

SECONDA RELAZIONE DELLA COMMISSIONE
ISTITUITA DAL MINISTRO DELLA DIFESA
SULL'INCIDENZA DI NEOPLASIE MALIGNI TRAI
MILITARI IMPIEGATI IN BOSNIA E KOSOVO

23 maggio 2001

SECONDA RELAZIONE DELLA COMMISSIONE ISTITUITA DAL MINISTRO DELLA DIFESA SULL'INCIDENZA DI NEOPLASIE MALIGNI TRA I MILITARI IMPIEGATI IN BOSNIA E KOSOVO

INTRODUZIONE

La Commissione di indagine insediata con Decreto Ministeriale della Difesa del 22 dicembre 2000, presieduta dal Prof Franco MANDELLI e composta dal Prof Carissimo BIAGINI, dal Prof Martino GRANDOLFO, dal Dr Alfonso MELE, dal Dr Giuseppe ONUFRIO, dal Dr Vittorio SABBATINI e dal Gen. Isp. Med. Antonio TRICARICO presenta la seconda relazione sul lavoro svolto.

Compito della Commissione era quello di accertare tutti gli aspetti medico-scientifici dei casi di patologie tumorali nel personale militare emersi e venuti all'attenzione in questi ultimi tempi, in particolare in militari che hanno svolto attività operativa in Bosnia e Kosovo, di verificare l'esistenza di una correlazione con il munizionamento all'uranio impoverito impiegato in quell'area e di identificare cause diverse all'origine di queste patologie.

In questa seconda relazione **l'incidenza dei casi di neoplasie maligne con diagnosi confermata viene aggiornata con i casi segnalati entro il 30 aprile 2001** e confrontata con i dati di **12 Registri Tumori Italiani invece dei 7 utilizzati nella Relazione precedente** (Appendice 1). Vengono inoltre riportati i **primi risultati delle analisi eseguite su un campione di militari per verificare l'eventuale esposizione ad uranio impoverito.**

Sono inoltre esposte alcune considerazioni preliminari sull'uranio impoverito che derivano dai dati disponibili in letteratura e dai risultati di campagne di misure effettuate da organismi italiani ed internazionali.

Il ruolo di altre cause non è stato affrontato in quanto richiede, nel caso si ritenga opportuno, un ulteriore studio. Si consiglia comunque un accurato monitoraggio nel tempo, sia per quanto riguarda eventuali nuovi casi, sia per controlli da effettuare su altre popolazioni a rischio. In particolare è auspicabile effettuare controlli sulle popolazioni civili residenti in Bosnia e Kosovo.

ASPETTI EPIDEMIOLOGICI

POPOLAZIONE STUDIATA, FONTI DEI DATI E METODI

La popolazione sulla quale è stata calcolata l'incidenza di neoplasie è costituita dai militari che dal dicembre 1995 al gennaio 2001 hanno compiuto almeno una missione in Bosnia e/o Kosovo. L'elenco di tali soggetti è stato fornito dagli Stati Maggiori di Esercito, Aeronautica, Marina e Carabinieri, alla Direzione Generale della Sanità Militare che lo ha trasmesso all'Istituto Superiore di Sanità.

Per ciascun soggetto sono disponibili le seguenti informazioni: luogo e data di nascita, residenza, forza armata e grado, reparto di appartenenza, località di collocazione del reparto e data di partenza per la prima missione.

I casi, che provengono in parte da segnalazioni spontanee, sono tutti quelli comunicati dalla Difesa entro il 30 aprile 2001 ed hanno una data di diagnosi di neoplasia maligna antecedente il 31 gennaio 2001. Per ciascuna segnalazione si è proceduto alla conferma diagnostica utilizzando certificazioni e copie di cartelle cliniche fornite dai reparti di diagnosi e di cura, universitari o ospedalieri, di oncologia ed ematologia. Non sono stati ancora presi in considerazione i casi senza diagnosi documentata.

Il calcolo dei tassi di incidenza è stato fatto considerando al numeratore il numero di casi per ciascuna delle patologie segnalate ed al denominatore la somma dei tempi di osservazione di ciascun soggetto, espressa in anni/persona (dalla data della prima missione al giorno 31 gennaio 2001 o alla data di diagnosi per i casi).

Sono stati calcolati i tassi di incidenza specifici per classi quinquennali di età per le seguenti patologie: Linfoma di Hodgkin (LH), Linfoma Non Hodgkin (LNH), Leucemia Linfatica Acuta (LLA), totale dei tumori solidi e totale complessivo dei tumori maligni registrati. Per ciascun tasso sono stati stimati gli intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) vale a dire il range di valori entro i quali possono oscillare le stime dei tassi di incidenza per effetto del caso.

Il confronto dei tassi di incidenza della popolazione studiata è stato fatto con quelli delle popolazioni maschili coperte dai registri tumori italiani. I registri tumori raccolgono dati di incidenza in base a diagnosi confermate. Sono stati utilizzati i 12 Registri di cui erano disponibili i dati aggiornati (vedi Appendice 1). I dati utilizzati si riferiscono a periodi tra il 1993 ed il 1997.

Come indicatore per il confronto è stato utilizzato il rapporto tra i casi di tumore “osservati” nella popolazione dei militari che si sono recati in Bosnia e/o Kosovo e quelli “attesi”, in quella stessa popolazione, facendo riferimento ai tassi dei registri tumori italiani: il rapporto tra casi “osservati” e casi “attesi” dà una misura di rischio denominata SIR (Standardized Incidence Ratio). Quando non c’è differenza tra casi osservati ed attesi tale rapporto è uguale a 1, mentre un valore maggiore sta ad indicare un numero di casi osservati maggiore di quello atteso e viceversa per un valore minore ad uno. Anche per i SIR sono stati calcolati gli intervalli di confidenza.

