

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Esposizione a campi a radiofrequenza
e leucemia infantile: stato attuale
delle conoscenze scientifiche in rapporto
alle problematiche dell'area di Cesano**

Donato Greco (a), Peter Boyle (b),
Giuseppe Masera (c), Roland Mertelsmann (d)
(Gruppo di studio istituito con Decreto del Ministro della Sanità del 10 aprile 2001)

(a) Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma
(b) Prevention and Control, Imperial Cancer Research Fund, Londra
(c) Clinica Pediatrica, Università di Milano, Ospedale di Monza
(d) Dipartimento di Ematologia, Università di Friburgo

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

01/25

Istituto Superiore di Sanità

Esposizione a campi a radiofrequenza e leucemia infantile: stato attuale delle conoscenze scientifiche in rapporto alle problematiche dell'area di Cesano. In italiano e in inglese.

Donato Greco, Peter Boyle, Giuseppe Maserà, Roland Mertelsmann
2001, 55 p. Rapporti ISTISAN 01/25 (in italiano/inglese)

Gli autori di questo rapporto costituiscono il gruppo di studio internazionale nominato con Decreto del Ministro della Sanità (10 aprile 2001) sul tema radiofrequenze e leucemia. La Commissione presenta tre capitoli sui risultati del proprio lavoro. Il primo capitolo affronta le più recenti conoscenze scientifiche sulla patogenesi della leucemia infantile, il secondo capitolo presenta un'ampia revisione della letteratura scientifica sulla relazione tra campi elettromagnetici e tumori. Il terzo capitolo esamina la possibile relazione tra leucemia e residenza, nell'area vicina all'impianto di trasmissione di Radio Vaticana a Roma.

Parole chiave: Esposizione, Radiofrequenza, Leucemia infantile, Radio Vaticana, Cesano

Istituto Superiore di Sanità

Radiofrequency waves and childhood leukemia: current status of scientific knowledge with reference to the situation in the Cesano area. In Italian and in English.

Donato Greco, Peter Boyle, Giuseppe Maserà, Roland Mertelsmann
2001, 55 p. Rapporti ISTISAN 01/25 (in Italian/English)

The authors of this report represents the international working group on childhood leukemia and electromagnetic fields appointed by the Italian Ministry of Health (10 April 2001). The results are presented in three chapters. The first deals with the current state of knowledge of risk factors for childhood leukemia, and the second provides a major review of the scientific literature on the relationship between electromagnetic fields and cancer. The third chapter presents data on the possible relationship between leukemia and residential exposure in population living near Vatican Radio transmitter facilities in Rome.

Key words: Exposure, Radiofrequency waves, Childhood leukemia, Vatican Radio, Cesano

Numerose persone ci hanno aiutato nella compilazione di questo documento e desideriamo ringraziarle tutte, citando almeno quelle che più attivamente hanno fornito dati e contributi o hanno revisionato il testo.

Andrea Biondi, *Clinica Pediatrica, Università di Milano Bicocca, Ospedale S. Gerardo, Monza*

Aldo Pierangelini, *ASL Roma E Servizio Prevenzione*

Sandro Piervenanzi, *Radio Vaticana*

Giancarlo Faticoni, *Radio Vaticana*

Paolo Vecchia, *Laboratorio di Fisica, Istituto Superiore di Sanità*

Martino Grandolfo, *Laboratorio di Fisica, Istituto Superiore di Sanità*

Susanna Lagorio, *Laboratorio di Igiene Ambientale, Istituto Superiore di Sanità*

Giada Minelli, *Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità*

Marco Massari, *Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità*

Paola Luzi, *Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità*

Stefania Luzi, *Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità*

Nancy Binkin, *Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità*

Antonella Lattanzi, *Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità*

Alberto Salvan, *Consiglio Nazionale delle Ricerche - Istituto Superiore di Sanità*

Gianpaolo Scalia Tomba, *Dipartimento di Metodi e Modelli Matematici, Università di Roma "La Sapienza"*

Carlo La Vecchia, *Istituto Mario Negri, Milano*

Jack Cuzich, *Imperial Cancer Research Fund Laboratories, Londra*

Freda E. Alexander, *Department of Public Health Sciences, University of Edinburgh*

Angela Messina, *Servizio Studi e Documentazione, Ministero della Sanità*

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it/pubblicazioni.

