95% test a due code: 0.61-4.26) (p trend in test a due code: 0.344, p trend in test a una coda: 0.172); per linfoma non Hodgkin essi erano: 1, **2.58** (IC 95% test a due code: 0.95-6.91, IC 95% test ad una coda: ≥ 1.12) e nel terzo terzile 1.35 (IC 95% test a due code: 0.46-3.98), e infine per mieloma gli OR erano: 1, **4.54** (IC 95% test a due code: 1.39-14.82, IC 95% test ad una coda: ≥ 1.69) e nel terzo terzile, 1.73 (IC 95% test a due code: 0.46-6.49, IC 95% test ad una coda: ≥ 0.57) (Tabella S.7.3.RA).

In tutte le analisi (Tabella S.7.1.RA, Tabella S.7.2.RA, Tabella S.7.3.RA) emergeva sistematicamente che il più alto rischio era nel II terzile, ciò potrebbe suggerire un possibile trend non lineare degli effetti associati all'esposizione, almeno quando essa viene stimata mediante la storia residenziale. Tuttavia, come illustrato più avanti nel capitolo S.9.RA (Tabella S.9.5.RA), quando l'analisi era indirizzata alle patologie più fortemente associate all'esposizione (leucemia e linfoma non Hodgkin), nei soggetti con il minor grado di misclassificazione dell'esposizione (pensionati, casalinghe, non occupati che nel periodo di esposizione avevano sempre risieduto nell'area in studio), emergeva un significativo trend di aumento del rischio all'aumentare dell'esposizione sia con l'approccio abitativo che con l'approccio residenziale.

Tabella S.7.1.RA. Odds ratio (OR) di morte per tumore del sistema emolinfopoietico per terzi di esposizione residenziale cumulata. Uomini e donne, tutte le età. Analisi basata su 174 casi e 343 controlli. (a) Intervalli di confidenza (IC) al 95% (test bidirezionale); (b) IC 95% (test unidirezionale). Linea B.

Esposizione residenziale cumulata, terzi	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. Analisi logistica multinomiale, OR controllato per sesso ed età. Tre casi di linfoma di Hodgkin e 6 controlli appaiati sono esclusi dall'analisi.

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

Tabella S.7.2.RA. Odds ratio (OR) di morte per tumore del sistema emolinfopoietico per terzili di esposizione residenziale cumulata. Uomini e donne con età ≥ 75 anni. Analisi basata su 96 casi e 187 controlli. (a) Intervalli di confidenza (IC) al 95% (test bidirezionale); (b) IC 95% (test unidirezionale). Linea B.

Esposizione residenziale cumulata, terzili	casi/controlli	(a)	(b)
		OR (IC 95% bidirezionale)	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. Analisi logistica multinomiale, OR controllato per sesso ed età. Un caso di linfoma di Hodgkin e 2 controlli appaiati sono esclusi dall'analisi.

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

Tabella S.7.3.RA-linea B. Odds ratio (OR) di morte per tumore del sistema emolinfopoietico per terzi di esposizione residenziale cumulata. Donne. Analisi basata su 87 casi e 171 controlli. (a) Intervalli di confidenza (IC) al 95% (test bidirezionale); (b) IC 95% (test unidirezionale). Linea B.

Esposizione residenziale cumulata, terzi	casi/controlli	(a) OR (IC 95% bidirezionale)	(b) 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. Analisi logistica multinomiale, OR controllato per sesso ed età. Un caso di linfoma di Hodgkin e 2 controlli appaiati sono esclusi dall'analisi.

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

S.8.RA Analisi logistica condizionata. Linea B.

Nel Rapporto le analisi sono concentrate sull'uso dell'indicatore esposizione residenziale cumulato inclusivo di informazioni sia sulle locazioni delle diverse residenze nel corso della vita in studio che dei tempi nei quali i soggetti avevano vissuto in quelle residenze: allo scopo di investigare gli esiti se si fossero utilizzati altri indicatori si è anche studiata la relazione tra i diversi indicatori i cui esiti sono presentati nella sezione seguente. Di seguito sono poi presentati i risultati con i diversi indici.

Confronto tra i vari indicatori di esposizione domiciliare

La residenza principale coincideva con l'ultima residenza per 491 soggetti (92.5%). Il punteggio di esposizione residenziale cumulato risultava fortemente correlato sia all'inverso della distanza della residenza principale ($r = 0.992$, $p < 0.001$) e dell'ultima residenza ($r = 0.979$, $p < 0.001$) che all'inverso della distanza dell'abitazione media, per i soggetti sempre residenti nell'area ($r = 0.999$, $p < 0.001$).

La classificazione in gruppi di esposizione per quartili di punteggio residenziale cumulato rifletteva la densità abitativa dell'area in studio, in quanto i cut-off risultavano definiti sulla base della distribuzione dei controlli campionati dalla popolazione. Tale classificazione, quindi, non necessariamente produceva la stessa suddivisione in gruppi di esposizione delle classificazioni che utilizzavano la distanza dalla Raffineria della residenza principale, dell'ultima residenza o della residenza media. Queste tre ultime classificazioni, meno precise di quella derivata dall'indicatore d'esposizione cumulata, rappresentano però un modo più immediato per visualizzare le eventuali zone a maggior rischio. Di seguito è presentato il confronto tra le diverse classificazioni nei soggetti controllo, utile per visualizzare possibili associazioni tra la classificazione in quartili di punteggio cumulato e le aree circostanti la Raffineria. La tabella S.8.1.RA mostra che il I quartile, riferimento per le analisi sull'esposizione residenziale cumulata, è ben rappresentativo dell'area a distanza >6 km dalla Raffineria (riferimento per le analisi sulla residenza principale): il 92 % dei controlli del I quartile ha avuto abitazione principale in quest'area. Analogamente II e III quartile sono rappresentativi, rispettivamente, dell'area compresa tra 4 e 6 km (82% dei controlli del II quartile) e dell'area compresa tra 2 e 4 km (94% dei controlli del III quartile). I soggetti controllo del IV quartile avevano vissuto in parte nell'area a distanza ≤ 2 km (68%) e in parte nell'area compresa tra 2 e 4 km (32%). In definitiva i controlli del I quartile di esposizione residenziale cumulata (riferimento) sono in gran parte identificabili con coloro che hanno avuto residenza principale a distanza maggiore di 6 km, mentre i controlli del III e IV quartile, insieme considerati, hanno avuto la residenza principale a distanza ≤ 4 km dalla Raffineria. Dalla Tabella S.8.1.RA emergono anche elementi sulla relazione tra esposizione residenziale cumulata e ultima residenza, e sulla relazione tra esposizione residenziale cumulata e residenza media, rispettivamente tra loro meno, la prima coppia, e più, la seconda coppia, associati di quanto fosse la coppia esposizione residenziale cumulata e ultima residenza.

