

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

11 giugno 2002

# RELAZIONE FINALE DELLA COMMISSIONE ISTITUITA DAL MINISTRO DELLA DIFESA SULL'INCIDENZA DI NEOPLASIE MALIGNI TRAI 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 relazione finale sul lavoro svolto.

In questa terza ed ultima relazione, l'incidenza dei casi di neoplasie maligne con diagnosi confermata viene aggiornata con i casi segnalati entro il 31 dicembre 2001 e confrontata con i dati di 12 Registri Tumori Italiani (Appendice 1). In una ulteriore analisi, i cui risultati sono presentati in quest'ultimo rapporto, viene effettuato anche il confronto tra i Linfomi di Hodgkin diagnosticati, rispettivamente, nella popolazione in esame e nella totalità dei Carabinieri in servizio durante il periodo 1996-2000 e mai impegnati in missioni all'estero.

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

Vengono infine riportati i risultati delle analisi eseguite su un campione di militari per verificare l'eventuale contaminazione da uranio impoverito.

## ASPETTI EPIDEMIOLOGICI

### POPOLAZIONE STUDIATA, FONTI DEI DATI E METODI

La popolazione sulla quale è stata calcolata l'incidenza di neoplasie è costituita dai militari e da civili dipendenti del Ministero della Difesa (Min. Dif.) che dal dicembre 1995 hanno compiuto almeno una missione in Bosnia e/o Kosovo. L'elenco di tali soggetti è stato fornito dagli Stati Maggiori dell'Esercito, dell'Aeronautica e della Marina e dal Comando Generale dell'Arma dei Carabinieri, alla Direzione Generale della Sanità Militare che lo ha trasmesso all'Istituto Superiore di Sanità. Le date di fine osservazione sono state, in relazione alla disponibilità di dati aggiornati per ognuna delle armi: 06/11/2001 per l'Esercito, 31/08/2001 per l'Aeronautica, 08/08/2001 per la Marina e 31/07/2001 per i Carabinieri.

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 date delle missioni.

I casi, che provengono in parte da segnalazioni spontanee, sono tutti quelli che, comunicati dal Ministero della Difesa entro il 31 dicembre 2001, hanno una data di diagnosi di neoplasia maligna antecedente la data di fine osservazione. 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. Per tutti i dodici pazienti affetti da Linfoma di Hodgkin, la diagnosi è stata confermata istologicamente dal Prof. Stefano Pileri, dell'Istituto Seragnoli, dell'Università di Bologna. Lo stesso materiale istologico è attualmente oggetto di studio da parte del Prof. Giuseppe Torelli, docente di Ematologia all'Università di Modena e Reggio Emilia, per dimostrare con tecniche di biologia molecolare la presenza o meno di sequenze di tipo virale o di altre sequenze note per essere target di carcinogeni esogeni.

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, pari quindi al numero totale degli anni-persona (dalla data della prima missione alla data di fine osservazione 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), i tumori solidi e per tutte le neoplasie (totale complessivo). Per ciascun tasso sono stati stimati gli intervalli di confidenza al 95% (IC 95%), vale a dire l'intervallo 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, che raccolgono dati di incidenza in base a diagnosi confermate. Sono stati utilizzati i 12 Registri di cui sono disponibili i dati aggiornati (vedi Appendice 1), relativi a periodi compresi tra il 1993 ed il 1997.

Un ulteriore confronto è stato effettuato con i 182.656 Carabinieri in servizio durante il periodo 1996-2000 e mai impegnati in missioni all'estero. Il confronto è stato fatto considerando i 14 Linfomi di Hodgkin segnalati tra i Carabinieri, anche se effettivamente è stato possibile procedere ad una conferma diagnostica solamente in 5 dei 14 casi segnalati.

Come indicatore per il confronto è stato utilizzato il rapporto tra i casi di tumore "osservati"<sup>1</sup> nella popolazione dei militari che si sono recati in Bosnia e/o Kosovo e quelli "attesi"<sup>2</sup>, in quella stessa popolazione, facendo riferimento una volta ai tassi dei Registri Tumori italiani ed una volta a quelli dei Carabinieri mai impegnati in missioni all'estero: 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

---

<sup>1</sup> Con il termine "osservati" d'ora in poi ci riferiremo a tutti i casi segnalati, sia spontaneamente sia dal Ministero della Difesa, e utilizzati nell'analisi.

osservati ed attesi tale rapporto è uguale a uno, mentre un valore maggiore di uno sta ad indicare un numero di casi osservati maggiore di quello atteso e viceversa per un valore minore di uno. Anche per i SIR sono stati calcolati gli intervalli di confidenza. Quando il limite inferiore dell'intervallo di confidenza è superiore ad uno, l'eccesso dei casi è statisticamente significativo.

Per rendere la popolazione in studio più omogenea e 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 99,2% dell'intero gruppo dei militari italiani andati in missione in Bosnia e/o Kosovo (non si sono, comunque, registrati casi nelle fasce di età escluse). Poiché le fasce di età escluse hanno una bassa numerosità, anche il numero di casi attesi in queste fasce è zero, come quello dei casi osservati e, di conseguenza, il calcolo dei SIR non viene influenzato in nessun modo da questa scelta.

Il calcolo dei SIR è stato fatto sia considerando l'intero periodo di osservazione, sia tenendo conto di un 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 base a quest'ultima ipotesi, sono stati quindi esclusi dall'elaborazione tutti quei soggetti che avevano un periodo di osservazione inferiore a 12 mesi (sia dal numeratore, cioè i casi, sia dal denominatore) e, per ogni soggetto, sono stati tolti i primi 12 mesi di osservazione (in quel periodo, in base all'ipotesi formulata, non sarebbero stati a rischio di sviluppare la patologia a causa dell'esposizione in studio).

---

<sup>2</sup> Per casi "attesi" si intende il numero di casi che avremmo osservato nella nostra popolazione se questa avesse avuto gli stessi tassi di incidenza della popolazione di confronto. Questo valore si ottiene moltiplicando i tassi di incidenza, specifici per età, della popolazione di riferimento (Registri Tumori), per la numerosità delle diverse fasce di età della nostra popolazione.

## RISULTATI

Le Tabelle 1 e 2 descrivono la popolazione studiata per età e area geografica di nascita. Complessivamente sono stati analizzati 43.058 militari, di cui 42.697 nelle fasce di età 20-59; il tempo totale di osservazione, in queste fasce, è stato di 115.037 anni-persona. La maggior parte della popolazione proveniva dall'Esercito (82,6%) e dal Sud Italia (65,6%).

Tabella 1. Distribuzione della popolazione in studio per fasce di età e Forza Armata di appartenenza.

Età	FORZA			ARMATA		Totale	
	Aeronautica	Carabinieri	Esercito	Marina	Civili Min. Dif.	N°	%
18-19	-	-	301	-	-	301	0,7
20-24	106	198	14874	431	-	15609	36,3
25-29	390	839	11865	440	-	13534	31,4
30-34	725	704	2589	193	2	4213	9,8
35-39	574	997	2418	80	12	4081	9,5
40-44	317	663	1774	37	16	2807	6,5
45-49	292	171	994	19	19	1495	3,5
50-54	118	53	532	11	9	723	1,7
55-59	20	16	191	2	6	235	0,5
60-64	2	4	48	4	2	60	0,1
<b>Totale</b>	2544	3645	35586	1217	66	43058	100,0
<b>%</b>	5,9	8,5	82,6	2,8	0,2		100,0

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

Area di nascita	FORZA			ARMATA		Totale	
	Aeronautica	Carabinieri	Esercito	Marina	Civili Min. Dif.	N°	%
Nord	225	799	4831	63	6	5924	13,8
Centro	588	669	5183	77	12	6529	15,2
Sud Isole	1227	1765	24159	1032	45	28228	65,6
Esteri	93	150	1363	45	2	1653	3,8
Non nota	411	262	50		1	724	1,7
<b>Totale</b>	2544	3645	35586	1217	66	43058	100,0

Come riportato in Tabella 3, circa il 55% 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 prima missione.