INDICE/TABLE OF CONTENTS

Versione italiana	1
1. Introduzione	3
2. Metodi	3
3. La leucemia in età pediatrica.....	3
4. Recenti aggiornamenti sulla patogenesi della leucemia infantile.....	4
5. Esposizione a campi elettromagnetici e rischio di tumori.....	5
5.1. Le onde elettromagnetiche: proprietà, sorgenti e meccanismi d'interazione con i tessuti biologici	5
5.2. Il Progetto Internazionale EMF	6
5.3. Evidenze scientifiche relative all'eventuale cancerogenicità delle radiofrequenze.....	7
5.4. Studi sperimentali	9
5.5. Studi epidemiologici.....	9
5.5.1. Il rischio di tumori tra gli utilizzatori di telefoni cellulari.....	10
5.5.2. Il rischio di leucemia infantile tra i residenti in prossimità di trasmettitori radiotelevisivi	11
6. Esiste una relazione tra leucemia e residenza nell'area di 10 km intorno all'impianto di S. Maria di Galeria di Radio Vaticana?	14
6.1. Introduzione.....	14
6.2. Dati di mortalità.....	14
6.3. Morbosità.....	14
6.4. Dati sulle misurazioni di campi elettromagnetici nell'area di Cesano.....	15
6.5. Uso della distanza quale surrogato dell'esposizione	16
7. Risultati	16
7.1. Mortalità	16
7.2. Incidenza della leucemia	18
8. Conclusioni	22
8.1. Sulle conoscenze biologiche.....	22
8.2. Sulle conoscenze disponibili sull'associazione tra campi RF e salute.....	22
8.3. Sui metodi.....	23
8.4. Sull'area del Centro di S. Maria di Galeria	23
8.5. Per il monitoraggio epidemiologico in Italia	24
9. Priorità di ricerca individuate a livello internazionale.....	25
Bibliografia	26

English version	29
1. Introduction	31
2. Methods.....	31
3. Leukemia in children.....	31
4. Recent findings on the pathogenesis of childhood leukemia.....	32
5. Exposure to electromagnetic fields and the risk of tumors.....	33
5.1. Electromagnetic waves: properties, sources, and mechanisms of interaction with biologic tissues	33
5.2. The International EMF Project	34
5.3. Scientific evidence regarding carcinogenicity of radio frequencies	35
5.4. Experimental studies.....	36
5.5. Epidemiologic studies.....	37
5.5.1. Risk of cancer among cell phone users	37
5.5.2. Risk of childhood leukemia in residents living in proximity to radio and television transmitters	38
6. Does a relationship exist between leukemia and residence in an area 10 km around the Vatican Radio transmitter installation?	41
6.1. Introduction	41
6.2. Mortality data	41
6.3. Morbidity data	41
6.4. Data on the measurement of electromagnetic fields in the Cesano area.....	42
6.5. Use of distance as a surrogate for exposure.....	43
7. Results	43
7.1. Mortality	43
7.2. Incidence of leukemia.....	45
8. Conclusions	49
8.1. Regarding biologic knowledge	49
8.2. On the available knowledge about an association between radiofrequency fields and health	49
8.3. On methods.....	50
8.4. On the area of the Vatican Radio installation	50
8.5. For epidemiological monitoring in Italy	51
9. Research priorities identified at international level.....	52
References.....	53

Versione italiana

1. Introduzione

Nel maggio 2001 il Ministro della Sanità italiano, Prof. Umberto Veronesi, ha incaricato il gruppo di tecnici, autori di questo rapporto, di analizzare lo stato attuale delle conoscenze scientifiche in materia di esposizione a campi a radiofrequenza e leucemia infantile, in rapporto alle relative problematiche nell'area di Cesano.

Il Decreto Ministeriale (1) offre 60 giorni al gruppo di studio e concede libera consultazione di colleghi.

Questo rapporto presenta i risultati del lavoro del gruppo.

2. Metodi

Il gruppo ha svolto queste azioni:

- Revisione della letteratura scientifica su campi elettromagnetici a radiofrequenza (RF) ed effetti sulla salute.
- Consultazione con singoli esperti italiani e stranieri leader nel settore.
- Consultazione con i tecnici che hanno avuto impegni nell'area laziale sullo specifico problema, incluso i tecnici del Vaticano.
- Analisi statistica sui dati raccolti.

