

RESIDENZA IN PROSSIMITÀ DI INDUSTRIE PETROLCHIMICHE: COMPONENTE AMBIENTALE E OCCUPAZIONALE DEL RISCHIO CANCEROGENO

Roberta Pirastu (a), Alessandro Marinaccio (b), Roberto Pasetto (c)

(a) *La Sapienza Università di Roma, Dipartimento di Biologia Animale e dell'Uomo*

(b) *Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro, Dipartimento di Medicina del Lavoro*

(c) *Istituto Superiore di Sanità, Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria*

Introduzione

Nella maggior parte dei 54 SIN (Siti di Interesse Nazionale per le Bonifiche) l'inclusione del sito si basa sulla presenza di stabilimenti petrolchimici e/o chimici, talora in presenza anche di altre fonti di inquinamento del suolo, quali altre attività industriali e discariche di rifiuti urbani o speciali (DM 471/1999 e successive integrazioni).

Obiettivo del presente contributo è l'esame dell'evidenza epidemiologica della componente del rischio cancerogeno, occupazionale e ambientale, associato alla presenza di stabilimenti petrolchimici e/o chimici; verranno inoltre proposte delle modalità per considerare il possibile ruolo di confondenti di tali esposizioni in studi condotti in Italia.

Breve rassegna dell'evidenza epidemiologica: componente occupazionale e ambientale

Viene di seguito presentata l'evidenza epidemiologica del rischio cancerogeno derivante da esposizione occupazionale e ambientale legato agli impianti petrolchimici, con specifico riferimento al tumore del polmone e del tessuto linfomatopoietico, sedi per le quali sono stati condotti la maggior parte degli studi caratterizzati da buona qualità e coerenza dei risultati.

Nel 1989 l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro classifica come probabilmente cancerogene per l'uomo (Gruppo 2A) le esposizioni professionali presenti nella raffinazione del petrolio (1), tale valutazione si basa su evidenza limitata per tumore della cute e leucemia nell'uomo; per una lista di successivi studi occupazionali, che nel loro insieme confermano tale valutazione e segnalano un aumentato rischio per il tumore del polmone, si rimanda a una recente pubblicazione (2). Nelle industrie chimiche di sintesi, formulazione, estrazione e uso di prodotti chimici, una metanalisi del 2001, ha segnalato, tra i soggetti professionalmente esposti, un eccesso da debole a moderato per il tumore del polmone e un incremento pari al 10-15% per i tumori del tessuto linfomatopoietico (3).

In Gran Bretagna, a partire dalla metà degli anni '90, sono stati pubblicati studi di mortalità e incidenza per tumori del tessuto linfomatopoietico tra i residenti nelle vicinanze dello stabilimento petrolchimico di Baglan Bay. Tra coloro di età inferiore a 25 anni, residenti entro 1,5 e 3 km, l'incidenza di leucemia e linfoma (1974-91) non mostra incrementi significativi (4). Nel cerchio di 7,5 km intorno allo stabilimento l'andamento del rischio per mortalità (1974-84) e incidenza (1981-91) di leucemia non mostra, nei bambini e in tutte le età, una diminuzione all'aumentare della distanza; per il linfoma non Hodgkin si osserva un significativo decremento

del rischio al crescere della distanza (5). I risultati dell'analoga analisi di incidenza (1974-91) estesa intorno a tutte le undici raffinerie del paese, mostrano una debole associazione positiva per il linfoma non Hodgkin (6).

L'analisi 1953-80, per l'intera Gran Bretagna, della mortalità per leucemia fino a 15 anni di età, analizzata per gradiente di distanza da siti industriali, ha misurato un eccesso relativo di leucemia in prossimità di stabilimenti di raffinazione e di stoccaggio di petrolio e industrie chimiche (7). In Finlandia non è stata osservata una associazione significativa tra l'incidenza per leucemia (1983-83) e la distanza da uno stabilimento di raffinazione petrolifera (8).