Anno I Missione	FORZA ARMATA					Totale	
	Aeronautica	Carabinieri	Esercito	Marina	Civili Min. Dif.	N°	%
	1995	4	49	251	3	-	307
1996	23	394	5787	9	2	6215	14,4
1997	38	221	4363	127	2	4751	11,0
1998	56	449	4286	278	9	5078	11,8
1999	562	1117	9234	506	30	11449	26,6
2000	1600	1165	8958	212	20	11955	27,8
2001	261	250	2707	82	3	3303	7,7
Totale	2544	3645	35586	1217	66	43058	100,0

Nella Tabella 4 è riportata la distribuzione delle missioni per regione di destinazione.

Tabella 4. Distribuzione delle missioni, per Forza Armata e regione di destinazione.

Luogo Missioni	FORZA ARMATA					Totale	
	Aeronautica	Carabinieri	Esercito	Marina	Civili Min. Dif.	N°	%
	Bosnia	309	3685	26462	497	32	30985
Kosovo	2748	1557	27493	1739	54	33591	52,0
Totale	3057	5242	53955	2236	86	64576	100,0

La Tabella 5 presenta la descrizione dei casi accertati al 31 dicembre 2001, che comprendono: 12 LH, 8 LNH, 2 LLA e 22 tumori solidi. Della totalità dei casi, 37 appartengono all'Esercito, 2 all'Aeronautica Militare, 1 alla Marina 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 31/12/2001.

ID	FA	Zona	Data 1 <sup>a</sup> Nascita	Data Diagnosi	Età Diagnosi	Diagnosi	Follow up (mesi)	N° Missioni	Permanenza Totale (giorni)	Località Missioni*	Collocazione Reparto
7462	E	Sud	15/02/00	02/02/01	22	LH	11,8	1	129	DAKOVICA	L'AQUILA
19481	E	Sud	22/05/99	20/10/00	22	LH	17,2	1	137	PEC	COSENZA
23732	E	Sud	01/04/99	30/11/99	22	LH	8,1	1	64	PEC	CASERTA
12425	E	Sud	27/01/97	02/03/99	23	LH	25,5	2	672	SARAJEVO	PINEROLO
25808	E	Sud	07/06/99	27/11/00	23	LH	18,0	1	80	SARAJEVO	SIENA
34327	E	Sud	21/10/99	09/05/00	24	LH	6,7	1	90	BANJA LUKA	MILANO
29920	E	Sud	23/09/96	18/12/00	26	LH	51,6	3	1074	SARAJEVO - DAKOVICA (2)	SALERNO
24859	E	Centro	09/05/96	03/09/98	28	LH	28,2	1	147	SARAJEVO	CASERTA
24562	E	Sud	13/01/98	07/04/00	32	LH	27,2	3	591	SARAJEVO	VERONA
38311	E	Nord	28/04/97	01/03/98	36	LH	10,2	1	98	SARAJEVO	ROMA
6829	E	Sud	02/08/99	08/02/01	39	LH	18,5	1	59	SARAJEVO	VITERBO
17563	E	Sud	01/02/98	24/07/00	39	LH	30,1	2	676	SARAJEVO	BRUXELLES
31721	E	Sud	13/05/99	24/02/00	22	LNH	9,6	1	109	SARAJEVO	SIENA
1175	E	Sud	31/08/98	22/07/99	25	LNH	10,8	1	183	SARAJEVO	LIVORNO
24744	E	Sud	12/10/96	05/11/99	25	LNH	37,3	3	831	SARAJEVO - DAKOVICA (2)	CAGLIARI
37959	E	Centro	03/02/98	20/04/01	28	LNH	39,1	3	1299	MOSTAR (2) - DAKOVICA	L'AQUILA
2763	E	Nord	03/07/96	27/11/96	30	LNH	4,9	1	125	SARAJEVO	CASTEL MAGGIORE
42177	E	Sud	04/12/95	16/12/96	31	LNH	12,6	2	202	SARAJEVO	BAGNOLI IRPINO
34105	E	Sud	13/01/96	16/07/98	35	LNH	30,5	4	1624	SARAJEVO (3) - KOSOVO	SALERNO
22191	C	Nord	05/10/99	30/01/01	42	LNH	16,1	1	177	SARAJEVO	CUNEO
5649	E	Sud	14/10/97	27/05/99	22	LLA	19,7	2	446	SARAJEVO	SALERNO
37516	E	Sud	18/11/98	27/04/99	23	LLA	5,3	1	102	SARAJEVO	CAGLIARI
3318	E	Centro	27/11/97	05/04/00	23	Melanoma	28,7	1	118	SARAJEVO	TORINO
8387	C	Nord	09/12/96	18/05/98	29	Melanoma	17,5	1	108	SARAJEVO	MILANO
4046	E	Sud	12/03/97	06/05/00	38	Melanoma	38,4	1	49	SARAJEVO	PADOVA
13357	E	Sud	02/10/98	29/06/00	23	TM bronchi	21,2	2	534	BANJA LUKA - SARAJEVO	PORDENONE
33360	E	Centro	21/05/97	21/09/00	26	TM cerebrale	40,6	1	91	SARAJEVO	FELTRE

Tabella 5 (continua)

ID	FA	Zona	Data 1 <sup>a</sup> Nascita	Data Missione	Età Diagnosi	Diagnosi	Follow up (mesi)	N° Missioni	Permanenza Totale (giorni)	Località Missioni*	Collocazione Reparto
36398	E	Centro	05/01/96	19/04/00	44	TM cerebrale	52,2	2	214	SARAJEVO - BANJA - LUKA	CIVITAVECCHIA
36501	E	Sud	09/01/96	14/04/00	39	TM faringe	51,9	3	720	SARAJEVO (2) - PEC	CASERTA
31984	E	Centro	08/06/96	17/04/00	29	TM intestino	47,0	2	322	SARAJEVO	LIVORNO
7788	C	Sud	30/12/96	09/10/00	41	TM intestino	46,0	5	1995	SARAJEVO (2) - MOSTAR (3)	LIVORNO
37392	C	Nord	23/10/97	15/08/99	47	TM intestino	22,0	1	200	SARAJEVO	GENOVA
11745	E	Sud	21/10/96	20/03/00	56	TM intestino	41,5	1	113	SARAJEVO	LIVORNO
10167	E	Sud	24/07/96	17/12/99	35	TM laringe	41,4	3	1668	SARAJEVO (2) - KLINA	BRESCIA
16436	A	Sud	10/02/00	28/04/00	47	TM polmone	2,6	1	132	SARAJEVO	ROMA
43352	M	Sud	18/09/97	02/07/98	43	TM renale	9,6	1	29	SARAJEVO	NAPOLI
10409	E	Sud	23/09/99	15/11/00	29	TM stomaco	14,0	1	90	SARAJEVO	SASSARI
29494	E	Sud	17/06/96	23/09/98	24	TM testicolo	27,6	2	440	SARAJEVO	LIVORNO
31058	E	Nord	26/08/97	13/10/99	26	TM testicolo	25,9	1	167	SARAJEVO	PINEROLO
27425	E	Sud	24/06/99	18/01/01	28	TM testicolo	19,1	2	362	PEC	SALERNO
34588	E	Sud	29/04/99	10/02/00	35	TM testicolo	9,6	1	293	SARAJEVO	UDINE
13297	E	Sud	27/11/97	06/10/98	21	TM tiroide	10,4	1	161	SARAJEVO	SALERNO
18931	E	Sud	03/03/99	21/03/00	26	TM tiroide	12,8	1	162	SARAJEVO	GROSSETO
4584	A	Centro	05/08/99	13/07/00	33	TM tiroide	11,4	1	60	DAKOVICA	Ciampino