Tabella S.8.1.RA. Frequenza dei soggetti controllo entro categorie di punteggio di esposizione residenziale cumulata e di distanza (a) della residenza principale, (b) dell'ultima residenza e (c) della residenza media dalla Raffineria. Linea B.

Distanza della residenza principale dalla Raffineria, km	Punteggio di esposizione residenziale cumulata, quartili							
	I		II		III		IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
>6	80	92.0	3	3.4	1	1.1	0	0.0
4-6	5	5.7	72	81.8	2	2.3	0	0.0
2-4	2	2.3	13	14.8	82	94.3	28	32.2
≤2	0	0.0	0	0.0	2	2.3	59	67.8
Totale	87	100.0	88	100.0	87	100.0	87	100.0
Distanza dell'ultima residenza dalla Raffineria, km	Punteggio di esposizione residenziale cumulata, quartili							
	I		II		III		IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
>6	76	87.4	3	3.4	1	1.1	0	0.0
4-6	6	6.9	72	81.8	2	2.3	0	0.0
2-4	4	4.6	13	14.8	83	95.4	28	32.2
≤2	1	1.1	0	0.0	1	1.1	59	67.8
Totale	87	100.0	88	100.0	87	100.0	87	100.0
Distanza della residenza media** dalla Raffineria, km	Punteggio di esposizione residenziale cumulata, quartili							
	I		II		III		IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
>6	67	100.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0
4-6	0	0.0	74	89.2	1	1.3	0	0.0
2-4	0	0.0	8	9.6	76	98.7	27	32.1
≤2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	57	67.9
Totale	67	100.0	83	100.0	77	100.0	84	100.0

** Soggetti che hanno sempre abitato nell'area in studio

Le analisi sul rischio residenziale attraverso l'uso di indici diversi

Le analisi hanno riguardato i diversi insiemi di soggetti esposti e, per completezza rispetto agli esiti presentati nel Rapporto, si è proceduto a stimare gli andamenti dei rischi per quartili della distribuzione di esposizione (Tabelle S.8.2.RA - S.8.6.RA).

In modo analogo a quanto evidenziato nelle analisi dello studio Principale (Annesso A) non emergevano condizioni di rischio se si studiava l'insieme della popolazione esposta, qualsiasi fosse l'indicatore utilizzato, sia considerando i set con i casi di decesso per leucemia, linfoma non Hodgkin e mieloma (Tabella S.8.2.RA) sia più specificatamente investigando i soli set dei casi di decesso per leucemia o linfoma non Hodgkin (Tabella S.8.3.RA). Analizzata l'esposizione per quartili, anche concentrando l'analisi sulle sole persone anziane non emergevano condizioni di rischio (Tabella S.8.4.RA), mentre essi comparivano chiaramente e in modo significativo nelle analisi per il contingente femminile per il quale evidentemente l'approccio della linea B relativo alla storia residenziale ben si prestava a descrivere la loro esposizione individuale (Tabella S.8.5.RA per i set con decessi per leucemia, linfoma non Hodgkin e mieloma e Tabella S.8.6.RA per i set con decessi per leucemia e linfoma non Hodgkin); i rischi per il contingente femminile erano più marcati allorché si consideravano anche i set con i decessi per mieloma (Tabella S.8.5.RA). In tutte le analisi veniva confermata l'ipotesi di una dispersione del rischio non di tipo lineare: in generale i rischi più alti emergevano nel terzo quartile della distribuzione che dallo studio dell'indicatore residenza principale è parso essere associato ad un'area tra 2 e 4 km dalla Raffineria, mentre essi erano più contenuti nel IV quartile apparentemente associato all'area entro i 2 km dalla sorgente inquinante e tendevano anche a ridursi nell'altra direzione nel II quartile o apparentemente tra 4 e 6 km oltre il cui limite si può definire l'area assunta a più ridotta esposizione e di riferimento.

Tabella S.8.2.RA. Odds ratio (OR) di morte per leucemia, linfoma non Hodgkin, mieloma ed esposizione residenziale alla Raffineria. Uomini e donne, tutte le età. (a) Intervalli di confidenza (IC) al 95% (test bidirezionale); (b) IC 95% (test unidirezionale). Linea B.