Per rendere la popolazione in studio più omogenea e per rendere agevole il confronto con i dati provenienti dai Registri tumori operanti in Italia, l’analisi è stata ristretta alle fasce di età tra i 20 ed i 59 anni, fasce che comunque comprendono il 99,5% dell’intero gruppo dei militari italiani andati in missione in Bosnia e/o Kosovo (non sono stati registrati casi nelle fasce di età escluse). Poiché le fasce di età escluse hanno una bassa numerosità, il numero di casi attesi in quelle fasce è zero, come zero è il numero di casi osservati, di conseguenza il calcolo dei SIR non viene influenzato in nessun modo dalla selezione effettuata.

Il calcolo dei SIR è stato fatto sia considerando l’intero periodo di osservazione sia tenendo conto del periodo di latenza tra esposizione e patologie osservate. Poiché in letteratura non sono riportati dati certi riguardo alle latenze, è stata ipotizzata una latenza minima di 12 mesi. In questa simulazione, sono stati quindi esclusi dall’elaborazione tutti quei soggetti che avevano un periodo di osservazione inferiore a 12 mesi (sia dal numeratore – casi, sia dal denominatore) e, per ogni soggetto, sono stati tolti i primi 12 mesi di osservazione (in quel periodo non erano a rischio di sviluppare la patologia a causa dell’esposizione in studio).

RISULTATI

Le Tabelle 1 e 2 descrivono la popolazione studiata per età e area geografica di nascita. Complessivamente abbiamo analizzato 39.491 militari, di cui 39.309 nelle fasce di età 20-59; il tempo totale di osservazione, in quella fascia, è stato di 83.779 anni/persona. La maggior parte della popolazione (84,5%) proveniva dall'Esercito.

Tabella 1. Distribuzione della popolazione in studio, per età attuale e Forza Armata.

Età	FORZA ARMATA					Totale	
	Aeronautica	Carabinieri	Esercito	Marina	Civili Es.	N°	%
	18-19	0	0	121	0	0	121
20-24	275	195	13398	75	0	13943	35,3
25-29	394	701	11683	216	0	12994	32,9
30-34	741	576	2495	53	0	3865	9,8
35-39	590	787	2307	12	7	3703	9,4
40-44	306	529	1671	5	3	2514	6,4
45-49	281	141	932	2	5	1361	3,5
50-54	135	45	515	1	3	699	1,8
55-59	31	10	188	0	1	230	0,6
60-64	7	3	51	0	0	61	0,2
Totale	2760	2987	33361	364	19	39491	100,0
%	7,0	7,6	84,5	0,9	0,0	100,0	

Tabella 2. Distribuzione della popolazione in studio per Forza Armata e area geografica di nascita.

Area Nascita	FORZA ARMATA											
	Aeronautica		Carabinieri		Esercito		Marina		Civili Eserc.		Totale	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Nord	245	10,9	606	22,5	4123	12,4	19	5,2		0,0	4993	12,9
Centro	635	28,2	525	19,5	4960	14,9	9	2,5	5	26,3	6134	15,9
Sud Isole	1276	56,6	1457	54,0	22958	68,9	325	89,3	13	68,4	26029	67,4
Esterio	97	4,3	110	4,1	1272	3,8	11	3,0	1	5,3	1491	3,9
Totale	2253	100,0	2698	100,0	33313	100,0	364	100,0	19	100,0	38647*	100,0

* Per 844 soggetti non era noto il luogo di nascita.

Il 67,4% dei soggetti provengono dal Sud Italia (Tabella 2).

Come riportato in Tabella 3, circa il 60% dei soggetti ha compiuto la prima missione in Bosnia e/o Kosovo tra il 1999 ed il 2000.

Tabella 3. Distribuzione della popolazione in studio, per Forza Armata e anno di 1° missione.

Anno I Missione	FORZA ARMATA						Totale	
	Aeronautica	Carabinieri	Esercito	Marina	Civili-Eser.	N°	%	
	1995	14	48	257	0	0	319	0,8
1996	29	76	6070	0	2	6177	15,6	
1997	46	71	4395	102	2	4616	11,7	
1998	66	434	4164	262		4926	12,5	
1999	675	1119	9482		10	11286	28,6	
2000	1866	1236	8949		5	12056	30,5	
2001	64	3	44			111	0,3	
Totale	2760	2987	33361	364	19	39491	100,0	

Nella Tabella 4 è riportata la distribuzione dei soggetti per località di destinazione.

Tabella 4. Località di destinazione delle missioni per Forza Armata.

Località Missione	FORZA ARMATA					Totale
	Aeronaut.	Carabin.	Esercito	Marina	Civili Es.	
BANJA LUKA	8	0	3247	0	1	3256
BANJA LUKA-ILIDZA	0	0	840	0	0	840
BANJA LUKA-TUZLA	0	0	1	0	0	1
BIHAC	0	0	1	0	0	1
BIJELNA	0	0	1	0	0	1
BRCKO	0	0	2	0	0	2
BREZOVICA	0	2	3	0	0	5
BUKOVAC	0	0	329	0	0	329
BUTTIMR	0	0	2	0	0	2
CAPLJNA	0	0	1	0	0	1
DAKOVICA	2031	91	5454	0	1	7577
DAKOVICA-DECANI	0	0	3	0	0	3
DECANI	0	0	2456	98	0	2554
DOBOJ	0	0	1	0	0	1
DRVAR	0	0	1	0	0	1
GNJILANE	0	2	0	0	0	2
GORAZDE	0	0	4	0	0	4
GORAZDEVAC	0	0	1568	0	0	1568
GORBAVINCIA	0	0	2	0	0	2
ILIDZA	0	0	1	0	0	1
ISTOK	0	0	9	0	0	9
JAICE	0	0	1	0	0	1
JAKOVA	0	0	1	0	0	1
KARLOVAC-SZEGED	0	0	1	0	0	1
KISELJAK	0	0	4	0	0	4
KLINA	0	0	401	87	0	488
KNIN	0	0	5	0	0	5
KNIN-ZENICA	0	0	1	0	0	1
KRAJNA	0	0	0	0	0	0
LIVNO	0	0	1	0	0	1
LIVNO-DRVAR	0	0	1	0	0	1
MITROVICA	0	2	0	125	0	127
MOSTAR	56	49	583	103	0	791
OGULIN	0	0	1	0	0	1
OSIEK	0	0	1	0	0	1
OTTRID	0	0	1	0	0	1
PEC	25	226	9304	0	13	9568
PEC-DAKOVICA	0	0	171	0	0	171
PEC-KLINA	0	0	3	0	0	3
PEC-PRISTINA	0	0	5	0	0	5
PEC-PRISTINA-DAKOVICA	1	0	0	0	0	1
PODGORICA	0	0	2	0	0	2
POLJE	0	0	651	0	0	651
PRISTINA	743	942	262	0	0	1947
PRIZREN	0	1	3	0	0	4
PRIZREN-ORAHOVAC	0	0	1	0	0	1
RAJLOVAC	0	0	600	0	0	600
ROGATICA	0	0	132	0	0	132