E = Esercito

C = Carabinieri

A = Aeronautica Militare

M = Marina 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	18,87 (6,92 - 41,08)	4,20 (0,5 - 15,17)	8,95 (0,18 - 49,96)	28,76 (5,85 - 84,07)					10,43 (5,39 - 18,23)
LNH	3,15 (0,06 - 17,55)	6,30 (1,28 - 18,41)	17,91 (2,15 - 64,74)	9,59 (0,19 - 53,49)	13,85 (0,28 - 77,28)				6,95 (3 - 13,71)
LLA	6,29 (0,75 - 22,74)								1,74 (0,21 - 6,28)
Tumori solidi	12,58 (3,4 - 32,24)	14,69 (5,9 - 30,28)	8,95 (0,18 - 49,96)	38,34 (10,35 - 98,26)	41,55 (8,45 - 121,47)	51,54 (6,18 - 186,32)		124,78 (2,5 - 696,3)	19,12 (11,98 - 28,96)
Totale	40,89 (21,77 - 69,95)	25,18 (13,01 - 44,01)	35,82 (9,67 - 91,78)	76,69 (33,07 - 151,17)	55,40 (14,96 - 141,96)	51,54 (6,18 - 186,32)		124,78 (2,5 - 696,3)	38,25 (27,79 - 51,35)

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

Tabella 7. Confronto tra i casi osservati nei militari inviati in Bosnia e/o Kosovo e i casi attesi (SIR) sulla base dell'incidenza dei Registri Tumori italiani, senza considerare un periodo di latenza.

Patologia	Casi Osservati	Casi Attesi	p*	SIR	I.C. 95%
LH	12	5,08	0,006	2,36	1,22 - 4,13
LNH	8	8,53	0,519	0,94	0,40 - 1,85
LLA	2	1,12	0,308	1,78	0,21 - 6,44
Altri tumori Ematologici	0	2,93	0,053	-	-
Tumori solidi	22	74,28	<0,001	0,30	0,19 - 0,45
<i>Tutte le neoplasie</i>	44	91,94	<0,001	0,48	0,35 - 0,64

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

Di tutti i soggetti, 1672 (3,9%) erano stati in missione per un periodo non superiore a 30 giorni. Escludendo questi militari dal calcolo dei SIR, quello relativo al Linfoma di Hodgkin diventa 2,44 (1,26 - 4,26).

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

Tabella 8. Confronto tra i casi osservati nei militari inviati in Bosnia e/o Kosovo e i casi attesi (SIR) sulla base dell'incidenza dei Registri Tumori italiani, nell'ipotesi di un periodo di latenza di 12 mesi.

Patologia	Casi Osservati	Casi Attesi	p*	SIR	I.C. 95%
LH	8	3,26	0,019	2,45	1,06 - 4,84
LNH	5	5,61	0,510	0,89	0,29 - 2,08
LLA	1	0,73	0,518	1,37	0,03 - 7,65
Altri tumori Ematologici	0	1,91	0,148	-	-
Tumori solidi	17	48,77	<0,001	0,35	0,20 - 0,56
<i>Tutte le neoplasie</i>	31	60,27	<0,001	0,51	0,35 - 0,73

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

Dalle Tabelle 7 e 8 i dati più rilevanti che emergono sono: un eccesso statisticamente significativo di LH ed un numero significativamente inferiore a quello atteso per la totalità dei tumori solidi e delle neoplasie maligne nel loro complesso.

L'eccesso di LLA, invece, non è statisticamente significativo e può essere dovuto al caso.

La Tabella 9 riporta i valori dei SIR per il Linfoma di Hodgkin, calcolati utilizzando una coorte dell'Arma dei Carabinieri come popolazione di riferimento. La distribuzione per area geografica di nascita dei Carabinieri è simile a quella dei militari impegnati in Bosnia e/o Kosovo (Appendice 2). Il calcolo è stato eseguito con e senza ipotesi sul periodo di latenza minimo di 12 mesi.

Tabella 9. Confronto tra i casi di LH osservati nei militari inviati in Bosnia e/o Kosovo e i casi attesi sulla base dell'incidenza nei Carabinieri mai impegnati in missioni all'estero (SIR), con e senza ipotesi sulla latenza.

Patologia	Casi Osservati	Casi Attesi	p*	SIR	I.C. 95%
Senza ipotesi sulla latenza	12	2,91	<0,001	4,12	2,13 – 7,20
Ipotesi: 12 mesi di latenza	8	2,03	0,001	3,94	1,70 – 7,76

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

Sono stati intervistati 9 dei 12 pazienti affetti da LH. In Appendice 3 è riportata la relazione delle interviste e l'elenco con le date delle vaccinazioni eseguite. Come risulta dalle informazioni raccolte, i

pazienti hanno svolto attività diverse e, a parte l'essere stati in Bosnia e/o Kosovo, non sembrerebbero essere accomunati da altre condizioni. Due dei pazienti intervistati hanno vissuto l'esperienza in modo particolarmente stressante, assistendo ad esplosioni o venendo a contatto, nelle loro attività, con sostanze verosimilmente nocive (bonifica di ordigni esplosivi, sminamento). Gli altri sette pazienti riferiscono di non avere svolto attività particolari e di non essere entrati in contatto, almeno diretto, con sostanze da essi ritenute nocive.

Dall'elenco delle vaccinazioni effettuate non risultano differenze qualitative o quantitative rispetto ai programmi abitualmente adottati.

## 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 prevalentemente 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 a causa di ferite. Per questo motivo diversi autorevoli organismi, sia nazionali che internazionali, si sono occupati dei problemi suscitati dall'uso dell'uranio impoverito, pubblicando rapporti estesi in cui sono stati affrontati gli aspetti più rilevanti, sia dal punto di vista radiologico che tossicologico. Inoltre, l'UNEP (United Nations Environmental Program), nel novembre 2000 ha inviato in Kosovo (1) un gruppo di esperti con lo scopo di compiere un rilevamento ambientale, esteso, nell'ottobre del 2001, alla Serbia ed al Montenegro (2); da queste campagne di misure risulta, come verrà ripreso in seguito, una sostanziale assenza di contaminazione diffusa e la presenza di elevate concentrazioni di uranio impoverito solo intorno ai punti di impatto al suolo dei proiettili. Bisogna ricordare che, come nella guerra del Golfo Persico, è stato stimato che il 70-80% dei proiettili si sia conficcato nel suolo; questo, a lungo termine, potrebbe portare ad una contaminazione delle falde acquifere. Sulla base del complesso delle informazioni raccolte, le commissioni istituite, con diversi obiettivi e modalità, dall'OMS (3) e dalla Royal Society (4) sono giunte alla conclusione che, sulla base delle attuali conoscenze sui fattori di rischio radiologico e sui possibili scenari di esposizione, non sono prevedibili eccessi di tumori, sia solidi che ematologici, che possano essere rivelabili rispetto all'incidenza naturale. Entrambe le commissioni sottolineano però la carenza di conoscenze in questo settore ed auspicano lo svolgimento di studi finalizzati all'approfondimento di diversi aspetti del problema.

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) (5) 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  $^{131}\text{I}$ , radioisotopo che peraltro non emette radiazione alfa, al contrario dell'uranio: i tre studi non mostrano alcuna correlazione causale significativa (6, 7, 8).

Altri due lavori (9, 10) sono relativi a pazienti trattati con il thorotrast, una soluzione impiegata come mezzo di contrasto fino agli anni '50, e si basano 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 ( $^{222}\text{Rn}$ ) in miniera, non analizza il numero di casi occorsi in relazione ai livelli di esposizione (11).