	Punteggio di esposizione residenziale cumulata, quartili				
	I	II	III	IV	p trend*
<i>casi/controlli</i>	44/86	42/86	47/84	41/87	
(a) OR (IC 95% bidirezionale)	1	0.94 (0.55-1.60)	1.09 (0.67-1.78)	0.92 (0.55-1.54)	0.913
(b) OR (IC 95% unidirezionale)	1	0.94 (≥ 0.60)	1.09 (≥ 0.73)	0.92 (≥ 0.60)	0.544
	Distanza dalla residenza principale, km				
	>6	4-6	4-2	≤ 2	
<i>casi/controlli</i>	43/83	33/76	74/123	24/61	
(a) OR (IC 95% bidirezionale)	1	0.83 (0.48-1.45)	1.16 (0.74-1.81)	0.77 (0.43-1.37)	0.950
(b) OR (IC 95% unidirezionale)	1	0.83 (≥ 0.53)	1.16 (≥ 0.79)	0.81 (≥ 0.47)	0.525
	Distanza dalla residenza media**, km				
	>6	4-6	4-2	≤ 2	
<i>casi/controlli</i>	35/58	33/71	65/94	23/54	
(a) OR (IC 95% bidirezionale)	1	0.77 (0.42-1.40)	1.17 (0.70-1.96)	0.73 (0.39-1.36)	0.799
(b) OR (IC 95% unidirezionale)	1	0.77 (≥ 0.46)	1.17 (≥ 0.76)	0.73 (≥ 0.43)	0.601

Nota: analisi logistica condizionata controllata per sesso, età e periodo in appaiamento. 3 casi di linfoma di Hodgkin e 6 controlli appaiati sono esclusi dall'analisi.

*Likelihood ratio test a due code: $p > \chi^2$; Likelihood ratio test ad una coda: $p > \text{rad}(\chi^2)$. ** Soggetti che hanno sempre abitato nell'area in studio

Tabella S.8.3.RA. Odds ratio (OR) di morte per leucemia e linfoma non Hodgkin ed esposizione residenziale alla Raffineria. Uomini e donne, tutte le età. (a) Intervalli di confidenza (IC) al 95% (test bidirezionale); (b) IC 95% (test unidirezionale). Linea B.

	Punteggio di esposizione residenziale cumulata, quartili				
	I	II	III	IV	p trend*
<i>casi/controlli</i>	32/61	34/69	36/65	33/71	
(a) OR (IC 95% bidirezionale)	1	0.93 (0.50-1.70)	1.06 (0.60-1.87)	0.89 (0.49-1.61)	0.812
(b) OR (IC 95% unidirezionale)	1	0.93 (≥ 0.56)	1.06 (≥ 0.65)	0.89 (≥ 0.54)	0.594
	Distanza della residenza principale, km				
	>6	4-6	4-2	≤ 2	
<i>casi/controlli</i>	31/61	25/59	59/95	20/51	
(a) OR (IC 95% bidirezionale)	1	0.83 (0.43-1.57)	1.21 (0.71-2.07)	0.78 (0.41-1.52)	0.301
(b) OR (IC 95% unidirezionale)	1	0.83 (≥ 0.48)	1.21 (≥ 0.78)	0.78 (≥ 0.45)	0.527
	Distanza della residenza media**, km				
	>6	4-6	4-2	≤ 2	
<i>casi/controlli</i>	25/43	25/55	52/71	18/45	
(a) OR (IC 95% bidirezionale)	1	0.83 (0.42-1.64)	1.30 (0.70-2.41)	0.70 (0.34-1.43)	0.754
(b) OR (IC 95% unidirezionale)	1	0.83 (≥ 0.47)	1.30 (≥ 0.78)	0.70 (≥ 0.38)	0.623

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 coda: $p > \text{rad}(\chi^2)$. ** Soggetti che hanno sempre abitato nell'area in studio

Tabella S.8.4.RA. Odds ratio (OR) di morte per leucemia e linfoma non Hodgkin ed esposizione residenziale alla Raffineria. Uomini e donne con età ≥75 anni. (a) Intervalli di confidenza (IC) al 95% (test bidirezionale); (b) IC 95% (test unidirezionale). Linea B.

	Punteggio di esposizione residenziale cumulata, quartili				
	I	II	III	IV	p trend*
<i>casi/controlli</i>	16/32	21/43	22/30	14/32	
(a) OR (IC 95% bidirezionale)	1	0.95 (0.42-2.14)	1.44 (0.64-3.24)	0.87 (0.37-2.05)	0.947
(b) OR (IC 95% unidirezionale)	1	0.95 (≥ 0.48)	1.44 (≥ 0.73)	0.87 (≥ 0.42)	0.474
	Distanza della residenza principale, km				
	>6	4-6	4-2	≤2	
<i>casi/controlli</i>	15/32	17/37	33/41	8/27	
(a) OR (IC 95% bidirezionale)	1	1.09 (0.46-2.60)	1.86 (0.84-4.11)	0.63 (0.23-1.72)	0.981
(b) OR (IC 95% unidirezionale)	1	1.09 (≥ 0.53)	1.86 (≥ 0.96)	0.63 (≥ 0.27)	0.491
	Distanza della residenza media**, km				
	>6	4-6	4-2	≤2	
<i>casi/controlli</i>	14/23	17/36	28/33	7/22	
(a) OR (IC 95% bidirezionale)	1	0.81 (0.34-1.96)	1.55 (0.64-3.75)	0.49 (0.17-1.44)	0.666
(b) OR (IC 95% unidirezionale)	1	0.81 (≥0.39)	1.55 (≥0.73)	0.49 (≥0.20)	0.667

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 coda: $p > \text{rad}(\chi^2)$. ** Soggetti che hanno sempre abitato nell'area in studio

Tabella S.8.5.RA. Odds ratio (OR) di morte per leucemia, linfoma non Hodgkin, mieloma ed esposizione residenziale alla Raffineria. Donne, tutte le età. (a) Intervalli di confidenza (IC) al 95% (test bidirezionale); (b) IC 95% (test unidirezionale). Linea B.