La mortalità (1981-91) dei residenti nel Teesside, Regione della Gran Bretagna dove è presente una molteplicità di industrie (9), ha mostrato, nell'area in cui è prevalente l'industria petrolchimica, un significativo aumento per il tumore del polmone tra le donne di tutte le età (rapporto standardizzato tra tassi, DSRR 175; IC 95% 127-218) e di età 0-64 anni (DSRR 229; IC 95% 136-322). Il successivo studio caso-controllo per il tumore del polmone tra le donne (2000-2004) ha confermato nell'area con prevalenza di attività petrolchimica, un rischio aumentato (OR 1,16; 95% CI 0,95-1,40), aggiustando per età, fumo, probabile/possibile esposizione ad amianto, tipo di lavoro (manuale/non manuale) e stato civile (10).

Studi caso-controllo relativi a tumori del tessuto linfoematopoietico e del polmone e residenza in prossimità di industrie petrolchimiche e/o chimiche sono stati condotti negli Stati Uniti, in Canada, a Taiwan e in Italia.

In Iowa e Minnesota per i casi incidenti di leucemia e linfoma non Hodgkin (1980-83) tra gli uomini di età fino a 65 anni, è stata osservata un'associazione con la residenza vicino a un'industria chimica e del petrolio, tenendo conto di possibili confondenti di tipo lavorativo e di abitudini voluttuarie (11). Per la residenza auto-riferita entro 3,2 km dall'industria chimica e petrolifera il RR per leucemia è rispettivamente pari a 1,7 (IC 95% 1,0-3,0) e 2,0 (IC 95% 1,0-4,2), i rispettivi valori per linfoma non Hodgkin sono 1,0 (IC 95% 0,6-1,9) e 1,5 (IC 95% 0,7-3,2). Lo studio caso-controllo per linfoma non Hodgkin in uomini e donne condotto in 8 province canadesi nel periodo aprile 1994-dicembre 1996 ha ricostruito la storia residenziale dei soggetti ed ha calcolato, dal 1960 all'inizio degli anni '90, la distanza da diversi tipi di impianti industriali sulla base di un database nazionale. Per gli impianti di raffinazione del petrolio il rischio aumenta al diminuire della distanza: i valori dell'OR per distanza $\leq 3,2$ km, 0,8-3,2 km, $< 0,8$ km, aggiustati per i principali confondenti, incluso l'eventuale impiego nell'industria petrolifera, sono pari a 1,11 (IC 95% 0,90-1,36), 1,11 (IC 95% 0,90-1,37), 1,24 (IC 95% 0,68-2,27). Tra coloro che hanno risieduto entro 3,2 km il rischio aumenta al crescere della durata della residenza (12). I risultati dello studio caso-controllo che ha incluso i casi di leucemia acuta diagnosticati negli ospedali di Stati Uniti e Canada aderenti al gruppo CALGB (*Cancer and leukemia group B*) nel periodo 1986-89 mostrano, aggiustando per i principali confondenti, un rischio aumentato per leucemia acuta mieloide (OR 1,4; IC 95% 0,6-3,0) e linfoide (OR 1,7; IC 95% 0,5-4,9) tra i residenti entro 5 miglia da industrie chimiche (13).

Lo studio caso-controllo dei soggetti, uomini e donne, deceduti per tumore del polmone in Louisiana (1960-75), ha riguardato soggetti per i quali era disponibile l'informazione sull'occupazione dal certificato di morte, stessa fonte dell'informazione sulla residenza per la quale è stata ricostruita anche la durata (14). Il RR tra coloro che hanno avuto sia esposizione professionale che residenza vicino a impianto petrolifero è pari a 2,27 (IC 95% 1,04-4,92), tra coloro con solo rischio residenziale il RR è 1,07 (IC 95% 0,48-2,39) e tra coloro con sola esposizione professionale il RR è 2,52 (IC 95% 1,12-5,66). Per l'industria chimica i rispettivi RR sono pari a 2,56 (IC 95% 1,27-5,16), 1,65 (IC 95% 0,89-3,07) e 2,72 (IC 95% 1,27-5,81).