Due studi analoghi sono riportati nel precedente Rapporto UNSCEAR, del 1994, e riguardano i lavoratori addetti alla lavorazione del minerale uranifero professionalmente esposti a polveri contenenti isotopi dell'uranio e del torio (12, 13). In un contesto nel quale l'incidenza dei tumori ai polmoni ed 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.

Importanti indicazioni epidemiologiche sono emerse da due studi di coorti di lavoratori di impianti di produzione e riprocessamento di combustibile nucleare (14, 15). 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 lavoro 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  $\gamma$ ), 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 (5, 16, 17). Come viene sottolineato da altri autori (18), questi studi non considerano però il ruolo dell'esposizione interna e di altri fattori di rischio (per es. il fumo o l'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 (14) 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.

Infine, in diversi altri studi che hanno analizzato gruppi di casi (*clusters*) di insorgenza del Linfoma di Hodgkin, non sono state dimostrate correlazioni significative tra la malattia e gli agenti presi in considerazione; sono state ipotizzate anche una associazione con agenti infettivi non identificati o l'influenza di altri fattori casuali.

## 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 (16), non emerge una correlazione significativa tra esposizione e incidenza di linfomi, in modo particolare per gli Hodgkin ed anche per i non Hodgkin (19). 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 (20) 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 ad un'esposizione cronica, per tempi lunghi, in condizioni di esposizione, quindi, diverse da quelle ipotizzate per i 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.

#### EVENTUALE CONTAMINAZIONE DEI MILITARI ITALIANI ALL'URANIO IMPOVERITO

Come già accennato nel capitolo precedente, i rapporti delle due missioni UNEP in Kosovo e in Serbia e Montenegro (1, 2), cui hanno partecipato esperti di quattordici paesi e, per l'Italia, un esperto dell'ANPA, concludono che non è stata rivelata una contaminazione significativa delle aree sottoposte a mitragliamento con dardi a uranio impoverito, eccetto che nei punti in cui 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 od oggetti. L'UNEP valuta che l'eventuale ingestione di polveri prelevate inavvertitamente toccando un punto di contaminazione non presenti rischi radiologici significativi, mentre in questo caso il rischio chimico risulta un po' superiore agli standard sanitari raccomandati a livello internazionale.

Nell'ambito delle operazioni di *peace-keeping* condotte nell'area balcanica ed in relazione alle prime ipotesi di impiego, in tale area, di proiettili anticarro con penetratori all'uranio impoverito, il Centro Interforze Studi per le Applicazioni Militari (CISAM) nell'ottobre 1999 venne incaricato di effettuare, nelle zone assegnate ai contingenti italiani, campagne di misura volte al fine di valutare le eventuali dosi di radiazione da attribuire al personale dell'A.D. impegnato nell'area, anche per indicare i

provvedimenti di intervento utili a ridurre al minimo i rischi. Le campagne di misura svolte dal CISAM (21-22) hanno consentito di stimare l'estensione delle aree interessate dalla contaminazione da uranio impoverito ed i rischi da esposizione esterna, da inalazione per risospensione e da ingestione. L'insieme delle valutazioni fisiche effettuate mediante le misure radiologiche dirette e l'analisi radiometrica dei campioni di matrici ambientali hanno portato il CISAM a considerare, per il personale operante in area balcanica, molto improbabile la possibilità di verificare la presenza di uranio impoverito nelle urine escrete e ancora più improbabile la possibilità tecnica di misurare uranio impoverito nel corpo mediante esami con *Whole Body Counter* (WBC). Tuttavia, nel dicembre 1999, il CISAM ha effettuato gli esami sopra indicati su un campione di personale (16 individui), selezionato tra quello più esposto, subito dopo il rientro dal Kosovo. Le misure effettuate su detto personale hanno dato esito negativo, risultando inferiori al limite di sensibilità delle metodiche utilizzate e statisticamente indistinguibili dai risultati degli stessi esami effettuati su altri 16 militari mai stati in area balcanica. Per completezza, va ricordato che, data la scarsa sensibilità delle metodiche utilizzate, eventuali risultati positivi si sarebbero potuti ottenere solo nel caso di contaminazioni relativamente elevate.

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

Prima di entrare nel merito delle valutazioni specifiche e dei risultati delle indagini effettuate, su incarico della Commissione, allo scopo di individuare eventuali contaminazioni da uranio impoverito, è opportuno fare una premessa di carattere generale.

Al di là delle considerazioni radioprotezionistiche per le quali, come si è detto, allo stato attuale delle conoscenze non è dimostrato un collegamento tra l'insorgenza di linfomi di Hodgkin e l'esposizione a radiazioni ionizzanti, va rilevato come a tutt'oggi non sia stato possibile appurare l'eventuale esposizione dei militari italiani a composti dell'uranio impoverito. Anche lo screening radiologico effettuato sui militari tedeschi operanti in Kosovo nel corso del 2000, in aree oggetto di mitragliamenti con dardi a uranio impoverito, ha d'altra parte dato esito negativo (23), così come le analisi effettuate nel corso del 2001 su un contingente italiano di 46 individui della PS (41 uomini e 5 donne) presso i laboratori dell'ENEA (24).

Per quanto riguarda i dodici militari affetti da LH, valgono le seguenti considerazioni:

- Nove militari sono stati impegnati in Bosnia, paese nel quale i combattimenti sono cessati nel 1995 e di cui non si hanno analisi sul campo come per il Kosovo. E' importante comunque osservare come siano già stati evidenziati livelli rilevabili di uranio impoverito in uno studio preliminare su civili in Bosnia, oltre che in Kosovo (25).

- Dei militari impiegati in Bosnia, due hanno svolto la prima missione nel 1996, due nel 1997, due nel 1998 e tre nel 1999.
- Dei tre militari impegnati in Kosovo, due risultano avere effettuato la missione a Pec, città nella quale, secondo le mappe fornite dalla NATO, non risulta essere stato impiegato armamento all'uranio impoverito.

In generale, va comunque ricordato che i militari impiegati nei Balcani consumano cibo e acqua provenienti dall'Italia, ad eccezione dell'acqua per cuocere la pasta e, per i soldati operanti a Sarajevo, il cibo locale nelle sere di libera uscita.

Ad alcuni anni dalla fine del conflitto, come avvenuto nel caso delle attività svolte in Bosnia, la possibilità che militari italiani possano essere stati esposti ad uranio impoverito comporta, necessariamente, l'assunzione di alcune ipotesi sugli scenari di contaminazione. Fra questi, di particolare rilievo potrebbero essere:

- l'inalazione, resa possibile da un qualche meccanismo di risospensione, di particolato prodotto dall'esplosione di dardi ad uranio impoverito;
- l'inalazione di particolato volatilizzato nelle esplosioni di munizionamenti e mine, con la possibile presenza di dardi ad uranio impoverito, avvenute nell'ambito di operazioni di bonifica.

Come già detto, le indagini effettuate nell'ambito delle missioni dell'UNEP hanno escluso la possibilità di esposizioni croniche; anche le analisi del particolato in aria, svolte dal CISAM in Kosovo, in zone ad elevata polverosità e scelte tra quelle in cui era accertato l'impiego di dardi ad uranio impoverito, non hanno peraltro riscontrato la presenza di contaminazione. D'altra parte, il particolato fine risultante dall'esplosione di dardi a uranio impoverito ricade al suolo, a seconda delle condizioni meteorologiche, al massimo in pochi giorni e, comunque, il clima dei Balcani è sufficientemente piovoso da rendere improbabili significativi fenomeni di risospensione del particolato. Non si può invece del tutto escludere la possibilità di esposizioni episodiche, dall'impatto radiologico comunque difficilmente valutabile.