Continua Tabella 4

SARAJEVO	225	2252	22600	0	6	25083
SARAJEVO-MOSTAR	0	0	5	0	0	5
SARAJEVO-PLOCE	0	0	1	0	0	1
SARAJEVO-PODROMANIJA	0	0	1	0	0	1
SARAJEVO-SISAK	0	0	1	0	0	1
SARAJEVO-VOGOSCKA	0	0	1	0	0	1
SIROKJ-BRIEG-MOSTAR	0	0	1	0	0	1
SOKOLAC	0	0	1	0	0	1
STRMICA	0	0	24	0	0	24
STRMICA-OTOKA	0	0	1	0	0	1
TUZLA	0	0	3	0	0	3
TUZLA-MOSTAR	0	0	1	0	0	1
TUZLA-SAVA	0	0	4	0	0	4
USTIPRACA	0	0	1	0	0	1
VINKOVCI	0	0	1	0	0	1
VISOKO	0	0	1	0	0	1
VOGOSCKA	0	0	67	0	0	67
VUKOVAR	0	0	3	0	0	3
VUOTA	16	0	8	0	0	24
ZENICA	0	0	5	0	0	5
ZETRA	0	0	9	0	0	9
ZVORNIK	0	0	10	0	0	10
ZVORNIK-BIHAC	0	0	1	0	0	1
ZVORNIKGRAD	0	0	2	0	0	2
ZVORNIK-TUZLA	0	0	1	0	0	1
LOCALITA' NON PRECISATE	30	0	48	0	0	78
TOTALE Complessivo	3135	3567	48863	413	21	55999

La Tabella 5 presenta una descrizione dei casi. Sono stati segnalati 5 LNH (di cui 2 deceduti), 11 LH (nessun deceduto), 2 LLA (entrambi deceduti) e 17 tumori solidi (di cui 5 deceduti). Ventinove casi appartengono all'Esercito, 2 all'Aeronautica Militare e 4 ai Carabinieri.

Nella Tabella 6 sono riportati i tassi di incidenza specifici per età e per patologia.

Tabella 5. Descrizione dei casi accertati al 30/04/2001.

N°	Arma	Età diag.	Regione Nascita	Diagnosi	Data diag.	Data I missione	Follow-up (mesi)	N° di Missioni	Località delle missioni*	Permanenza Totale (gg.)	Collocazione Reparto
31721	E	22	Campania	LNH	24/02/00	13/05/99	9,5	1	Sarajevo	109	Siena
1175	E	25	Puglia	LNH	22/07/99	31/08/98	10,7	1	Sarajevo	183	Firenze
24744	E	25	Sardegna	LNH	05/11/99	12/10/96	36,7	3	Sarajevo - Dakovica (2)	277	Cagliari
2763	E	30	Veneto	LNH	27/11/96	03/07/96	4,8	1	Sarajevo	125	Castel Maggiore
39280	E	31	Campania	LNH	16/12/96	04/12/95	12,4	2	Sarajevo	101	Napoli
23732	E	22	Sardegna	LH	30/11/99	01/04/99	8,0	1	Pec	64	Caserta
19481	E	22	Puglia	LH	20/10/00	22/05/99	17,0	1	Pec	137	Cosenza
12425	E	23	Puglia	LH	02/03/99	27/01/97	25,1	1	Sarajevo	388	Pinerolo
25808	E	23	Campania	LH	27/11/00	07/06/99	17,8	1	Sarajevo	80	Siena
34327	E	24	Campania	LH	09/05/00	21/10/99	6,6	1	Pec	90	Milano
29920	E	26	Sardegna	LH	18/12/00	23/09/96	50,9	3	Sarajevo - Dakovica (2)	358	Salerno/Sassari
24859	E	28	Lazio	LH	16/09/98	09/05/96	28,2	1	Sarajevo	147	Caserta
24562	E	32	Puglia	LH	07/04/00	13/01/98	26,8	3	Sarajevo	197	Verona
38311	E	36	Lombardia	LH	01/03/98	28/04/97	10,1	1	Sarajevo	98	Roma
17563	E	39	Sicilia	LH	24/07/00	23/02/98	28,9	1	Sarajevo	157	Bruxelles
22191	CC	42	Liguria	LH	30/01/01	05/10/99	15,8	1	Sarajevo	177	Cuneo
5649	E	22	Sicilia	LLA	27/05/99	14/10/97	19,4	2	Sarajevo	223	Persano
37516	E	23	Sardegna	LLA	27/04/99	18/11/98	5,3	1	Sarajevo	102	Cagliari
13297	E	21	Campania	TM tiroide	06/10/98	27/11/97	10,3	1	Sarajevo	161	Salerno
18931	E	26	Basilicata	TM tiroide	22/03/00	03/03/99	12,6	1	Sarajevo	162	Grosseto
4584	AM	33	Lazio	TM tiroide	13/07/00	05/08/99	11,3	1	Dakovica	60	Ciampino
31984	E	29	Lazio	TM intestino	17/04/00	08/06/96	46,3	2	Sarajevo	161	Livorno/Persano
7788	CC	41	Calabria	TM intestino	09/10/00	30/12/96	45,4	5	Sarajevo (2) - Mostar (3)	419	Livorno
37392	CC	47	Piemonte	TM intestino	15/08/99	22/10/97	21,7	1	Sarajevo	201	Genova
11745	E	56	Puglia	TM intestino	20/03/00	21/10/96	40,9	1	Sarajevo	113	Livorno

Continua Tabella 5.