A Taiwan, uno studio caso-controllo di popolazione ha analizzato l'associazione tra la residenza in prossimità di industrie petrolchimiche e il rischio di leucemia in soggetti di età fino a 29 anni (15). Ad ogni soggetto sulla base della georeferenziazione delle residenze e degli

stabilimenti è stato assegnato un *exposure opportunity score*, misura integrata di esposizione che tiene conto di mobilità, durata di ogni residenza, distanza dallo stabilimento, direzione prevalente dei venti e fonti di emissione. Per i soggetti fino a 19 anni di età l'OR che misura l'incremento unitario dell'*exposure opportunity score* per leucemia linfoide acuta è 1,21 (IC 95% 0,89-1,65), l'OR per la leucemia è 1,54 (IC 95% 1,14-2,09) per i soggetti di 20-29 anni.

Sempre a Taiwan uno studio caso-controllo sulle decedute per tumore del polmone (1990-94) ha osservato che il rischio è significativamente più alto tra coloro residenti in municipalità caratterizzate da livelli più elevati di inquinamento "petrolchimico" rispetto alle residenti in municipalità con il livello più basso di tale inquinamento (16).

L'associazione tra la residenza nelle vicinanze di uno stabilimento petrolchimico e il rischio per tumori del tessuto linfoematopoietico e del polmone è stata oggetto di uno studio caso-controllo di mortalità di uomini e donne deceduti (1996-97) residenti a Brindisi (17). La residenza principale è stata definita come quella più lunga con l'esclusione dei 10 anni prima del decesso. L'OR entro 2 km, aggiustato per età, genere, fumo e istruzione per i tumori del tessuto linfoematopoietico è pari a 2,7 (IC 95% 0,45-17) e per il tumore del polmone 3,1 (95% CI 0,83-12).

Le evidenze derivanti sia da studi analitici occupazionali che da indagini analitiche e descrittive *ambientali* mostrano ripetutamente l'esistenza di un rischio aumentato per i tumori del tessuto linfoematopoietico e del polmone.

La valutazione della componente ambientale: il caso di Gela

Gli studi di epidemiologia analitica effettuati nei SIN, possono contribuire alla verifica di ipotesi e, se condotti rispettando i requisiti di validità (18) concorrono alla definizione del "framework epidemiologico" e al raggiungimento degli obiettivi propri dell'epidemiologia ambientale in tali contesti (vedi Pasetto *et al.* Impatto di salute nei siti inquinati: il ruolo delle ipotesi *a priori* nel presente Rapporto ISTISAN). Il singolo studio si arricchisce qualora siano disponibili, anche in una fase successiva alla pianificazione dell'indagine, informazioni sull'inquinamento ambientale e sulle caratteristiche sociali dell'area. Un esempio in merito è fornito dallo studio di coorte dei lavoratori del petrolchimico di Gela.

L'area del Comune di Gela e quella dei due Comuni limitrofi di Niscemi e Butera, è stata inclusa tra le aree ad elevato rischio di crisi ambientale nel 1990 (Legge n. 349/1986), nel 1998, un'estesa area del Comune di Gela è stata dichiarata Sito di interesse nazionale per le bonifiche dei suoli (Legge n. 426/1998, DM 10/1/2000).

Studi di epidemiologia descrittiva sulla mortalità e sui ricoveri ospedalieri relativi all'area a rischio di Gela, indicavano l'opportunità di effettuare uno studio di coorte dei lavoratori del petrolchimico localizzato nelle immediate vicinanze del centro abitato (19, 20). Le conclusioni delle indagini suggerivano una possibile componente professionale come causa del trend di mortalità in crescita per alcune cause tumorali, in modo particolare per il tumore al polmone, nelle generazioni più giovani degli uomini. Seguendo tale indicazione, per conto della magistratura, è stato eseguito lo studio retrospettivo della mortalità dei lavoratori del petrolchimico di Gela.