	Punteggio di esposizione residenziale cumulata, quartili				p trend*
	I	II	III	IV	
<i>casi/controlli</i>	15/48	23/45	26/33	23/48	
(a) OR (IC 95% bidirezionale)	1	1.54 (0.70-3.38)	2.52 (1.20-5.30)	1.48 (0.70-3.15)	0.179
(b) OR (IC 95% unidirezionale)	1	1.54 (≥ 0.80)	2.52 (≥ 1.35)	1.48 (≥ 0.79)	0.089
	Distanza della residenza principale, km				
	>6	4-6	4-2	≤ 2	
<i>casi/controlli</i>	15/44	17/46	41/49	15/34	
(a) OR (IC 95% bidirezionale)	1	1.08 (0.48-2.43)	2.45 (1.21-4.96)	1.23 (0.54-2.81)	0.154
(b) OR (IC 95% unidirezionale)	1	1.08 (≥ 0.54)	2.45 (≥ 1.35)	1.23 (≥ 0.61)	0.077
	Distanza della residenza media**, km				
	>6	4-6	4-2	≤ 2	
<i>casi/controlli</i>	11/34	18/40	36/39	14/28	
(a) OR (IC 95% bidirezionale)	1	1.31 (0.54-3.20)	2.82 (1.25-6.39)	1.56 (0.62-3.90)	0.098
(b) OR (IC 95% unidirezionale)	1	1.31 (≥ 0.62)	2.82 (≥ 1.42)	1.56 (≥ 0.72)	0.049

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

*Likelihood ratio test a due code: $p > \chi^2$; Likelihood ratio test ad una coda: $p > \text{rad}(\chi^2)$. ** Soggetti che hanno sempre abitato nell'area in studio

Tabella S.8.6.RA. Odds ratio (OR) di morte per leucemia e linfoma non Hodgkin ed esposizione residenziale alla Raffineria. Donne, tutte le età. (a) Intervalli di confidenza (IC) al 95% (test bidirezionale); (b) IC 95% (test unidirezionale). Linea B.

	Punteggio di esposizione residenziale cumulata, quartili				p trend*
	I	II	III	IV	
<i>casi/controlli</i>	11/33	18/31	18/25	17/37	
(a) OR (IC 95% bidirezionale)	1	1.66 (0.67-4.11)	2.06 (0.85-4.99)	1.36 (0.56-3.32)	0.481
(b) OR (IC 95% unidirezionale)	1	1.66 (≥ 0.78)	2.06 (≥ 0.98)	1.36 (≥ 0.64)	0.241
	Distanza della residenza principale, km				
	>6	4-6	4-2	≤ 2	
<i>casi/controlli</i>	11/30	12/32	30/38	11/26	
(a) OR (IC 95% bidirezionale)	1	1.01 (0.38-2.65)	2.24 (0.95-5.28)	1.21 (0.46-3.18)	0.301
(b) OR (IC 95% unidirezionale)	1	1.01 (≥ 0.05)	2.24 (≥ 1.09)	1.21 (≥ 0.54)	0.151
	Distanza della residenza media**, km				
	>6	4-6	4-2	≤ 2	
<i>casi/controlli</i>	8/23	13/27	26/31	10/21	
(a) OR (IC 95% bidirezionale)	1	1.42 (0.50-3.97)	2.57 (0.94-7.00)	1.47 (0.49-4.42)	0.298
(b) OR (IC 95% unidirezionale)		1.42 (≥ 0.60)	2.57 (≥ 1.10)	1.47 (≥ 0.58)	0.149

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 coda: $p > \text{rad}(\chi^2)$. ** Soggetti che hanno sempre abitato nell'area in studio

S.9.RA Esposizione abitativa e residenziale per i soggetti della linea A

Per i soggetti della linea A, essendo nota sia la storia abitativa che residenziale, sono stati confrontati gli esiti delle analisi sul rischio di morte per leucemia e linfoma non Hodgkin associato all'esposizione domiciliare valutata secondo i due approcci di raccolta dell'informazione: questionario e Anagrafe Comunale.

Le Tabelle S.9.1.RA e S.9.2.RA mostrano come vi fosse una buona concordanza tra la classificazione in gruppi di esposizione residenziale e la classificazione in gruppi di esposizione abitativa. Delle tre coppie di indicatori di esposizione analizzati, la coppia indicatore ultima residenza vs indicatore ultima abitazione mostrava la più alta concordanza, ciò probabilmente perché, per contrasto, i calcoli del punteggio abitativo cumulato e del punteggio residenziale cumulato da un lato e le definizioni di abitazione principale e di residenza principale dall'altro, utilizzano tutte l'informazione sui tempi di permanenza, complessivi in un caso o parziali nell'altro, aumentando quindi la possibilità di divergenza tra variabili con informazione abitativa e variabile con informazione residenziale. Per tutte e tre le coppie di indicatori di esposizione (punteggio cumulato, domicilio principale e ultimo domicilio), l'accordo entro coppia risultava leggermente migliore per i controlli che per i casi; si tratta di un fenomeno plausibilmente in parte causato dalla ridotta numerosità presente in più classificazioni e in parte a possibile differenziale di misclassificazione nella valutazione dell'esposizione tra casi e controlli il cui determinante potrebbe essere stato proprio la comparsa della malattia.

Per il gruppo di pensionati, casalinghe, non occupati la concordanza tra i due approcci era anche molto alta per ogni coppia di indicatori, residenziali vs abitativi (Tabella S.9.2.RA); in questo gruppo, che è presumibilmente composto da soggetti a recente domicilio molto stabile, i casi presentano ancora livelli di concordanza tra indicatori residenziali e abitativi un poco inferiori di quelli osservati per i controlli: non pare che differenze così limitate degli indici di concordanza kappa tra le coppie di associazioni controlli vs casi, possano aver alterato in modo apprezzabile le stime degli OR (Tabella S.9.2.RA).

Tabella S.9.1.RA. Concordanza tra indicatori di esposizione residenziale e abitativa per l'insieme dei set di leucemia e linfoma non Hodgkin. (a) Punteggio cumulato, (b) abitazione/residenza principale, (c) ultima abitazione/residenza.