33360	E	26	Umbria	TM cerebrale	21/09/00	26/06/97	38,9	1	Sarajevo	55	Feltre
36398	E	43	Umbria	TM cerebrale	04/09/99	05/01/96	43,9	2	Banja Luka - Sarajevo	107	Civitavecchia
3318	E	23	Lazio	Melanoma	05/04/00	27/11/97	28,2	1	Sarajevo	118	Torino
8387	CC	29	Lombardia	Melanoma	18/05/98	09/12/96	17,2	1	Sarajevo	108	Malpensa
4046	E	38	Campania	Melanoma	06/05/00	12/03/97	37,8	1	Sarajevo	68	Padova
13357	E	23	Sicilia	TM bronchi	29/06/00	02/10/98	20,9	1	Sarajevo	180	Pordenone
31058	E	26	Lombardia	TM testicolo	13/10/99	26/08/97	25,6	1	Sarajevo	167	Pinerolo
36501	E	39	Campania	TM faringe	14/04/00	09/01/96	51,1	3	Sarajevo (2) - Pec	240	Caserta
10167	E	36	Campania	TM laringe	12/01/00	19/09/96	39,7	2	Sarajevo - Klina	313	Cremona
16436	AM	47	Campania	TM polmone	28/04/00	10/02/00	2,5	1	Sarajevo	132	Roma

E = Esercito

CC = Carabinieri

AM = Aeronautica Militare

LNH = Linfoma non Hodgkin

LH = Linfoma di Hodgkin

LLA = Leucemia Linfatica Acuta

TM = Tumore maligno

* In parentesi viene indicato il numero di missioni svolte in quella località

Tabella 6. Tassi di incidenza (per 100.000 anni/persona) e intervalli di confidenza al 95% delle patologie rilevate, per fascia di età.

Diagnosi	Fasce di età							Totale 20-59	
	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54		55-59
LH	24,47 (7,93 - 57,12)	5,27 (0,63 - 19,05)	12,98 (0,26 - 72,41)	26,88 (3,23 - 97,16)	19,15 (0,38 - 106,86)				13,13 (6,55 - 23,50)
LHN	4,89 (0,10 - 27,31)	5,27 (0,63 - 19,05)	25,95 (3,11 - 93,82)						5,97 (1,93 - 13,93)
LLA	9,79 (1,17 - 35,39)								2,39 (0,29 - 8,63)
Tumori solidi	14,68 (2,99 - 42,93)	13,17 (4,27 - 30,75)	12,98 (0,26 - 72,41)	40,32 (8,20 - 117,86)	38,30 (4,6 - 138,46)	71,94 (8,63 - 260,05)		157,51 (3,15 - 878,89)	20,29 (11,82 - 32,49)
Totale	53,84 (26,87 - 96,38)	23,71 (10,83 - 45,03)	51,91 (14,01 - 133,01)	67,19 (21,77 - 156,83)	57,45 (11,68 - 167,95)	71,94 (8,63 - 260,05)		157,51 (3,15 - 878,89)	41,78 (29,09 - 58,10)

La Tabella 7 riporta, mediante il calcolo dei SIR, il confronto con i dati dei Registri Tumori.

Tabella 7. SIR per tipo di patologia.

Patologia	Casi Osservati	Casi Attesi	p*	SIR	I.C. 95%
LH	11	3,69	0,0015	2,98	1,49 - 5,34
LNH	5	6,30	0,3988	0,79	0,26 - 1,85
LLA	2	0,82	0,1984	2,42	0,29 - 8,77
Altri Ematologici	0	2,15	0,1165	-	-
Tumori solidi	17	55,02	< 0,001	0,31	0,18 - 0,49
<i>Tutte le neoplasie</i>	35	67,98	< 0,001	0,51	0,36 - 0,72

* Test di Poisson: il valore di p risulta statisticamente significativo quando ha un valore < 0,05.

La Tabella 8 riporta i valori dei SIR, calcolati ipotizzando un periodo di latenza minimo di 12 mesi per le diverse patologie, per il calcolo dei quali sono stati quindi esclusi i casi insorti prima di 12 mesi dall'inizio dell'esposizione.

Tabella 8. SIR per tipo di patologia, ipotizzando un periodo di latenza di 12 mesi.

Patologia	Casi Osservati	Casi Attesi	p*	SIR	I.C. 95%
<u>Ipotesi: 12 mesi di latenza</u>					
LH	8	2,17	0,0018	3,69	1,59 - 7,27
LNH	2	3,84	0,2625	0,52	0,06 - 1,88
LLA	1	0,50	0,3935	2,02	0,04 - 11,26
Altri Ematologici	0	1,30	0,2725	-	-
Tumori solidi	14	33,57	0,0001	0,42	0,23 - 0,70
<i>Tutte le neoplasie</i>	25	41,37	0,0043	0,60	0,39 - 0,89

* Test di Poisson: il valore di p risulta statisticamente significativo quando ha un valore < 0,05.