Sono stati inclusi nello studio i lavoratori assunti nelle società che hanno operato all'interno del complesso industriale dal 1960 (anno della sua apertura), al 2002. È stato eseguito il *follow-up* per la verifica dello stato in vita nel periodo 1960-2002. Dalla letteratura internazionale

relativa a valutazioni del rischio nei lavoratori del settore petrolchimico (21) sono state individuate le cause di decesso di maggiore interesse *a priori* (vedi paragrafo precedente)

Nel suddetto studio preliminare, vista l'esiguità delle informazioni disponibili riguardo alle esposizioni e l'impossibilità di ricostruire la durata lavorativa, l'analisi è stata condotta per la coorte nel suo complesso in termini di RSM (Rapporto Standardizzato di Mortalità). Gli attesi sono stati calcolati utilizzando i tassi di mortalità della Regione Sicilia, specifici per sesso, età e calendario (classi quinquennali). Per le analisi la coorte è stata ristretta agli assunti nel periodo 1960-1993, adottando il criterio di assicurare una durata di *follow-up* di almeno 10 anni (latenza minima dall'assunzione) (per ulteriori dettagli si veda cit. 2).

La coorte degli uomini assunti dal 1960 al 1993 è risultata composta da 6458 soggetti. La mortalità risulta inferiore all'atteso per tutte le cause (RSM 0,7; 662 osservati, oss; IC 90% 0,66-0,74) e per tutti i tumori (RSM 0,71; 210 oss; IC 90% 0,63-0,79). Le cause tumorali di maggiore interesse *a priori* che mostrano incrementi, pur non supportati dall'incertezza delle stime, sono la pleura (RSM 1,73; 4 oss; IC 90% 0,78-3,95), e la leucemia mieloide (RSM 1,25; 6 oss; IC 90% 0,64-2,45). Per il tumore polmonare il RSM è 0,68 (IC 90% 0,56-0,83).

L'analisi con il calcolo degli RSM per la coorte professionale ha mostrato diminuzioni rispetto all'atteso per i grandi gruppi di cause e per alcune cause di maggiore interesse *a priori*, come il tumore del polmone.

Successivamente, sono state considerate informazioni sul contesto sociale della cittadina di Gela, risultato di una ricerca sociologica risalente ai primi anni di apertura del petrolchimico (22) che valutava i diversi risvolti sociali del processo di industrializzazione a Gela; tra gli altri, veniva evidenziato che i lavoratori assunti nei primi anni di apertura dello stabilimento erano in buona parte non gelesi. L'analisi della provenienza dei lavoratori della coorte del petrolchimico, effettuata in base alle informazioni sul luogo di nascita, ha permesso di confermare che i lavoratori assunti nei primi due anni dall'apertura dello stabilimento erano principalmente di origine non gelese con le seguenti proporzioni per luogo di nascita: 19 % Gela, 61% Comuni siciliani diversi da Gela, 18 % Comuni non siciliani (per il 2% dei soggetti non risultava disponibile l'informazione sul Comune di nascita).