(a)								
Esposizione residenziale cumulata, terzili	Esposizione abitativa cumulata, terzili						kappa	p value
	I		II		III			
	N	%	n	%	n	%		
controlli								
I	42	89.4	3	6.5	0	0.0	0.861	<0.001
II	4	8.5	42	91.3	4	8.5		
III	1	2.1	1	2.2	43	91.5		
casi								
I	20	87.0	5	15.2	0	0.0	0.744	<0.001
II	2	8.7	27	81.8	5	18.5		
III	1	4.3	1	3.0	22	81.5		

(b)								
Distanze della residenza principale, km	Distanze dell'abitazione principale, km						kappa	p value
	>6	3-6	≤3					
controlli								
>6	36	85.7	0	0.0	1	2.2	0.893	<0.001
3-6	5	11.9	56	100.0	1	2.2		
≤3	1	2.4	0	0.0	44	95.6		
casi								
>6	17	80.9	2	5.4	0	0.0	0.852	<0.001
3-6	3	14.3	35	94.6	2	7.7		
≤3	1	4.8	0	0.0	24	92.3		

(c)								
Distanze dell'ultima residenza, km	Distanze dell'ultima abitazione, km						kappa	p value
	>6	3-6	≤3					
controlli								
>6	35	89.7	0	0.0	2	4.3	0.925	<0.001
3-6	3	7.7	57	100.0	1	2.1		
≤3	1	2.6	0	0.0	44	93.6		
casi								
>6	16	84.2	2	5.9	0	0.0	0.868	<0.001
3-6	2	10.5	37	92.5	1	4.0		
≤3	1	5.3	1	2.5	24	96.0		

Tabella S.9.2.RA. Concordanza tra indicatori di esposizione residenziale e abitativa per pensionati, casalinghe, non occupati dei set di leucemia e linfoma non Hodgkin. (a) Punteggio cumulato, (b) abitazione/residenza principale, (c) ultima abitazione/residenza.

(a)								
Esposizione residenziale cumulata, terzili	Esposizione abitativa cumulata, terzili						kappa	p value
	I		II		III			
	n	%	n	%	n	%		
controlli								
I	17	94.4	3	12.5	0	0.0	0.854	<0.001
II	1	5.6	20	83.3	0	0.0		
III	0	0.0	1	4.2	11	100.0		
casi								
I	5	71.4	0	0.0	0	0.0	0.774	<0.001
II	1	14.3	16	100.0	3	23.1		
III	1	14.3	0	0.0	10	76.9		

(b)								
Distanze della residenza principale, km	Distanze dell'abitazione principale, km						kappa	p value
	>6	3-6		≤3				
	n	%	n	%	n	%		
controlli								
>6	14	87.5	0	0.0	1	8.3	0.913	<0.001
3-6	2	12.5	28	100.0	0	0.0		
≤3	0	0.0	0	0.0	11	91.7		
casi								
>6	4	66.7	1	5.6	0	0.0	0.824	<0.001
3-6	1	16.7	18	94.7	1	7.7		
≤3	1	16.7	0	0.0	12	92.3		

(c)								
Distanze dell'ultima residenza, km	Distanze dell'ultima abitazione, km						kappa	p value
	>6	3-6		≤3				
	n	%	n	%	n	%		
controlli								
>6	14	90.0	0	0.0	1	7.7	0.971	<0.001
3-6	0	0.0	29	100.0	0	0.0		
≤3	0	0.0	0	0.0	12	92.3		
casi								
>6	4	66.6	0	0.0	0	0.0	0.910	<0.001
3-6	1	16.7	20	100.0	0	0.0		
≤3	1	16.7	0	0.0	12	100.0		

I risultati delle Tabelle del capitolo S.6.RA relative agli OR, controllati per sesso, età e periodo in appaiamento, sono qui riproposti (sezione (i), Questionario) affiancati dai risultati dell'analisi sull'esposizione residenziale (sezione (ii) Anagrafe) nelle Tabelle S.9.3.RA, S.9.4.RA, e S.9.5.RA. Le due sezioni Questionario e Anagrafe sono relative agli stessi soggetti per l'insieme dei set di leucemia e linfoma non Hodgkin nella Tabella S.9.3.RA e per il gruppo di pensionati, casalinghe, non occupati nella Tabella S.9.4.RA; pertanto gli esiti delle due sezioni sono direttamente confrontabili. I risultati della Tabella S.9.5.RA, invece, sono relativi a due diversi gruppi in quanto i soggetti che entro la finestra temporale hanno storia abitativa sempre nell'area in studio non coincidono con coloro che entro la finestra temporale hanno storia residenziale nell'area in studio: in questo caso è possibile solo un confronto indiretto tra gli esiti dei due approcci. Per completezza in tabella S.9.5.RA sono mostrati anche i risultati relativi all'analisi del domicilio medio.