Dalle Tabelle 7 e 8 emerge un eccesso statisticamente significativo di LH mentre è evidenziabile un numero significativamente inferiore a quello atteso per la totalità dei tumori solidi e delle neoplasie maligne nel loro complesso. Per quanto riguarda i LH, la significatività statistica è raggiunta comunque

anche con l'utilizzo del metodo di calcolo degli intervalli di confidenza dei SIR impiegato nella Relazione preliminare (Tab.7: SIR = 2,98, IC = 1,22-4,74; Tab. 8: SIR = 3,69, IC = 1,13-6,25).

CONSIDERAZIONI SU ESPOSIZIONE ALLE RADIAZIONI E LINFOMA DI HODGKIN

ANALISI DELLA LETTERATURA

Dal punto di vista radiologico, l'uranio impoverito, come tutti gli elementi che emettono radiazioni debolmente penetranti quali, in particolare, le radiazioni alfa, ha una rilevanza sanitaria nel caso di esposizione interna, attraverso l'inalazione, l'ingestione o l'incorporazione attraverso ferite.

Per quanto riguarda l'eventuale legame causale tra la malattia di Hodgkin e l'esposizione interna, allo stato attuale delle conoscenze, è possibile richiamare le seguenti informazioni.

La recente ampia rassegna del Rapporto UNSCEAR 2000 (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation) (1), che per la sua indiscussa autorevolezza costituisce un indubbio riferimento a livello internazionale, riporta, nel capitolo relativo al linfoma di Hodgkin, tre studi per l'esposizione interna all'isotopo dello iodio ^{131}I , radioisotopo che peraltro non emette radiazione alfa, al contrario dell'uranio: i tre studi non mostrano alcuna correlazione causale significativa (2,3,4).

Altri due lavori (5,6), sono relativi a pazienti trattati con il thorotrast, una soluzione impiegata come mezzo di contrasto fino agli anni '50 e sono basati sull'osservazione di pochi casi (uno nel lavoro danese e due in quello tedesco), mentre un terzo lavoro, che riguarda l'esposizione a gas radon (^{222}Rn) in miniera, non analizza il numero di casi occorsi in relazione ai livelli di esposizione (7).

Due altri studi analoghi sono riportati dal precedente Rapporto UNSCEAR del 1994 e riguardano i lavoratori addetti alla lavorazione del minerale uranifero, che sono esposti professionalmente a polveri contenenti isotopi dell'uranio e del torio (8,9). In un contesto nel quale l'incidenza dei tumori ai polmoni e alle ossa è risultata inferiore a quella attesa, si sono registrati, nei 20 anni del periodo di osservazione, alcuni casi in eccesso di altre patologie, tra cui anche 3 casi di linfoma di Hodgkin.

Recentemente, importanti indicazioni epidemiologiche sono emerse da due studi di coorti di lavoratori di impianti di produzione e riprocessamento di combustibile nucleare (10,11). In questi studi è stata analizzata la correlazione tra esposizione esterna (cioè non per inalazione, ingestione o incorporazione) cumulativa e mortalità per cancro. In particolare nel primo, è stata considerata anche la correlazione tra esposizione esterna e morbilità. In entrambi gli studi viene riscontrata una associazione statisticamente significativa tra linfomi di Hodgkin ed esposizione esterna (fondamentalmente raggi γ), quando venga considerato un tempo di latenza di 10 anni tra esposizione e insorgenza della malattia, ma si conclude che non ci possa essere una relazione di causalità, perché ciò sarebbe in contrasto con le risultanze delle analisi sui sopravvissuti di Hiroshima e Nagasaki e di altri studi (1,12,13). Come viene

sottolineato da altri autori (14), questi studi non considerano però il ruolo dell'esposizione interna e di altri fattori di rischio (per es. il fumo o esposizione a composti chimici). E' ovvio che la ricostruzione di dati di esposizione interna e di altri confondenti è estremamente complessa, dato l'uso di registri storici di tumori. Comunque, McGeoghegan e Binks (10) si ripromettono di intraprendere una rianalisi dei dati sulla base delle informazioni ottenibili sulla esposizione interna. Questi futuri risultati potranno forse contribuire a meglio chiarire il ruolo della contaminazione interna di uranio nella eziologia dei linfomi.

Diversi altri studi hanno infine analizzato gruppi di casi (*clusters*) di insorgenza del linfoma di Hodgkin, ma non hanno trovato una spiegazione univoca e si è ipotizzata anche una associazione con alcuni tipi di virus.

CONSIDERAZIONI RADIOPROTEZIONISTICHE

Definito lo stato delle conoscenze emerse dagli studi epidemiologici, si ritiene utile richiamare alcune considerazioni a stretto profilo radioprotezionistico.

Dalle stime di rischio basate sull'analisi dei sopravvissuti di Hiroshima e Nagasaki, che a tutt'oggi costituiscono la base di dati epidemiologici fondamentale su cui la radioprotezione elabora le stime di rischio (12), non emerge una correlazione significativa tra esposizione e incidenza di linfomi, in modo particolare per gli Hodgkin, e anche per i non Hodgkin (15). Bisogna però osservare che queste stime sono relative ad una esposizione esterna, uniforme, acuta e prevalentemente di radiazione gamma, mentre lo scenario d'esposizione che si prefigura, nel caso del contingente italiano in Kosovo e in Bosnia, è profondamente diverso. Infatti si può presumere che, date le prevalenti emissioni dell'uranio impoverito (alfa e beta), in questo caso l'esposizione esterna sia di modestissima entità; la modalità principale di esposizione da considerare è quella interna, cioè prevalentemente per inalazione e/o per ingestione. E' quindi ragionevole dubitare che i coefficienti di rischio elaborati dai dati sui sopravvissuti di Hiroshima e Nagasaki possano rappresentare in modo adeguato anche uno scenario di esposizione così diverso quale quello del contingente italiano. Inoltre bisogna considerare che, particolarmente nel caso di inalazione di ossidi insolubili dell'uranio, ci si aspetta che gli organi bersaglio, quindi soggetti ad una più elevata esposizione, siano i polmoni, da cui si valuta (16) che una frazione non trascurabile dell'attività in questi depositata si concentri nei linfonodi del mediastino.