In base a tali caratteristiche della coorte, si è voluta esplorare la possibilità di analizzare la componente del rischio residenziale/ambientale per il tumore polmonare. Si è scelto di verificare negli uomini (la coorte includeva solo 186 donne) l'ipotesi di un aumento di rischio per tumore al polmone in relazione alle condizioni residenziali nel Comune di Gela. La condizione residenziale è stata valutata indirettamente sulla base delle seguenti assunzioni relative alla residenza a Gela nel periodo successivo all'apertura del petrolchimico: a) chi è nato a Gela e lavora al petrolchimico di Gela, dovrebbe aver risieduto a Gela nel periodo lavorativo; b) chi è nato in un Comune non siciliano e lavora al petrolchimico di Gela, con elevata probabilità, si è trasferito a Gela e lì ha risieduto almeno durante il periodo lavorativo; c) chi invece è nato in altro Comune siciliano, può aver risieduto a Gela durante il periodo lavorativo o può essere stato un pendolare (per approfondimenti si veda cit. 21). Sulla base del Comune di nascita si sono determinate due categorie: i *probabili residenti* (a + b), e i *possibili pendolari* (c). L'analisi è stata eseguita per tutte le cause di decesso, tutti i tumori, il tumore polmonare, tramite un modello di regressione di Poisson, inserendo quali variabili predittive del rischio oltre al determinante (pendolarismo i.e. a,b,c), l'età, il periodo di calendario, la qualifica.

Il Rischio Relativo (RR) di mortalità per tumore del polmone confrontando i probabili residenti con i possibili pendolari è di 1,66 (IC 90% 1,07-2,58).

Sulla base dei risultati delle valutazioni del contesto occupazionale e residenziale sono state fatte le seguenti considerazioni. L'analisi dei lavoratori del petrolchimico che ha utilizzato le categorie di *probabili residenti* e *possibili pendolari* indica, pur con i limiti della scarsità di informazioni lavorative e dell'assenza di dati ambientali di qualità adeguata, un possibile

“rischio ambientale”. In particolare per il tumore del polmone, sembra essere presente una componente di rischio residenziale/ambientale piuttosto che occupazionale. L'aumentata mortalità per tumore polmonare nei lavoratori *probabili residenti*, rispetto ai *possibili pendolari*, è in accordo con le indagini descrittive della mortalità e della morbosità (19, 20). Gli studi nell'area a rischio di Gela, sia descrittivi che analitici, esemplificano l'opportunità e le potenzialità di indagini descrittive e analitiche; esse documentano l'importanza di una loro lettura integrata per distinguere e/o dimensionare la componente occupazionale e ambientale di un incremento di rischio.

La valutazione della componente occupazionale: una ipotesi di *linkage* con dati correnti

Nell'analisi dei rischi per la salute indotti dalla residenza in prossimità di fonti di inquinamento, particolarmente di impianti industriali, l'analisi di un'eventuale presenza di rischio occupazionale è essenziale. Generalmente questo aspetto di confondimento è trattato in sede di disegno dello studio, prevedendo l'anamnesi lavorativa dei soggetti coinvolti (casi e controlli o membri della coorte per i due studi analitici più frequenti) tramite questionario. In fase di analisi dei dati, la stima dei coefficienti di rischio è aggiustata per un variabile qualitativa di esposizione.

Recentemente è stato discusso l'utilizzo di procedure automatizzate di *linkage* fra banche dati disponibili non solo per le attività di sorveglianza epidemiologica, ma anche nell'ambito di studi di epidemiologia analitica. La disponibilità di archivi nominativi di mortalità a partire dall'anno 1999, nell'ambito del Sistema Statistico Nazionale (SISTAN) coordinato dall'ISTAT, apre ampie prospettive sul versante delle analisi di mortalità di coorte agevolando, nelle procedure di *follow-up*, sia la verifica dell'esistenza in vita che l'identificazione della causa del decesso. È stato infatti dimostrato che la qualità dell'informazione è del tutto soddisfacente e approssima quella ottenuta dalle anagrafi e dai registri regionali di mortalità compensando ampiamente il ritardo nel rilascio degli archivi (intorno a 2,5-3 anni) (23).