Per l'insieme dei set di leucemia e linfoma non Hodgkin, l'approccio abitativo e l'approccio residenziale mostravano esiti simili con rischi poco più evidenti per l'approccio abitativo, indipendentemente dall'indicatore utilizzato (Tabella S.9.3.RA). Nel gruppo di pensionati, casalinghe, non occupati, invece, l'approccio residenziale mostrava rischi più evidenti in particolare per gli indicatori punteggio di esposizione cumulata e ultimo domicilio (Tabella S.9.4.RA). Per coloro che entro la finestra temporale avevano sempre vissuto nell'area in studio, nuovamente l'approccio residenziale enfatizzava i rischi significativamente anche al test a due code in più analisi. Gli OR per terzile crescente di esposizione residenziale cumulata erano: 1, **4.47** (IC 95% bidirezionale: 1.16-17.29; IC 95% unidirezionale: ≥ 1.43) e **4.56** (IC 95% bidirezionale: 1.02-20.46; IC 95% unidirezionale: ≥ 1.30) (p trend in test a due code: **0.031**, p trend in test a una code: **0.015**) (Tabella S.9.5.RA). Rispetto a coloro che avevano avuto residenza principale oltre i 6 km dalla Raffineria o esternamente all'area in studio, l'OR di morte per coloro che avevano avuto residenza tra 3 e 6 km era 2.49 (IC 95% bidirezionale: 0.62-9.97; IC 95% unidirezionale: ≥ 0.78) e **5.06** per coloro che avevano avuto residenza a distanza minore di 3 km dalla Raffineria (IC 95% bidirezionale: 1.07-23.83; IC 95% unidirezionale: ≥ 1.38) (p trend in test a due code: **0.026**, p trend in test a una code: **0.013**) (Tabella S.9.5). L'indicatore domicilio medio tendeva a produrre stime più contenute dei rischi di morte a confronto con gli altri indicatori: la significatività dei trend sempre in chiara crescita al crescere del terzile di distribuzione era raggiunta in test a una coda con l'approccio residenziale (**p = 0.044**).

Tabella S.9.3.RA. Odds ratio (OR) di morte per leucemia e linfoma non Hodgkin ed esposizione alla Raffineria. Uomini e donne, tutte le età (a) Intervalli di confidenza (IC) al 95% in test a due code (bidirezionale); (b) IC 95% in test ad una coda (unidirezionale). (i) Informazione da questionario; (ii) informazione da Anagrafe.

	(a) OR (IC 95% bidirezionale)		(b) OR (IC 95% unidirezionale)	
Punteggio cumulato, terzili				
	(i) Storia abitativa	(ii) Storia residenziale	(i) Storia abitativa	(ii) Storia residenziale
I	1	1	1	1
II	1.50 (0.76-2.94)	1.21 (0.63-2.30)	1.50 (≥ 0.85)	1.21 (≥ 0.70)
III	1.10 (0.53-2.27)	0.89 (0.44-1.80)	1.10 (≥ 0.60)	0.89 (≥ 0.49)
p trend	0.787	0.770	0.393	0.615
Distanza del domicilio principale, km				
	(i) abitazione	(ii) residenza	(i) abitazione	(ii) Residenza
>6	1	1	1	1
3-6	1.48 (0.73-3.00)	1.34 (0.66-2.72)	1.48 (≥ 0.82)	1.34 (≥ 0.74)
≤ 3	1.15 (0.54-2.42)	1.07 (0.51-2.22)	1.15 (≥ 0.61)	1.07 (≥ 0.58)
p trend*	0.758	0.903	0.379	0.452
Distanza dell'ultimo domicilio, km				
	(i) abitazione	(ii) residenza	(i) abitazione	(ii) Residenza
>6	1	1	1	1
3-6	1.64 (0.81-3.35)	1.47 (0.72-3.01)	1.64 (≥ 0.90)	1.47 (≥ 0.81)
≤ 3	1.09 (0.51-2.34)	1.18 (0.56-2.49)	1.09 (≥ 0.58)	1.18 (≥ 0.63)
p trend*	0.901	0.735	0.451	0.367

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

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

Tabella S.9.4.RA. Odds ratio (OR) di morte per leucemia e linfoma non Hodgkin ed esposizione alla Raffineria. Uomini e Donne, pensionati, casalinghe, non occupati. (a) Intervalli di confidenza (IC) al 95% in test a due code (bidirezionale); (b) IC 95% in test ad una coda (unidirezionale).

(i) Informazione da questionario; (ii) informazione da Anagrafe.

	(a) OR (IC 95% bidirezionale)		(b) OR (IC 95% unidirezionale)	
Punteggio cumulato, terzili				
	(i) Storia abitativa	(ii) Storia residenziale	(i) Storia abitativa	(ii) Storia residenziale
I	1	1	1	1
II	1.79 (0.57-5.62)	4.52 (1.19-17.17)	1.79 (≥ 0.69)	4.52 (≥ 1.48)
III	3.20 (0.82-12.45)	4.01 (0.92-17.58)	3.20 (≥ 1.02)	4.01 (≥ 1.16)
p trend	0.082	0.063	0.041	0.031
Distanza del domicilio principale, km				
	(i) abitazione	(ii) Residenza	(i) abitazione	(ii) Residenza
>6	1	1	1	1
3-6	2.24 (0.65-7.81)	2.16 (0.62-7.53)	2.24 (≥ 0.79)	2.16 (≥ 0.76)
≤ 3	3.17 (0.80-12.54)	3.43 (0.85-13.84)	3.17 (≥ 1.00)	3.43 (≥ 1.07)
p trend*	0.097	0.074	0.048	0.037
Distanza dell'ultimo domicilio, km				
	(i) abitazione	(ii) Residenza	(i) abitazione	(ii) Residenza
>6	1	1	1	1
3-6	2.03 (0.56-7.28)	3.14 (0.81-12.25)	2.03 (≥ 0.69)	3.14 (≥ 1.00)
≤ 3	2.30 (0.59-8.96)	3.96 (0.92-17.14)	2.30 (≥ 0.73)	3.96 (≥ 1.16)
p trend*	0.258	0.068	0.129	0.034

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

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

Tabella S.9.5.RA. Odds ratio (OR) di morte per leucemia e linfoma non Hodgkin ed esposizione alla Raffineria. Uomini e donne: pensionati, casalinghe, non occupati che avevano sempre vissuto in area. (a) Intervalli di confidenza (IC) al 95% in test a due code (bidirezionale); (b) IC 95% in test ad una coda (unidirezionale).

(i) Informazione da questionario; (ii) informazione da Anagrafe.