Alla luce di quanto esposto in precedenza, una correlazione causale tra la malattia di Hodgkin e l'esposizione interna, allo stato attuale delle conoscenze, non è stata dimostrata. Gli studi citati, inoltre, si riferiscono a esposizione cronica per tempi lunghi in condizioni di esposizione diverse da quelle dei militari qui considerati. D'altro canto gli stessi studi autorizzano a riflettere su una possibile relazione di causalità tra l'esposizione all'uranio e l'eccesso di alcune patologie neoplastiche. Inoltre non si deve trascurare che le conoscenze sul destino metabolico dell'uranio prefigurano la possibilità dell'insorgenza di neoplasie dei tessuti linfatici.

Tenendo in debito conto quanto affermato in precedenza, l'eccesso di casi di linfomi di Hodgkin merita quindi di essere analizzato attentamente, mediante uno studio caso-controllo all'interno della coorte, approfondendo tutte le possibili esposizioni dei soggetti in studio e seguendo nel tempo tutti i militari.

EVENTUALE ESPOSIZIONE DEI MILITARI ITALIANI ALL'URANIO IMPOVERITO

Con riferimento all'esposizione di militari nei Balcani, va ricordato che le stime disponibili nel Rapporto ANPA del 2000 (17), con ampia rassegna della letteratura tecnica di fonte militare statunitense, indicano, come scenario critico ("worst case") per l'inalazione di polveri di uranio, quello relativo all'impatto di un penetratore su superficie di mezzi blindati, arrivando ad una stima di dose efficace di 22,6 mSv. Tale dose è considerata un limite superiore ed è riferita a soggetti presenti nelle immediate vicinanze dell'obiettivo colpito dal dardo al momento dell'impatto.

Il rapporto della missione UNEP (United Nations Environmental Program) in Kosovo (18) che ha effettuato lo scorso novembre una missione in 11 siti con un team di esperti provenienti da diversi Paesi, tra cui, per l'Italia, un esperto dell'ANPA, fornisce indicazioni utili.

Il rapporto conclude che non si è registrata una contaminazione significativa delle aree sottoposte a mitragliamento con dardi a uranio impoverito, eccetto che nei punti di contaminazione dove sono stati rinvenuti i dardi stessi. Tali punti non presentano comunque rischi significativi di contaminazione dell'aria, dell'acqua o delle piante. Non è stata riscontrata alcuna contaminazione di acqua, latte, edifici o oggetti. L'UNEP valuta che l'eventuale ingestione di polveri prelevate inavvertitamente toccando un "punto di contaminazione" non presenta rischi radiologici significativi, mentre in questo caso il rischio chimico risulta un po' superiore agli standard sanitari applicabili. I risultati della campagna di misure dell'UNEP sono in sostanziale accordo con quelli della campagna di misure effettuate dal CISAM (Centro Interforze Studi ed Applicazioni Militari).

Non si hanno invece informazioni in merito alla possibile contaminazione da uranio impoverito per quanto riguarda la Bosnia, in particolare l'area di Sarajevo, per cui si ritiene di grande utilità l'estensione delle attività della missione tecnico-scientifica dell'UNEP a quest'area.

AGGIORNAMENTO SULLE ATTIVITA' IN CORSO

Per la valutazione dell'eventuale esposizione si è definito, insieme agli esperti di laboratorio di ENEA e ANPA, un protocollo di analisi che comprende l'esame delle urine, attraverso misure di spettrometria di massa, e di "Whole Body Counter" (WBC) sia alle basse che alle alte energie, da applicare ad un campione di militari operanti in Kosovo e Bosnia. La definizione di tale campione, tra personale alla prima esperienza ed esperienza multipla, personale addetto a mansioni potenzialmente esponenti e non, ha richiesto un confronto con le effettive disponibilità di cui poteva disporre l'Amministrazione della Difesa nei tempi brevi.

Si è deciso pertanto di:

* eseguire il programma di indagini completo su un campione di 25 militari con precedenti esperienze in Kosovo o in Bosnia (5 addetti a mansioni di ufficio; 10 appartenenti al reparto di Difesa Nucleare, Biologica e Chimica (NBC); 10 addetti alla conduzione di macchine per il movimento terra);

* effettuare in periodo successivo le indagini per il campione di 75 militari alla prima esperienza, programmandole tra soggetti selezionati nella maniera seguente: 25 addetti a mansioni potenzialmente non esponenti, 50 addetti a mansioni potenzialmente esponenti; sottoporre i soggetti appartenenti al campione stesso ad indagini radiometriche sia prima della partenza per il Kosovo o la Bosnia che dopo il rientro. Considerati i tempi, da ritenere strettissimi, prima della partenza del contingente in avvicinamento, si ritenne accettabile richiedere l'esecuzione delle sole analisi delle urine per i soggetti all'inizio della missione, riservando agli stessi soggetti alla fine della missione l'applicazione dell'intero protocollo (WBC + esame delle urine).

Tra la seconda metà di febbraio e l'inizio di marzo 2001 l'ENEA eseguiva il protocollo completo di analisi (due esami WBC ed analisi delle urine) su un campione di 19 volontari di sesso maschile, di età compresa fra 20 e 40 anni, residenti in area laziale e mai coinvolti in rischi da uranio impoverito o da altri contaminanti radioattivi, né per motivi professionali né per altri motivi; su un campione composto da 9 individui di sesso femminile con le medesime caratteristiche veniva eseguita nello stesso periodo la sola analisi delle urine per la ricerca dell'uranio (in breve: *gruppo controllo ENEA*).