D'altra parte è da tempo attivo in Italia un sistema (*Occupational Cancer Monitoring - OCCAM*) di stima dei rischi per tumore e settore produttivo che utilizza, per l'analisi delle esposizioni, i dati sulla storia lavorativa disponibili in forma elettronica presso l'Istituto Nazionale della Previdenza Sociale (INPS) convenzionato a questo scopo con l'ISPESL (Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro). Gli archivi dell'Istituto di Previdenza registrano a partire dal 1974 tutti i periodi di lavoro svolti nel settore privato codificando il settore produttivo di attività. Il disegno dello studio è di tipo caso-controllo di popolazione; i casi sono ottenuti dai registri tumore di popolazione, dagli archivi di mortalità regionale e dalle schede di dimissione ospedaliera mentre i controlli sono un campione casuale delle anagrafi dei residenti della popolazione sorgente dei casi (24, 25). In questo quadro è quindi possibile discutere come utilizzare le procedure disponibili per trattare l'informazione relativa ad eventuali esposizioni professionali nell'ambito di studi analitici del rischio ambientale, sia di coorte che caso-controllo, qualora non fossero disponibili dati anamnestici raccolti *ad hoc*. In particolare, nel caso di studi di coorte su campioni numerosi e senza la possibilità di somministrare questionari analitici sulle storie lavorative dei soggetti arruolati, è possibile recuperare la storia lavorativa secondo le accennate procedure di *linkage* INPS e utilizzare queste informazioni per definire una variabile di possibile/probabile/certa esposizione professionale che può essere trattata nell'analisi statistica.

Per i lavoratori del settore petrolchimico, eccessi di rischio di tumore sono stati documentati per mesotelioma, tumori del sistema linfoematopoietico, polmone, vescica, rene, encefalo e fegato (2). La valutazione della storia professionale dei soggetti sotto osservazione deve fare riferimento a periodi di lavoro in settori per i quali è stata documentata l'associazione con neoplasie di interesse. Nell'ambito dell'attività del progetto OCCAM è disponibile online¹ una matrice della letteratura scientifica che riguarda i tumori di origine occupazionale. Si tratta dei riferimenti (e delle sintesi) di circa 700 lavori pubblicati (studi di coorte, caso-controllo, *cross-sectional*) in ambito occupazionale a partire dalla documentazione reperibile nelle Monografie IARC (vol. 1-55) e nelle banche dati online dell' *US National Library of Medicine*. Per ciascun lavoro sono stati recensiti gli indicatori di rischio significativi per l'associazione settore di attività economica-sede della neoplasia (RR, OR, SMR,...) per un totale di quasi 2000 citazioni (26).

L'utilizzo congiunto di tale matrice e delle storie professionali ottenute attraverso le procedure di *linkage* con gli archivi INPS può contribuire a definire le possibili esposizioni professionali da includere nei modelli di analisi statistica di rischi ambientali per residenza in prossimità di impianti petrolchimici (o siti inquinanti di altra natura).

Tuttavia sono numerosi gli elementi di accortezza da tenere in considerazione e ai quali in questa sede si può solo accennare. Le informazioni reperibili presso gli archivi previdenziali dispongono di dati che si riferiscono al solo settore privato e (almeno in formato elettronico) non precedenti al 1974, non è disponibile la mansione svolta dal soggetto ma solo il settore di attività e con un taglio informativo di tipo amministrativo e non certo epidemiologico. Per quanto riguarda la matrice degli studi occupazionali si tratta di uno strumento che necessita aggiornamento continuo ed è anch'essa, allo stato, organizzata per settore di attività e non per agente. L'insieme di questi aspetti deve suggerire un utilizzo ragionato che risulta particolarmente prezioso in studi analitici su popolazioni molto numerose e per le quali non è ipotizzabile una ricostruzione individuale delle esposizioni professionali tramite questionario.

Considerazioni conclusive

Indagini epidemiologiche analitiche del rischio occupazionale e studi descrittivi del rischio ambientale hanno ripetutamente osservato aumenti di mortalità e incidenza per i tumori del tessuto linfoematopoietico e del polmone in associazione con l'impiego o la residenza in prossimità di impianti petrolchimici. Al fine di definire tale esposizione in termini qualitativi e/o quantitativi per poter attuare interventi di prevenzione sono necessari studi che utilizzino, fin dalla fase del disegno, dati relativi all'esposizione sia occupazionale che ambientale; è inoltre opportuno che tali nuove indagini considerino esiti di incidenza oltre che di mortalità, come è anche auspicabile in esse l'utilizzo di metodi di analisi descrittiva, geografica e degli andamenti temporali che consentano una lettura integrata e coerente dei risultati.