3. La leucemia in età pediatrica

La leucemia è una malattia relativamente rara: colpisce ogni anno 40-45 bambini ogni milione (età 0-14 anni). In Italia sono diagnosticati circa 450 casi ogni anno. Di questi, circa il 75% è costituito dalla forma di Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA), il 20% dai vari tipi di Leucemia Mieloblastica Acuta (LMA) e circa il 4% dalle forme croniche di leucemia.

La malattia insorge con maggior frequenza nell'età 2-5 anni, in bambini che per lo più non hanno sofferto in precedenza di particolari malattie e che sono stati in pieno benessere fino a poche settimane dall'insorgenza dei primi sintomi.

Si conosce ancora poco sulle cause di quello che è un gruppo di malattia. Pertanto, a differenza di altre forme tumorali solide dell'età adulta, poco o nulla può oggi essere fatto per prevenire le leucemie sia negli adulti che nei bambini.

Vi sono molti aspetti importanti delle leucemie che sono qui rilevanti: prima di tutto il comportamento della LLA è completamente diverso negli adulti e nei bambini: in questa malattia negli ultimi anni sono stati ottenuti modesti progressi sulla prognosi negli adulti mentre la stessa malattia è frequentemente guaribile nei bambini.

Ancor più, studi sperimentali hanno chiaramente dimostrato che le cause nei diversi sottotipi di leucemia sono presumibilmente diversi.

Notevoli progressi sono stati ottenuti nella terapia, in particolare nella forma più frequente, la leucemia linfoblastica acuta.

Fino alla fine del 1956 le possibilità di ottenere la "guarigione" erano pressoché nulle. Negli ultimi trenta anni la ricerca clinica e biologica ha permesso di conseguire risultati sempre più favorevoli con pieno successo terapeutico, oggi nel 75% dei casi. Negli ultimi anni l'applicazione del trapianto di midollo osseo ha consentito di migliorare ulteriormente i risultati, potendo offrire possibilità di successo anche ai casi più resistenti alla chemioterapia standard.

Per “guarigione” o “pieno successo” ci si riferisce a bambini che abbiano superato almeno 5 anni dall’esordio della leucemia senza che si siano manifestati segni ematologici o clinici della malattia.

In Italia, nel registro dei “fuori terapia” sono censiti oltre 4 mila “guariti”, giovani adulti curati nella loro infanzia per la leucemia.

I dati nazionali di mortalità per leucemia (ICD9:204-208) sono riportati, per classi di età, nella Figura 1 (ISTAT, Ufficio Statistico dell’Istituto Superiore di Sanità).