	(a) OR (IC 95% bidirezionale)		(b) OR (IC 95% unidirezionale)	
Punteggio cumulato, terzi				
	(i) Storia abitativa	(i) Storia residenziale	(i) Storia abitativa	(ii) Storia residenziale
I	1	1	1	1
II	2.12 (0.60-7.46)	4.47 (1.16-17.29)	2.12 (≥ 0.74)	4.47 (≥ 1.43)
III	3.64 (0.87-15.17)	4.56 (1.02-20.46)	3.64 (≥ 1.10)	4.56 (≥ 1.30)
p trend	0.065	0.031	0.033	0.015
Distanza del domicilio principale, km				
	(i) abitazione	(ii) residenza	(i) abitazione	(ii) Residenza
>6	1	1	1	1
3-6	2.90 (0.70-11.92)	2.49 (0.62-9.97)	2.90 (≥ 0.88)	2.49 (≥ 0.78)
≤ 3	3.85 (0.85-17.39)	5.06 (1.07-23.83)	3.85 (≥ 1.08)	5.06 (≥ 1.38)
p trend*	0.081	0.026	0.040	0.013
Distanza dell'ultimo domicilio, km				
	(i) abitazione	(ii) residenza	(i) abitazione	(ii) Residenza
>6	1	1	1	1
3-6	2.70 (0.65-11.18)	2.68 (0.67-10.69)	2.70 (≥ 0.82)	2.68 (≥ 0.84)
≤ 3	3.13 (0.71-13.72)	4.38 (0.97-19.85)	3.13 (≥ 0.91)	4.38 (≥ 1.23)
P trend*	0.149	0.044	0.075	0.022
Distanza del domicilio medio, km				
	(i) abitazione	(ii) residenza	(i) abitazione	(ii) Residenza
>6	1	1	1	1
3-6	1.46 (0.40-5.33)	1.63 (0.50-5.93)	1.46 (≥ 0.49)	1.63 (≥ 0.55)
≤ 3	3.14 (0.70-14.04)	3.32 (0.78-14.2)	3.14 (≥ 0.90)	3.32 (≥ 0.98)
p trend*	0.107	0.086	0.054	0.043

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

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

Tra i pensionati, casalinghe o non occupati dei set di leucemia e linfoma non Hodgkin vi erano 56 donne (22 *casi* e 34 *controlli* appaiati) e 33 uomini (14 *casi* e 19 *controlli* appaiati). La Tabella S.9.6.RA mostra che tra le donne pensionate, casalinghe, non occupate, l'approccio residenziale portava a rischi di morte per leucemia e linfoma non Hodgkin più alti al crescere dei livelli di esposizione, rispetto a quanto espresso dall'approccio abitativo, e ciò avveniva per tutti e tre gli indicatori di esposizione domiciliare considerati. In generale per queste donne gli OR erano su livelli decisamente alti e in crescita al crescere dei livelli di esposizione e su grandezze compatibili, anche se tendenzialmente più contenute, di quelle della Tabella S.9.5.RA, dove si analizzavano sia le donne che gli uomini. Per gli uomini, non analizzabili separatamente per problemi di bassa numerosità, si osserva comunque un suggestivo aumento del rapporto casi/controlli all'aumentare dell'esposizione (Tabella S.9.7.RA). L'associazione tra esposizione ambientale e rischio di morte per leucemia e linfoma non Hodgkin nei pensionati, casalinghe e non occupati non pare quindi dipendere dal sesso. L'ispezione delle Tabelle citate rafforza invece la suggestione che, laddove si dispone di numerosità adeguata, i rischi di morte per coloro che plausibilmente presentavano una maggiore permanenza nei domicili, rispetto ad altri insiemi, erano decisamente alti e significativi e che l'informazione residenziale poteva essere più precisa nello stimare l'ignoto indicatore domiciliare cumulato di quanto fosse l'informazione proveniente dai questionari perché le informazioni sui tempi di permanenza sono più precisamente acquisibili dalle Anagrafi Comunali. Tutte le analisi mostrate nel presente Annesso in modo ancillare sostengono quelle mostrate nel Rapporto supportando l'evidenza di un rischio plausibilmente importante per coloro che hanno vissuto una frazione della loro vita in prossimità della Raffineria.

Tabella S.9.7.RA. Rapporto casi/controlli per i set di leucemia e linfoma non Hodgkin ed esposizione alla Raffineria. Uomini pensionati, non occupati. (a) Informazione da questionario; (b) informazione da Anagrafe. Linea B.

	(a) Storia abitativa	(b) Storia residenziale
Punteggio cumulato, terzili		
	casi/controlli	casi/controlli
I	2/6	2/5
II	6/9	7/10
III	6/4	5/9
Distanza del domicilio principale, km		
	casi/controlli	casi/controlli
>6	2/6	2/5
3-6	6/10	7/11
≤3	7/4	6/4
Distanza dell'ultimo domicilio, km		
	casi/controlli	casi/controlli
>6	2/5	2/5
3-6	7/10	7/10
≤3	6/5	6/5

Tabella S.9.6.RA. Odds ratio (OR) di morte per leucemia e linfoma non Hodgkin ed esposizione alla Raffineria. Donne pensionate, casalinghe, non occupate. (a) Intervalli di confidenza (IC) al 95% in test a due code (bidirezionale); (b) IC 95% in test ad una coda (unidirezionale). (c) Informazione da questionario; (d) informazione da Anagrafe. Linea B.