Pur in presenza di questi argomenti, che rendono poco probabile una effettiva esposizione dei militari italiani all'uranio impoverito, e pur tenendo conto che la letteratura corrente non consente di correlare l'uranio impoverito ai linfomi di Hodgkin, la Commissione ha comunque deciso, per maggiore cautela, di far effettuare alcune indagini specifiche (analisi delle urine e WBC), ad elevatissima sensibilità, su un campione di militari.

Poiché i casi di linfoma di Hodgkin sono stati diagnosticati anche per militari che hanno svolto la loro prima missione in Bosnia nel 1999, cioè 4 anni dopo la fine dei combattimenti, si è ritenuto che l'ipotesi di esposizione a uranio impoverito potesse essere assunta, ai fini della verifica di una eventuale contaminazione interna, anche per i militari operanti nel 2001.

Il significato delle analisi effettuate è dunque quella di rivelare una eventuale esposizione a uranio impoverito, anche in assenza di elementi che possano farla ritenere possibile. Come si vedrà più avanti, anche con le metodiche più avanzate, lo screening effettuato ha dato esito negativo. Bisogna comunque sottolineare che, anche nel caso in cui fosse stata riscontrata la presenza di contaminazione da uranio impoverito, ciò non avrebbe permesso comunque una valutazione dosimetrica, ma sarebbe stato solo un indizio di avvenuta esposizione.

I modelli metabolici e dosimetrici attualmente impiegati per la descrizione del comportamento dei composti dell'uranio (26) prevedono che questi, quando inalati, vengano trasportati dal sistema polmonare, in parte al sistema gastro-intestinale, in parte a quello linfatico; la frazione trasferita dal sistema polmonare a quello gastro-intestinale dipende, nel modello di riferimento, dalla composizione chimica dei composti di uranio; sulla base di questo schema, sul quale sussiste comunque un deficit conoscitivo, l'inalazione di polveri di uranio dovrebbe, comunque, portare ad un aumento dell'uranio escreto con le urine.

Data la rapidità di escrezione della frazione di composti d'uranio trasferita al tratto gastrointestinale (pochi giorni), le indagini radiometriche sulle urine possono rivelare contaminazione da uranio impoverito solo entro pochi giorni dall'eventuale esposizione. Queste ultime considerazioni rafforzano quanto già precedentemente detto sulla scelta di effettuare la raccolta dell'urina dai militari prima del termine della loro missione.

Le misure con WBC, effettuate sia alle alte che alle basse energie, sono state ritenute utili a completare il quadro delle indagini radiometriche, ma non sono state estese agli individui malati di LH, per la delicata situazione in cui si trovano persone già sottoposte a radioterapia ed a chemioterapia.

Si riepilogano qui di seguito i risultati dell'indagine condotta presso i laboratori dell'ENEA (Allegato 1A).

## RISULTATI DELLE ANALISI RADIOMETRICHE

Lo scopo delle analisi è stato quello di verificare l'eventuale esposizione all'uranio impoverito di un campione di militari italiani impiegati in Bosnia e Kosovo, analizzando le concentrazioni di uranio nelle escrezioni urinarie e determinando eventuali livelli di contaminazione interna con misure WBC.

Per la determinazione di una eventuale presenza di uranio impoverito nelle urine, è stata impiegata la spettrometria di massa a plasma induttivamente accoppiato (ICP-MS), metodica che, per elevata sensibilità e basso limite di rivelabilità, risulta particolarmente adatta alla determinazione di elementi in ultratracce. Per ogni soggetto analizzato sono state anche effettuate due misure WBC utilizzando due sistemi indipendenti: 1) sistema per misure a bassa energia (raggi X da 10 a 100 keV), per il controllo di

contaminazione da uranio e transuranici nei polmoni; 2) sistema per misure ad alta energia (raggi gamma da 100 keV a 2 MeV), per rivelare contaminazioni da altri radionuclidi naturali ed artificiali (per esempio elementi di fissione).

Le misure WBC sono state effettuate presso l'ENEA CR Casaccia, mentre le misure di ICP-MS sono state svolte presso l'ENEA IRP Bologna. Tutti i sistemi di misura e le metodiche sono stati sottoposti ad interconfronti internazionali che ne hanno comprovato l'affidabilità.

Come campione di riferimento è stato preso un gruppo di 28 persone di età tra i 20 e i 40 anni (19 maschi e 9 femmine) mai state in aree a rischio o esposte per ragioni professionali a uranio.

Il campione di militari comprendeva: 25 militari al ritorno da missioni multiple; 75 militari in partenza per la prima missione e, tra questi, 71 militari al rientro dopo 3 mesi di missione. Il gruppo di militari è stato suddiviso in diverse categorie, in funzione del grado di potenziale esposizione; a misure avvenute, si deve rilevare, per completezza d'informazione, che la distribuzione prevista tra le diverse categorie è stata rispettata solo in parte.

I campioni di urine sono stati consegnati tra il 15 marzo e il 21 giugno 2001; le misure WBC sono state effettuate tra il 20 marzo e il 27 luglio 2001.

Per quanto riguarda i valori di concentrazione di uranio nelle urine, i risultati sono i seguenti (valori medi dei diversi gruppi):

	Media (ng/l)	Dev. st. (ng/l)
28 civili - campione di confronto:	10,3	6,2
25 militari da missioni multiple:	8,4	5,6
75 militari in partenza:	15,9	12,7
71 militari dopo 3 mesi	17,7	13,1

Per quanto riguarda le misure WBC, sia ad alta che a bassa energia, non si è riscontrata nessuna differenza tra i valori ottenuti per i militari e quelli relativi al gruppo di riferimento.

Il documento ENEA effettua diverse valutazioni statistiche sui risultati delle indagini, per i quali si rimanda al relativo allegato; non si riscontra alcuna differenza statisticamente significativa né tra i dati di concentrazione di uranio nelle urine dei gruppi in cui è stato possibile suddividere i militari (militari operativi e non, destinazione Bosnia o Kosovo, età, permanenza in aree operative), né tra questi e quelli relativi al gruppo di riferimento.

Tali conclusioni sono state confermate dai risultati di una serie di test statistici effettuati dall'ANPA (Allegato 1B). Ai fini della presente relazione, va rilevato che i test statistici sui risultati delle misure di concentrazione di uranio nelle urine, prima e dopo una missione, non hanno mostrato differenze

significative sia per il gruppo di militari che ha effettuato la missione in Bosnia, sia per quello impiegato in Kosovo.

Tra i risultati delle misure di concentrazione di uranio nelle urine, cinque valori risultano superiori a 50 ng/l, soglia al di sopra della quale è tecnicamente possibile la determinazione dei rapporti tra le concentrazioni dei diversi isotopi dell'uranio e, quindi, la distinzione fra contaminazione da uranio naturale o impoverito. Com'è noto, l'uranio presente in natura è una miscela di 3 isotopi. Il rapporto medio tra  $^{235}\text{U}$  e  $^{238}\text{U}$ , i due principali isotopi dell'uranio, è di circa 0,72%, anche se i valori misurati in diversi punti della crosta terrestre presentano una certa variabilità. La concentrazione di  $^{235}\text{U}$  nell'uranio impoverito è inferiore a quella naturale e, secondo le stime presentate nei due rapporti UNEP (1, 2), i dardi analizzati presentano un rapporto di concentrazioni fra gli isotopi compreso fra 0,13 e 0,197.

I cinque valori superiori a 50 ng/l sono stati riscontrati nelle urine di quattro persone:

- Un militare che ha presentato questi livelli di concentrazione sia prima della sua partenza, che al rientro da una missione durata tre mesi
- Due militari in partenza per i Balcani
- Un militare al suo rientro da una missione

In tutti e cinque i campioni sopra menzionati, i rapporti tra le concentrazioni degli isotopi dell'uranio risultano ampiamente concordanti con la composizione dell'uranio naturale.