Il metodo adottato per le analisi delle urine è stato sottoposto ad una verifica di affidabilità nell'ambito di una iniziativa internazionale (PROCORAD) i cui risultati saranno resi noti a metà giugno 2001; nel frattempo il metodo basato sulla spettrometria di massa è stato confrontato con il metodo radiometrico più tradizionale (e molto più complesso) certificato in ambito internazionale negli anni passati: i risultati sono disponibili da metà aprile 2001 e, secondo i laboratori ENEA, mostrano completa concordanza.

Tra il 15 ed il 25 marzo 2001 venivano eseguiti sia gli esami WBC a bassa ed alta energia che le analisi delle urine sul campione di 25 militari che avevano partecipato ad interventi multipli in aree a rischio nella zona Balcanica.

Tra il 25 marzo e la prima settimana di aprile venivano eseguite le analisi delle urine di 75 militari in partenza per il loro primo intervento in area balcanica.

E' previsto che quest'ultimo campione di militari fornisca il secondo campione di urina nell'ultima decade di giugno dopo circa tre mesi e mezzo di missione in area balcanica e che venga sottoposto ad esame WBC (a bassa ed alta energia) al loro rientro, previsto per le due settimane centrali del mese di luglio.

E' infine previsto che il rapporto completo di tutte le analisi sia pronto entro il mese di settembre 2001.

RISULTATI PRELIMINARI

I dati numerici medi del contenuto di uranio (elemento) nei campioni di urina (in ng/l) espressi come media aritmetica e deviazione standard aritmetica, sono:

gruppo di controllo ENEA: 10,3 ng/l con deviazione standard pari a 6,2 ng/l

gruppo di militari al ritorno da missioni multiple: 8,4 ng/l con deviazione standard pari a 5,6 ng/l

militari in partenza per la loro prima missione: 15,9 ng/l con deviazione standard pari a 12,7 ng/l

– Per quanto riguarda i contingenti di militari partiti per la loro prima missione in area balcanica, si tratta evidentemente di individui che mai prima erano stati in aree a rischio, pertanto i dati costituiscono un “bianco” (valori di riferimento) da utilizzare come confronto per i dati che si avranno al loro ritorno.

– Confrontando le risultanze delle analisi delle urine e del WBC tra il gruppo dei *25 militari a missione multipla* e il *gruppo di controllo ENEA*, non si evidenzia alcuna differenza significativa. Inoltre, all'interno del gruppo dei *25 militari a missione multipla* non si osserva alcun valore anomalo;

– La ricerca di valori anomali, eseguita solo parzialmente in quanto il set di dati è incompleto, non evidenzia dati discordanti dall'insieme complessivo.

I dati WBC sia per il *gruppo di controllo ENEA* che per il *gruppo di militari al ritorno da missioni multiple* corrispondono tutti ad un valore di conteggio di persona non contaminata.

Sono stati dunque eseguiti, al 18/5/2001, da ENEA a fronte del mandato ANPA per conto della “Commissione”:

- 25 esami WBC a bassa energia
- 25 esami WBC ad alta energia
- 100 analisi ICPMS (Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry) di campioni di urina

Restano ancora da eseguire:

- 75 esami WBC a bassa energia
- 75 esami WBC ad alta energia
- 75 analisi ICPMS di campioni di urina

Va ricordato che anche lo screening sulle sole urine di un gruppo di militari tedeschi impegnati in Kosovo, effettuato utilizzando l'ICPMS, non ha evidenziato una esposizione a uranio impoverito (19).

Dalle informazioni ad oggi disponibili non vi sono, quindi, elementi che possano far ritenere che vi sia stata un'esposizione significativa ai composti dell'uranio. Le risultanze delle analisi delle urine e del WBC dei 75 militari effettuate a fine mandato permetteranno la valutazione della situazione presentata dal campione in oggetto.

CONCLUSIONI

- 1) Per le neoplasie maligne (ematologiche e non) considerate globalmente emerge un numero di casi inferiore a quello atteso. Tale risultato può essere dovuto in parte alla selezione per idoneità fisica alla quale sono sottoposti i militari ed in parte al fatto che gli attesi sono stati calcolati in base a Registri Tumori che provengono soprattutto dal nord, dove l'incidenza dei tumori nel complesso è più elevata rispetto al sud (da dove proviene la maggior parte dei militari impegnati in Bosnia e/o Kosovo).
- 2) Esiste un eccesso, statisticamente significativo, di casi di Linfoma di Hodgkin.

Si ritiene necessaria una conferma dei risultati finora ottenuti, e pertanto si suggerisce:

- a. Di svolgere uno studio caso-controllo all'interno della coorte considerando, oltre all'uranio, altri possibili fattori di rischio.
- b. Di seguire nel tempo la coorte dei soggetti impegnati in Bosnia e/o Kosovo, per monitorare l'incidenza di neoplasie maligne e seguire l'evoluzione del quadro epidemiologico finora emerso.
- c. Di proporre agli altri Paesi della Nato che sono stati impegnati in Bosnia e/o Kosovo, anche in relazione agli studi già avviati, di individuare metodologie uniformi per valutare l'incidenza di neoplasie maligne nei militari dei rispettivi Paesi. Ciò al fine di un confronto e di una valutazione globale dei diversi studi.
- d. Di proporre nelle opportune sedi internazionali - ad esempio, in sede UNEP - di estendere le indagini sull'eventuale diffusione nell'ambiente di uranio impoverito anche alla Bosnia e, in particolare, all'area di Sarajevo.

NOTE

Le differenze riscontrabili sulle tabelle, rispetto alla Relazione precedente, sono dovute ad una revisione e aggiornamento dei dati.

Le tabelle con il numero delle missioni, la durata delle stesse (anche con confronto tra casi e non casi) ed i SIR specifici per area di missione (Bosnia o Kosovo) non sono state prodotte, in questa seconda relazione, in quanto le informazioni sulle date delle missioni sono attualmente in aggiornamento.