	(a) OR (IC 95% bidirezionale)		(b) OR (IC 95% unidirezionale)	
Punteggio cumulato, terzi				
	(c) Storia abitativa	(d) Storia residenziale	(c) Storia abitativa	(d) Storia residenziale
I	1	1	1	1
II	1.71 (0.47-6.22)	5.74 (1.19-27.63)	1.71 (≥ 0.58)	5.74 (≥ 1.54)
III	2.55 (0.48-13.57)	3.69 (0.54-25.16)	2.55 (≥ 0.63)	3.69 (≥ 0.74)
p trend*	0.252	0.100	0.126	0.050
Distanza del domicilio principale, km				
	(c) abitazione	(d) residenza	(c) abitazione	(d) residenza
>6	1	1	1	1
3-6	2.19 (0.51-9.30)	2.18 (0.53-8.91)	2.19 (≥ 0.65)	2.18 (≥ 0.67)
≤ 3	2.02 (0.38-10.72)	2.84 (0.53-15.20)	2.02 (≥ 0.50)	2.84 (≥ 0.70)
p trend*	0.424	0.211	0.212	0.105
Distanza dell'ultimo domicilio, km				
	(c) abitazione	(d) residenza	(c) abitazione	(d) residenza
>6	1	1	1	1
3-6	1.86 (0.44-7.88)	3.33 (0.67-16.51)	1.86 (≥ 0.55)	3.33 (≥ 0.87)
≤ 3	1.79 (0.34-9.33)	4.00 (0.64-25.07)	1.79 (≥ 0.45)	4.00 (≥ 0.86)
p trend*	0.505	0.126	0.253	0.063

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

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

Referenze

AIRTum (Associazione Italiana Registri Tumori).www.registri-tumori.it.

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.

Belli S, Benedetti M, Comba P, Lagravinese D, Martucci V, Martuzzi M, Morleo D, Trinca S, Viviano G (2004). Case-control study on cancer risk associated to residence in the neighbourhood of a petrochemical plant. *Eur J Epidemiol*.19(1):49-54.

Birch JM, Pang D, Alston RD, Rowan S, Geraci M, Moran A, Eden TO (2008). Survival from cancer in teenagers. *Br J Cancer*. 99(5): 830-5.

Brosselin P, Rudant J, Orsi L, Leverger G, Baruchel A, Bertrand Y, Nelken B, Robert A, Michel G, Margueritte G, Perel Y, Mechinaud F, Bordigoni P, Hémon D, Clavel J (2009). Acute childhood leukaemia and residence next to petrol stations and automotive repair garages: the ESCALE study (SFCE). *Occup Environ Med*;66(9):598-606.

DoRS, Documentazione Regionale Salute: <http://www.dors.it>.

EUROCORE-4, Survival of cancer patients in Europe. www.eurocare.it.

Fano V, Michelozzi P, Ancona C, Capon A, Forastiere F, Perucci CA (2004). Occupational and environmental exposures and lung cancer in an industrialised area in Italy. *Occup Environ Med*. 61(9):757-63.

Finkelstein MM. Leukemia after exposure to benzene: temporal trends and implications for standards (2000). *Am J Ind Med*. 38(1):1-7.

Gatta G, Zigon G, Capocaccia R, Coebergh JW, Desandes E, Kaatsch P, Pastore G, Peris-Bonet R, Stiller CA; EUROCORE Working Group (2009). Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995-2002. *Eur J Cancer*. 45(6): 992-1005.

IARC (1987). Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1 to 42. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum Suppl*. 7:1-440

IARC (1994). Working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans: some industrial chemicals. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 60:1-560.

IARC (2000). Working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans: ionizing radiation, Part I, X- and gamma- radiation and neutrons. Lyon, France, 26 May-2 June 1999. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 75 Pt 1:1-448.

- IARC (2006) monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 88. Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 88:1-478
- IARC (2008) monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 97. 1,3-butadiene, ethylene oxide and vinyl halides (vinyl fluoride, vinyl chloride and vinyl bromide). IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 97:3-471.
- Jakobsson R, Ahlbom A, Bellander T, Lundberg I (1993). Acute myeloid leukemia among petrol station attendants. Arch Environ Health. 48(4):255–259.
- 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.
- Marinaccio A, Belli S, Binazzi A, Scarselli A, Massari S, Bruni A, Conversano M, Crosignani P, Minerba A, Zona A, Comba P. Residential proximity to industrial sites in the area of Taranto (Southern Italy) (2011). A case-control cancer incidence study. Ann Ist Super Sanità. 47(2):192-199.
- OCCAM - Occupational Cancer Monitoring - Sistema informativo sui tumori di origine professionale: <http://www.occam.it>.
- Richardson DB (2008a). Temporal variation in the association between benzene and leukemia mortality. Environ Health Perspect. 116(3):370-4.
- Richardson DB, Terschüren C, Pohlabeln H, Jöckel KH, Hoffmann W (2008b). Temporal patterns of association between cigarette smoking and leukemia risk. Cancer Causes Control. 19(1): 43-50.
- Steffen C, Auclerc MF, Auvrignon A, Baruchel A, Kebaili K, Lambilliotte A, Leverger G, Sommelet D, Vilmer E, Hémon D, Clavel J (2004). Acute childhood leukaemia and environmental exposure to potential sources of benzene and other hydrocarbons; a case-control study. Occup Environ Med; 61(9):773-8.
- Silver SR, Rinsky RA, Cooper SP, Hornung RW, Lai D (2002). Effect of follow-up time on risk estimates: a longitudinal examination of the relative risks of leukemia and multiple myeloma in a rubber hydrochloride cohort. Am J Ind Med. 42(6):481-9.
- Zambon P, Ricci P, Bovo E, Casula A, Gattolin M, Fiore AR, Chiosi F, Guzzinati S (2007). Sarcoma risk and dioxin emissions from incinerators and industrial plants: a population-based case-control study (Italy). Environ Health. 16:6-19.
- Yu CL, Wang SF, Pan PC, Wu MT, Ho CK, Smith TJ, Li Y, Pothier L, Christiani DC; Kaohsiung Leukemia Research Group (2006). Residential exposure to petrochemicals and the risk of leukemia: using geographic information system tools to estimate individual-level residential exposure. Am J Epidemiol. 164(3):200-7.