## 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 dell'Italia, 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. L'eccesso di LH nel gruppo di militari impegnati in Bosnia e/o Kosovo emerge anche dal confronto con i Carabinieri mai impegnati in missioni all'estero. Questa popolazione è confrontabile con quella dei militari impegnati in Bosnia e/o Kosovo, in quanto si tratta comunque di una popolazione militare; inoltre, la distribuzione per area geografica di provenienza dei Carabinieri non è molto diversa da quella dei militari impegnati in Bosnia e/o Kosovo (Appendice 2). D'altro canto, i dati sulle patologie registrate su questa popolazione provengono dai Servizi Sanitari dell'Arma dei Carabinieri, ai quali la comunicazione è fatta spontaneamente dai soggetti affetti dalla patologia; per questo motivo, i casi possono essere sottostimati (con una conseguente sovrastima del SIR). Meno probabile è, invece, una sottostima dei casi segnalati ai Registri Tumori. Infatti, questi ultimi utilizzano più fonti (cartelle cliniche di ricovero, schede di dimissione ospedaliera, archivi dei referti istologici e citologici, certificati di morte) per la registrazione dei casi.  
L'incompletezza nella verifica della diagnosi (5 diagnosi verificate su 14) per i sospetti LH nei Carabinieri può aver portato ad una sottostima dei SIR di tale patologia nei militari inviati nei Balcani.  
Per quanto riguarda l'incidenza di LH si sottolinea che, in Italia, non c'è evidenza di una variazione geografica rilevante tra le diverse aree geografiche.
- 3) I risultati dell'indagine a campione svolta sui militari italiani impiegati in Bosnia e Kosovo non hanno evidenziato la presenza di contaminazione da uranio impoverito. Questo risultato è in accordo con quanto rilevato a tutt'oggi dalle altre indagini svolte, sia su militari che sull'ambiente, a livello nazionale ed internazionale.
- 4) Sulla base dei dati rilevati e delle informazioni attualmente disponibili, non è stato possibile individuare le cause dell'eccesso di Linfomi di Hodgkin evidenziato dall'analisi epidemiologica svolta.

## RACCOMANDAZIONI

La Commissione raccomanda:

- a) di seguire nel tempo la coorte dei soggetti impegnati in Bosnia e/o Kosovo, per monitorare l'incidenza di tumori solidi ed ematologici e seguire l'evoluzione del quadro epidemiologico finora emerso;
- b) di individuare le persone, militari e non, che per diversi motivi possano essere state esposte all'uranio impoverito ed inserirle in un programma di controllo sanitario a lungo termine;
- c) di stimolare, nelle opportune sedi internazionali, campagne di monitoraggio nei territori in cui siano stati utilizzati proiettili all'uranio impoverito, allo scopo di rivelare effetti a lungo termine sulle popolazioni civili residenti e sull'ambiente (possibile presenza futura di questo inquinante nell'acqua ed in genere nella catena alimentare);
- d) di promuovere, a livello nazionale ed internazionale, ricerche sugli effetti della esposizione all'uranio impoverito, come si è verificato sia nei Balcani che altrove;
- e) 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;
- f) di svolgere ricerche approfondite sulle possibili altre cause di aumentata incidenza di linfomi, poiché allo stato attuale delle conoscenze, non è stata dimostrata una correlazione tra i Linfomi di Hodgkin e non Hodgkin e l'esposizione interna a radiazioni ionizzanti.

## 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. UNEP. Depleted Uranium in Kosovo - Post-Conflict Environmental Assessment. Technical Report. United Nations Environment Programme, Geneva, March 2001.
2. UNEP. Depleted Uranium in Serbia and Montenegro - Post-Conflict Environmental Assessment in the Federal Republic of Yugoslavia. Technical Report. United Nations Environment Programme, Geneva, April 2002.
3. WHO. Depleted Uranium - Sources, Exposures and Health effects, World Health Organization, Geneva, April 2001.
4. The Royal Society. The Health hazards of depleted uranium munitions. Part I and II. The Royal Society, London, March 2002.
5. 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).
6. 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).
7. Holm L-E, K. E. Wiklund, G.E. Lundell et al. Cancer risk in population examined with diagnostic doses of  $^{131}\text{I}$ . *J. Natl. Cancer Inst.* 81: 302-306 (1989).
8. 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).
9. Andersson, M., B. Carstensen, H. H. Storm. Mortality and cancer incidence after cerebral arteriography with or without Thorotrast. *Radiat. Res.* 142: 305-320 (1995).
10. 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).
11. Darby S.C., E. Whitley and 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).
12. Archer V.E., J.K. Wagoner and F.E. Lundin. Cancer mortality among uranium mill workers. *J. Occup. Med.* 15: 11-14(1973).
13. 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).
14. McGeoghegan G. and K. Binks. The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Springfields uranium production facility, 1946-95. *J. Radiol. Prot.* 20: 111 -137 (2000).
15. Gilbert E.S. et al. Mortality of workers at the Hanford site:1945-1986. *Health Phys.* 64(6): 577-590 (1993).
16. International Commission on Radiological Protection. Recommendation of the International Commission on Radiological Protection ICRP Publication 60. *Ann. ICRP* 21; 1 -201 (1991).
17. 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.
18. Cardis E. and Richardson D. Health effects of radiation exposure at uranium processing facilities. *J Radiol. Prot.* 20, 95-97 (2000).

19. Preston et al. Cancer incidence of atomic Bomb Survivors. Part III: leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat. Res.* 137, 568-597, (1994).
20. 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.
21. Sabbatini V. Indagine ambientale sull'impiego del DU nell'area del contingente italiano in Kosovo. Scuola Interforze NBC, Atti del IX Seminario NBC, Rieti, maggio 2000.
22. Sabbatini V. Controlli e valutazioni di radioprotezione nelle aree dei contingenti italiani in Bosnia e Kosovo, Centro Studi e Ricerche di Sanità e Veterinaria, Atti del Workshop su «Uranio depleto e marcatori di predisposizione alle radiazioni ionizzanti», Scuola Tramat, Roma, 1° giugno 2001.
23. Roth P., E. Werner, H.G. Paretzke. Untersuchungen zur Uraniumscheidung im Urin. Ueberpruefung von Schutzmassnahmen beim Deutschen Heereskontingent KFOR. Forschungsbericht im Auftrag des Bundesministeriums der Vetreidigung. GSF - Forschungszentrum fuer Umwelt und Gesundheit, Institut fuer Strahlenschutz Neuherberg. GSF-Bericht 3/01.
24. Battisti P., Bazzarri S., Calamosca M., Castellani C.M., Ciprani F., Cozzella M.L., Cremisini C., D'Annibale L., D'Ettore A., Galletti M., Lucchetti L., Luciani A., Pettirossi R., and Tarroni G. Urinary excretion of uranium for an Italian contingent in Kosovo: preliminary results. Expert Meeting on "Depleted Uranium in Kosovo: Radiation Protection, Public Health and Environmental Aspects". Bad Honnef, Germany, 19-22 June 2001.
25. Priest N.D. and Thirlwall M. Early results of studies on the levels of depleted uranium excreted by Balkan residents. *Archive of Oncology* 9(4), 237-240 (2001).
26. ICRP Publication 66. Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection. *Annals of the ICRP* 24 (1-3) (1994).

Elenco dei Registri Tumori, operanti in Italia, i cui dati sono stati utilizzati in questa relazione.

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

Distribuzione per Area Geografica dei Militari impegnati in Bosnia/Kosovo, dei Carabinieri e della popolazione dei Registri Tumori (le tre popolazioni sono state limitate alle fasce di età 20-59 anni).