Nei paragrafi precedenti sono state esemplificate applicazioni e fonti di dati che in studi epidemiologici da condurre in Italia possono contribuire alla descrizione della componente occupazionale e ambientale del rischio cancerogeno associato alle industrie petrolchimiche. In particolare in studi di grandi dimensioni è auspicabile prevedere il ricorso a strumenti di record *linkage* fra archivi disponibili come già sperimentato recentemente in situazioni analoghe. Una prima occasione nella quale tenere conto di potenzialità e limiti mostrati dalle indagini epidemiologiche analitiche e descrittive del rischio occupazionali e ambientale, è rappresentato

¹ <http://www.occam.it/matrix/index.php>

dai SIN, nella maggior parte dei quali l'inclusione del sito si basa sulla presenza di stabilimenti petrolchimici e/o chimici.

Bibliografia

1. International Agency for Research on Cancer. *Occupational exposures in petroleum refining*. IARC Monographs 1989;25:68-9.
2. Pasetto R, Biggeri A, Comba P, Pirastu R. Mortalità nei lavoratori della coorte del petrolchimico di Gela 1960-2002. *Epidemiol Prev* 2007;31(1):39-45.
3. Greenberg RS, Mandel JS, Pastides H, Britton NL, Rudenko L, Starr TB. A Meta-Analysis of Cohort Studies Describing Mortality and Cancer Incidence among Chemical Workers in the United States and Western Europe. *Epidemiology* 2001;12:727-40.
4. Lyons RA, Monaghan SP, Heaven M, Littlepage BN, Vincent TJ, Draper GJ. Incidence of leukaemia and lymphoma in young people in the vicinity of the petrochemical plant at Baglan Bay, South Wales, 1974 to 1991. *Occup Environ Med* 1995;52:225-8.
5. Sans S, Elliott P, Kleinschmidt I, Shaddick G, Pattenden S, Walls P, Grundy C, Dolk H. Cancer incidence and mortality near the Baglan Bay petrochemical works, South Wales. *Occup Environ Med*. 1995;52:217-24.
6. Wilkinson P, Thakrar B, Walls P, Landon M, Falconer S, Grundy C, Elliott P. Lymphohaematopoietic malignancy around industrial complexes that include major oil refineries in Great Britain. *Occup Environ Med* 1999;56:577-80.
7. Knox EG, Gilman EA. Hazard proximities of childhood cancers in Great Britain from 1953-80. *J Epidemiol Comm Health* 1977;51:151-9.
8. Pekkanen J, Pukkala E, Vahteristo M, Vartiainen T. Cancer incidence around an oil refinery as an example of a small area study based on map coordinates. *Environ Res* 1995;71:128-34.
9. Bhopal RS, Moffatt S, Pless-Mulloli T, Phillimore PR, Foy C, Dunn CE, Tate JA. Does living near a constellation of petrochemical, steel, and other industries impair health? *Occup Environ Med* 1998;55:812-22.
10. Edwards R, Pless-Mulloli T, Howel D, Chadwick T, Bhopal R, Harrison R, Gribbin H. Does living near heavy industry cause lung cancer in women? A case-control study using life grid interviews. *Thorax* 2006;61:1076-82.
11. Linos A, Blair A, Gibson RW, Everett G, Van Lier S, Cantor KP, Schuman I, Burmeister L. Leukemia and non-Hodgkin lymphoma and residential proximity to industrial plants. *Archiv Environ Health* 1991;46:70-4.
12. Johnson KC, Pan S, Fry R, Mao Y. Residential Proximity to Industrial Plants and Non-Hodgkin Lymphoma. *Epidemiology* 2003;14:687-93.
13. Shore D, Sandler DP, Davey FR, McIntyre OR, Bloomfield CD. Acute leukemia and residential proximity to potential sources of environmental pollutants. *Archiv Environ Health* 1993;48:414-20.
14. Gottlieb MS, Shear CL, Seale DB. Lung cancer mortality and residential proximity to industry. *Environ Health Perspect* 1982;45:157-64.
15. Yu CL, Wang SF, Pan PC, Wu MT, Ho CK, Smith TJ, Li J, Pothier L, Christiani DC. Residential Exposure to Petrochemicals and the Risk of Leukemia: Using Geographic Information System Tools to Estimate Individual-Level Residential Exposure. *Am J Epidemiol* 2006;164:200-7.
16. Yang CY, Cheng MF, Chiu JF, Tsai SS. Female lung cancer and petrochemical air pollution in Taiwan. *Archiv Environ Health* 1999;54:180-5.