COLLABORAZIONI E RINGRAZIAMENTI

Analisi dei dati: Maria Elena Tosti, Luigina Ferrigno - ISS

Ha collaborato all'analisi dei dati: Rodolfo Cotichini - ISS

Cristina Nuccetelli, ISS, ha collaborato alla revisione della letteratura ed alla discussione sui possibili effetti dell'uranio impoverito sulla salute dell'uomo.

Raccolta dati: Direzione Generale della Sanità Militare e il dipendente Gruppo Operativo Interforze (presso Centro Studi e Ricerche di Sanità e Veterinaria dell'Esercito).

Analisi sul campione di militari e sul "controllo ENEA": Giuseppe Tarroni, Maria Letizia Cozzella, Carlo Cremisini, Paolo Battisti, Massimo Calamosca, Carlo Maria Castellani, Andrea Luciani e i loro collaboratori - ENEA.

Si ringraziano i Registri Tumori e l'AIRT (Associazione Italiana dei Registri Tumori) per aver dato piena disponibilità all'utilizzo dei loro dati.

Si ringraziano per le utili discussioni: Francesco Forastiere (Agenzia di Sanità Pubblica - Regione Lazio), Roberto Zanetti (AIRT), Lucio Bertoli-Barsotti (Università degli Studi di Torino), Riccardo Capocaccia, Pietro Comba, Francesco Rosmini, Antonia Stazi, Giuseppe Traversa (ISS).

Si ringraziano inoltre gli esperti dell'ANPA: Enrico Sgrilli, Maria Belli, Luciano Bologna, Giuseppe De Luca, Ferdinando Lavorante.

BIBLIOGRAFIA

- 1) UNSCEAR. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and Effects of Ionising Radiation. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. New York, United Nations (2000).
- 2) Holm L-E, P. Hall, K. Wiklund et al. Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *J. Natl. Cancer Inst.* 83:1072-1077 (1991).
- 3) Holm L-E, K. E. Wiklund, G.E. Lundell et al. Cancer risk in population examined with diagnostic doses of ^{131}I . *J. Natl. Cancer Inst.* 81: 302-306 (1989).
- 4) Ron E., M.M. Doody, D.V. Becker et al. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. *J. Am. Med. Assoc.* 280: 347-355 (1998).
- 5) Andersson, M., B. Carstensen, H.H. Storm. Mortality and cancer incidence after cerebral arteriography with or without Thorotrast. *Radiat. Res.* 142: 305-320 (1995).
- 6) Van Kaick G.A., A. Dalheimer, S. Hornik et al. The German Thorotrast study: recent results and assessment of risk. *Radiat. Res.* 152: S64-S71 (1999).
- 7) Darby S.C., E. Whitley, G.R. Howe et al. Radon and cancers other than lung cancers in underground miners: a collaborative analysis of 11 studies. *J. Natl. Cancer Inst.* 87: 378-384 (1995).
- 8) Archer V.E., J.K. Wagoner and F.E. Lundin. Cancer mortality among uranium mill workers. *J. Occup. Med.* 15: 11-14 (1973).
- 9) Waxweiler R.J., V.E. Archer, R.J. Roscoe et al. Mortality patterns among a retrospective cohort of uranium mill workers. p. 428 - 435 in: *Epidemiology Applied to Health Physics*. CONF - 830101 (1983).
- 10) McGeoghegan G. and K. Binks. The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Springfield uranium production facility, 1946-95. *J. Radiol. Prot.* 20: 111-137 (2000).
- 11) Gilbert E.S. et al. Mortality of workers at the Hanford site:1945-1986. *Health Phys.* 64(6): 577-590; (1993).
- 12) International Commission on Radiological Protection. Recommendation of the International Commission on Radiological Protection ICRP Publication 60. *Ann. ICRP* 21; 1-201; (1991).
- 13) National Research Council (1990) Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations. Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR V, Washington DC, National Academic Press.

- 14) Cardis E and Richardson D. Health effects of radiation exposure at uranium processing facilities. *J Radiol. Prot.* 20, 95-97, (2000).
- 15) Preston et al. Cancer incidence of atomic Bomb Survivors. Part III: leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat. Res.* 137, 568-597, (1994).
- 16) National Research Council (1988) Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations. Health Risks of Radon and other Internally Deposited Alpha-emitters: BEIR IV, Washington DC, National Academic Press.
- 17) ANPA, Utilizzo di armamenti ad uranio impoverito nel conflitto dei Balcani (Serbia-Kosovo). Rischi di radioprotezione. Stime preliminari. Rapporto tecnico, Roma febbraio 2000.
- 18) UNEP, Depleted Uranium in Kosovo. Post-conflict environmental assessment. Technical Report. Geneva, March 2001.
- 19) Roth P., E. Werner, H.G. Paretzke. Untersuchungen zur Uraniamscheidung im Urin. Überprüfung von Schutzmaßnahmen beim Deutschen Heereskontingent KFOR. Forschungsbericht im Auftrag des Bundesministeriums der Verteidigung. GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Institut für Strahlenschutz Neuherberg. GSF-Bericht 3/01.

Elenco dei Registri Tumori, operanti in Italia, i cui dati sono stati utilizzati per il confronto

Registro	Periodo di osservazione
Registro Tumori di Torino	1993-1997
Registro Tumori del Veneto (PD)	1993-1996
Registro Tumori di Genova	1993-1996
Registro Tumori della Romagna (FO-RA)	1993-1997
Registro Tumori di Parma	1993-1997
Registro Tumori di Modena	1993-1997
Registro Tumori della Provincia di Ferrara	1993-1997
Registro Tumori della Provincia di Firenze	1993-1997
Registro Tumori della Provincia di Macerata	1993-1996
Registro Tumori di Napoli	1996-1997
Registro Tumori di Sassari	1993-1996
Registro Tumori della Provincia di Ragusa	1993-1996