Area Geografica	Militari impegnati in Bosnia/Kosovo		Carabinieri		Registri Tumori	
	N°	%	N°	%	N°	%
Nord	5924	14,0	47145	26,4	7642793	71,3
Centro	6529	15,4	32294	18,1	1941434	18,1
Sud-Isole	28228	66,7	94349	52,9	1138840	10,6
Estero	1653	3,9	4521	2,5		
<b>Totale</b>	42334	100,0	178309	100,0	10723067	100,0

## STUDIO SUI PAZIENTI AFFETTI DA LINFOMA DI HODGKIN

### APPROFONDIMENTO DIAGNOSTICO

Sono state richieste le inclusioni relative alle biopsie linfonodali eseguite sulla popolazione in esame, sia per confermare la diagnosi istopatologica sia per effettuare ulteriori indagini virologiche.

Tutte le inclusioni sono state recuperate e inviate al prof. Stefano Pileri, Istituto Seragnoli, Università degli Studi di Bologna, incaricato della revisione istopatologica. In 12 casi è stata confermata la diagnosi; in un caso, nonostante la revisione di più preparati, la diagnosi non è stata confermata. In questo caso è stata posta la diagnosi di linfoma di derivazione dai linfociti B periferici centrollicolari, di grado II.

Alcuni lavori indicano il virus di Epstein Barr (virus ubiquitario che fa parte della famiglia degli Herpesvirus) come uno dei possibili agenti etiologici del linfoma di Hodgkin; infatti tale virus, in forma latente, è stato trovato in oltre il 50% dei pazienti (Sally L. Glasser et al. *Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's disease: epidemiologic characteristics in international data*. Int J Cancer 1997;70: 375-82).

Sulla base di questi dati, nelle cellule neoplastiche dei pazienti in esame, è stato ricercato il genoma virale mediante tecniche di biologia molecolare (EBER).

Considerando i dodici pazienti in cui la diagnosi è stata confermata, dieci campioni sono risultati EBER negativi, un campione EBER positivo, in un campione non è stato possibile effettuare la determinazione.

### APPROFONDIMENTO ANAMNESTICO

Sono stati intervistati nove dei tredici pazienti: un paziente era deceduto e tre si sono dichiarati non disponibili per il colloquio.

Durante l'intervista, sulla scorta del questionario predisposto di concerto con la Commissione, venivano raccolte informazioni relative alla malattia, alla terapia effettuata, allo stato attuale di salute e venivano poste domande relative alle missioni effettuate all'estero (numero, sede, mansione effettivamente svolta, condizioni di vita, stato di salute, eventuali traumi, contatti con sostanze nocive/tossiche, tipo di alimentazione, ecc.).

Al momento attuale abbiamo contattato e visitato

Nulla di significativo è emerso dall'anamnesi familiare (assenza di familiarità per patologie neoplastiche e/o ematologiche), dall'anamnesi fisiologica (eccetto il fumo: 8 ex-fumatori ed un fumatore) e dall'anamnesi patologica remota (comuni malattie esantematiche, nessuna pregressa patologia degna di nota).

La diagnosi di linfoma di Hodgkin è stata posta dopo un periodo mediano di 14 mesi dal termine della missione (range 5-25 mesi). I pazienti sono stati stadiati in accordo alla Conferenza di Ann Arbor e trattati con chemioterapia e radioterapia a seconda dello stadio. Otto pazienti sono in remissione completa

ed eseguono, presso il Centro di riferimento, periodici controlli clinici, ematochimici e strumentali; un paziente ha appena terminato la chemioterapia e deve essere ristadiato per la successiva decisione terapeutica.

## MISSIONI

Tutti i pazienti sono stati sottoposti alle vaccinazioni contro: tetano, difterite, poliomielite, febbre tifoide, meningite meningococcica, epatite A e B, influenza. Le vaccinazioni sono state somministrate in un periodo di tempo medio di 23 giorni (da 20 a 29 giorni).

Due dei nove pazienti visitati avevano effettuato precedenti missioni: uno in Albania come addetto alla sala radio ed il secondo in Macedonia come aiuto armiere.

Otto pazienti appartenevano all'Esercito nelle diverse armi di Fanteria, Cavalleria, Genio, Alpini ed uno ai Carabinieri. Tutti sono stati in Bosnia e/o Kosovo per un periodo variabile da 2 a 6 mesi (mediana 5 mesi, media 4.5 mesi). Tutti hanno svolto mansioni diverse.

In particolare:

- Un paziente appartenente all'Esercito, arma di Fanteria, era stato a Sarajevo per circa due mesi svolgendo attività di pattugliamento in zone precedentemente bombardate; il paziente non ha mai presentato problemi di salute e ricorda l'esperienza positivamente.
- Un paziente appartenente all'Esercito, corpo degli Alpini, era stato in Kosovo (località Dakovica) per cinque mesi svolgendo attività di conduttore del veicolo del Comandante del Reggimento; si muoveva con mezzi telonati o blindati svolgendo anche opere di carità in tutto il Kosovo; è stato ricoverato per poche ore in un Ospedale per cefalea che è regredita spontaneamente. Ricorda l'esperienza in modo positivo.
- Un paziente appartenente all'Esercito, arma di Cavalleria, era stato a Sarajevo per sei mesi a capo di una Cellula di Intelligence; non si allontanava mai dal Quartier Generale, ha sempre goduto di ottima salute e ricorda in maniera estremamente positiva l'esperienza.
- Un paziente appartenente all'Esercito era stato in Kosovo per cinque mesi svolgendo attività di aiuto armiere occupandosi della manutenzione delle armi (utilizzo di olii, solventi, grassi). Il paziente alloggiava in una tenda adibita ad armeria. Ha goduto di buona salute.
- Un paziente appartenente all'Arma dei Carabinieri era stato a Sarajevo per sei mesi come addetto al Servizio di ordine pubblico operando in tutto il paese; durante la missione è stato ricoverato per quattro giorni in un Ospedale Tedesco per pubalgia. Nel complesso ricorda l'esperienza positivamente.
- Un paziente appartenente all'Esercito era stato in Kosovo per due mesi e si occupava di materiali logistici; non si muoveva mai dal campo e svolgeva una vita piuttosto regolare.

- Un paziente appartenente all'Esercito, arma del Genio, era stato a Sarajevo per sei mesi occupandosi della bonifica di ordigni esplosivi (BOE); ha operato in tutta la Bosnia e Croazia partecipando a numerose missioni, quali l'operazione Vulcano, riferendo di essere entrato in contatto con materiale radioattivo. Ha vissuto in maniera stressante per tutto il periodo.
- Un paziente appartenente all'Esercito è stato per tre mesi in Kosovo come responsabile dei ponti radio; ha operato in tutto il Kosovo assistendo ad esplosioni ed operando in zone a suo dire contaminate. Ha vissuto l'esperienza in modo molto stressante, è stato più volte male dimagrendo molti chili.
- Un paziente appartenente all'Esercito è stato per cinque mesi a Sarajevo nel Comando Internazionale, come addetto a rapporti tra il Comando e l'Italia. Ha operato nella città e si allontanava solo in occasione di "gite turistiche" in luoghi che erano stati teatro di mitragliamenti. Ha vissuto l'esperienza molto positivamente.

#### ALLOGGI

Tutti i militari hanno alloggiato in tende e/o containers e/o ex alberghi eccetto uno che ha alloggiato in una tenda adibita ad armeria.

#### ALIMENTAZIONE

Tutti avevano a disposizione una mensa locale. Tutti bevevano acqua imbottigliata. Un paziente riferisce di aver bevuto anche acqua di fonte (a suo dire contaminata) nel primo periodo della missione.

#### ABBIGLIAMENTO

Tuta mimetica che veniva, circa una volta a settimana, lavata in una lavanderia locale. Alcuni militari lavavano personalmente la divisa.