17. Belli S, Benedetti M, Comba P, Lagravinese D, Martucci V, Martuzzi M, Morleo D, Trinca S, Viviano G. Case-control study on cancer risk associated to residence in the neighbourhood of a petrochemical plant. *Eur J Epidemiol* 2004;19:49-54.
18. Comba P, Fazzo L. Disegno dello studio epidemiologico nei siti inquinati: aspetti di validità e fattibilità. In Bianchi F, Comba P (Ed.). *Indagini epidemiologiche nei siti inquinati: basi scientifiche, procedure metodologiche e gestionali, prospettive di equità*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2006. (Rapporti ISTISAN 06/19). p. 104-8.
19. Martuzzi M, Mitis F, Biggeri A, Terracini B, Bertollini R. Ambiente e stato di salute nella popolazione delle aree ad alto rischio di crisi ambientale in Italia. *Epidemiol Prev* 2002;26(suppl 1):1-53.
20. Fano V, Cernigliaro A, Scondotto S, et al. Analisi della mortalità (1995-2000) e dei ricoveri ospedalieri (2001-2003) nell'area industriale di Gela. *Epidemiol Prev* 2006;30:27-32.
21. Pasetto R. Studio della mortalità dei lavoratori del petrolchimico di Gela: uno studio di coorte occupazionale in un sito inquinato. Tesi di Master di II livello in Epidemiologia. Università di Torino, 2007. Disponibile all'indirizzo: http://www.iss.it/binary/epam/cont/Pasetto_TESI%20MASTER%20_short.1170764750.pdf; ultima consultazione 23/10/07.
22. Hytten E, Marchioni M. *Industrializzazione senza sviluppo. Gela: una storia meridionale*. Milano, Franco Angeli; 1970.
23. Demaria M, Migliardi A, Gnani R, Dalmaso M, Costa G. Use of ISTAT mortality records for follow up study and local mortality data base *Epidemiol Prev* 2005;29(5-6):278-83.
24. Crosignani P, Nesti M, Audisio R, Amendola P, Cavuto S, Scaburri A, Zambon P, Nedoclan G, Stracci F, Pannelli F, Miligi L, Vercelli M. A monitoring system for occupational cancer. *Med Lav* 2005;96(1):33-41.
25. Crosignani P, Massari S, Audisio R, Amendola P, Cavuto S, Scaburri A, Zambon P, Nedoclan G, Stracci F, Pannelli F, Vercelli M, Miligi L, Imbriani M, Berrino F. The Italian surveillance system for occupational cancers: characteristics, initial results, and future prospects. *Am J Ind Med* 2006;49(9):791-8.
26. Audisio R, Amendola P, Imbriani M, Marinaccio A, Scarselli A, Scaburri A, Crosignani P. Matrice in progress per la consultazione dei dati bibliografici relativi alle neoplasie di sospetta origine professionale. *Med Lav* (sottoposto per pubblicazione).