Come risulta dalle informazioni raccolte, i pazienti hanno svolto attività diverse e, a parte l'essere stati in Bosnia e/o Kosovo, non sembrerebbero essere accomunati da altre condizioni. Due dei pazienti intervistati hanno vissuto l'esperienza in modo particolarmente stressante assistendo ad esplosioni o venendo a contatto, nelle loro attività, con sostanze verosimilmente nocive (bonifica di ordigni esplosivi, sminamento) ed operando in zone riferite come probabilmente contaminate. Gli altri sette pazienti ricordano positivamente l'esperienza e riferiscono di non avere svolto attività particolari e di non essere entrati in contatto, almeno diretto, con sostanze da essi ritenute nocive.

Dall'elenco delle vaccinazioni effettuate non risultano vaccini diversi da quelli abitualmente somministrati.

## VACCINAZIONI

## LH 1

29/03/96	1 <sup>a</sup> dose ANTIEPATITE B 1 <sup>a</sup> dose ANTIPOLIO INIETTABILE (IPV)
05/04/96	1 <sup>a</sup> dose ANTIMENINGOCOCCICA 1 <sup>a</sup> dose ANTIEPATITE A
15/04/96	ULTIMA DOSE ANTITIFOIDEA ORALE
19/04/96	ANTITETANICO-DIFTERICA 2 <sup>a</sup> dose ANTIEPATITE A
26/04/96	2 <sup>a</sup> dose ANTIEPATITE B 2 <sup>a</sup> dose ANTIPOLIO INIETTABILE (IPV)
19/10/96	3 <sup>a</sup> dose ANTIEPATITE A
20/10/96	3 <sup>a</sup> dose ANTIEPATITE B
26/04/97	3 <sup>a</sup> dose ANTIPOLIO INIETTABILE (IPV)

## LH 2

19/03/97	1 <sup>a</sup> dose ANTIEPATITE B BOOSTER ANTIPOLIO ORALE (OPV)
26/03/97	1 <sup>a</sup> dose ANTIMENINGOCOCCICA 1 <sup>a</sup> dose ANTIEPATITE A
27/03/97	ULTIMA DOSE ANTITIFOIDEA ORALE
09/04/97	ANTITETANICO-DIFTERICA
16/04/97	2 <sup>a</sup> dose ANTIEPATITE B
10/10/97	2 <sup>a</sup> dose ANTIEPATITE A 3 <sup>a</sup> dose ANTIEPATITE B

## LH 3

01/12/98	ANTIMENINGOCOCCICA ANTITETANICO-DIFTERICA
11/02/00	1 <sup>a</sup> dose ANTIEPATITE A 1 <sup>a</sup> dose ANTIEPATITE B
17/02/00	ANTITIFOIDEA ORALE
20/04/00	ANTIPOLIO 2 <sup>a</sup> dose ANTIEPATITE B

## LH 4

01/10/99	ANTIMENINGOCOCCICA
----------	--------------------

	1 <sup>a</sup> COMBINATA ANTIEPATITE B E A
02/10/99	ANTITETANICO-DIFTERICA BOOSTER ANTIPOLIO INIETTABILE
03/10/99	ULTIMA DOSE ANTITIFOIDEA ORALE
21/10/99	INFLEXDC (INFLUENZALE?)
30/10/99	2 <sup>a</sup> COMBINATA ANTIEPATITE B E A
07/06/00	3 <sup>a</sup> COMBINATA ANTIEPATITE B E A

## LH 5

13/02/98	1 <sup>a</sup> dose ANTIPOLIO INIETTABILE (IPV) 1 <sup>a</sup> dose ANTIEPATITE B
13-15-17-25/02/98	ANTITIFOIDEA ORALE
25/02/98	1 <sup>a</sup> dose ANTIEPATITE A
06/03/98	ANTIMENINGOCOCCICA
11/03/98	2 <sup>a</sup> dose ANTIPOLIO INIETTABILE (IPV) 2 <sup>a</sup> dose ANTIEPATITE B

## LH 6

30/09/99	TRIVALENTE ANTITETANICO-DIFTERICA
----------	--------------------------------------

## LH 7

11/05/95	1 <sup>a</sup> dose ANTITETANICA
15/06/95	2 <sup>a</sup> dose ANTITETANICA
12/03/96	3 <sup>a</sup> dose ANTITETANICA
27/04/99	1 <sup>a</sup> dose ANTIEPATITE A 1 <sup>a</sup> dose ANTIEPATITE B ANTIPOLIO
29/04-01/05-03/05/99	ANTITIFOIDEA ORALE
05/05/99	ANTIMENINGOCOCCICA

## LH 8

24/06/98	ANTIMENINGOCOCCICA
26/06/98	1 <sup>a</sup> dose ANTITETANICA

03/12/98	1 <sup>a</sup> dose ANTIPOLIO INIETTABILE (IPV)
12/05/99	2 <sup>a</sup> dose ANTITETANICA 2 <sup>a</sup> dose ANTIPOLIO INIETTABILE (IPV)
13/05/99	1 <sup>a</sup> dose ANTIEPATITE B
10/06/99	2 <sup>a</sup> dose ANTIEPATITE B
21/02/00	3 <sup>a</sup> dose ANTIEPATITE B
09/05/00	3 <sup>a</sup> dose ANTITETANICA
24/07/00	3 <sup>a</sup> dose ANTIPOLIO INIETTABILE (IPV) 1 <sup>a</sup> dose ANTIEPATITE A TRIVALENTE
31/07/00	ANTITIFOIDEA
03/10/00	2 <sup>a</sup> dose ANTIEPATITE A

## LH 9

12/10/96	ANTIMENINGOCOCCICA
18/10-20/10-22/10/96	ANTITIFOIDEA
19/10/96	1 <sup>a</sup> dose ANTITETANICA
NOVEMBRE 96	2 <sup>a</sup> dose ANTITETANICA
MAGGIO 97	1 <sup>a</sup> dose ANTIPOLIO INIETTABILE (IPV) 1 <sup>a</sup> dose ANTIEPATITE B ANTITETANICA 1 <sup>a</sup> dose ANTIEPATITE A
GIUGNO 97	2 <sup>a</sup> dose ANTIPOLIO INIETTABILE (IPV) ANTITIFOIDEA ANTIMORBILLO
MARZO 98	2 <sup>a</sup> dose ANTIEPATITE A
AGOSTO 98	2 <sup>a</sup> dose ANTIEPATITE B
NOVEMBRE 98	3 <sup>a</sup> dose ANTIPOLIO INIETTABILE (IPV)
FEBBRAIO 99	ANTIMENINGOCOCCICA

## LH 10

Considerando infine il paziente LH 10, in cui la diagnosi di linfoma di Hodgkin non è stata confermata ed è stata posta diagnosi di linfoma non-Hodgkin, dai dati raccolti risulta quanto segue:

- ✓ appartenente all'Arma dei Carabinieri è stato a Sarajevo per sei mesi come addetto al Servizio di ordine pubblico operando in tutto il paese; durante la missione è stato ricoverato per quattro giorni in un Ospedale Tedesco per pubalgia. Nel complesso ricorda l'esperienza positivamente.

## ✓ Vaccinazioni

01/10/99	ANTIMENINGOCOCCICA 1 <sup>a</sup> COMBINATA ANTIEPATITE B E A
02/10/99	ANTITETANICO-DIFTERICA BOOSTER ANTIPOLIO INIETTABILE
03/10/99	ULTIMA DOSE ANTITIFOIDEA ORALE
21/10/99	INFLEXDC (INFLUENZALE?)
30/10/99	2 <sup>a</sup> COMBINATA ANTIEPATITE B E A
07/06/00	3 <sup>a</sup> COMBINATA ANTIEPATITE B E A