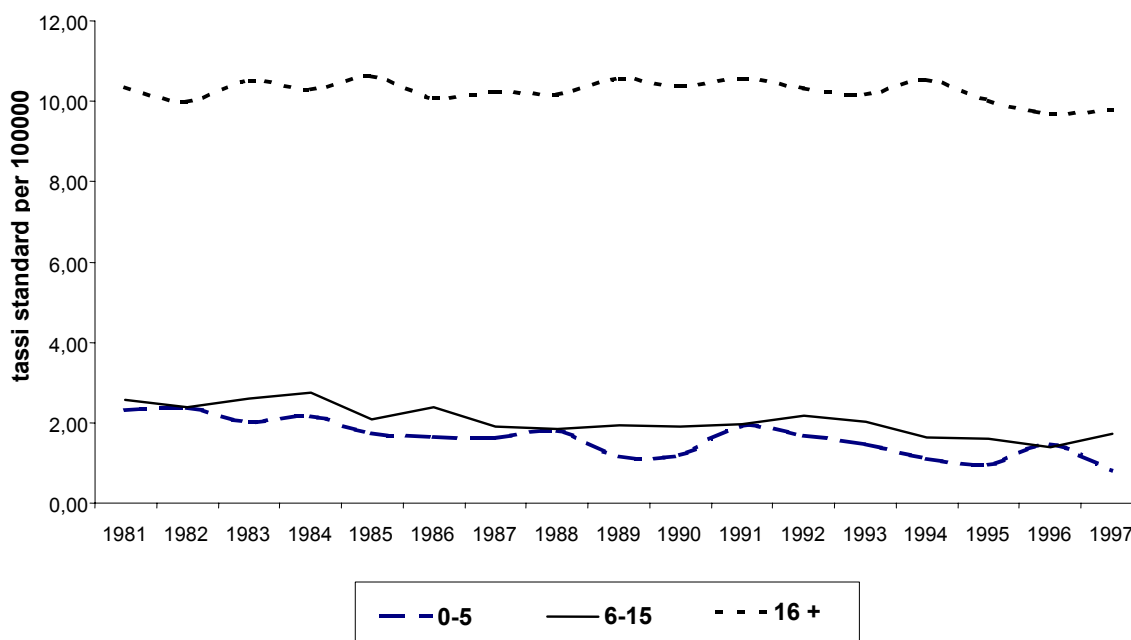


Figura 1. Mortalità per leucemia (ICD IX: 204-208) per classi di età negli anni 1981-1997

Il trend appare relativamente costante nel tempo e la leucemia adulti copre circa il 95% della mortalità; in questo grafico il raggruppamento contiene tutte le forme diverse di leucemia.

4. Recenti aggiornamenti sulla patogenesi della leucemia infantile

La leucemia infantile, come altri tumori, è un disordine clonale, determinato dal progressivo accumulo di mutazioni a carico di precursori emopoietici. Nella leucemia infantile sono dimostrabili numerose ed eterogenee alterazioni cromosomiche e molecolari.

Queste anomalie sono acquisite e non-costituzionali; risultano assenti in cellule non leucemiche e scompaiono durante la fase di remissione della malattia.

Nel 95% di LLA e di LMA non c’è evidenza di predisposizione ereditaria, né per geni mutati altamente penetranti.

Se si considera la frequenza relativa delle anomalie cromosomiche ricorrenti nelle LLA, classificate per età alla diagnosi, è possibile riscontrare una straordinaria eterogeneità.

Nei pazienti di età inferiore ai 12 mesi (LLA) predominano le alterazioni cromosomiche che generano geni di fusione che coinvolgono il gene MLL (>70% dei casi) (2).

Nel gruppo di pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni le più frequenti alterazioni cromosomiche sono costituite da iperdiploidia e dalla traslocazione t(12;21) che genera il trascritto di fusione TEL-AML1 (3).

Nelle LLA in adulti, invece, le alterazioni cromosomiche più frequenti nel bambino risultano rare, mentre, al contrario, la traslocazione t(9;22) costituisce l'anomalia più frequente ed aumenta con l'età.

Numerose evidenze sembrano suggerire che i comuni geni di fusione della LLA del bambino costituiscono un'alterazione genetica che viene acquisita prima della nascita.

Il DNA estratto da carte di Guthrie in pazienti che hanno successivamente manifestato la LLA entro il primo anno di età, è risultato positivo per il gene di fusione MLL-AF4. Analogamente l'indagine eseguita in bambini che hanno sviluppato LLA positiva per la presenza del gene di fusione *TEL-AML1* (25% di tutti i casi di LLA infantile) sono risultati positivi per la sequenza clonotipica generata dai geni di fusione (4, 5), quando è stato indagato il DNA estratto dalle carte di Guthrie della nascita.

Questi risultati sembrano suggerire la presenza nel sangue, alla nascita, di un piccolo numero di cellule in cui è già riscontrabile l'alterazione molecolare dimostrabile nelle cellule leucemiche. Non è ancora noto se ciò rappresenta un paradigma di tutte le LLA pediatriche, anche se è ragionevole ipotizzare che la maggioranza possa esserlo.

Non è noto quale sia il meccanismo etiologico responsabile dell'insorgenza di tali anomalie, né dei fattori coinvolti nella promozione di mutazioni consecutive. Non vi è inoltre sufficiente conoscenza per stimare il tempo intercorrente tra esposizioni a fattori di rischio e le alterazioni genetiche responsabili dell'espressione del fenotipo leucemico.

Se si considera che un danno genotossico costituisca il meccanismo patogenetico della leucemogenesi, si deve ipotizzare l'esistenza di esposizioni multiple di vari fattori di rischio, risultando il rischio relativo di ognuno di tali fattori inevitabilmente molto debole. In tale prospettiva solo una conoscenza dei diversi meccanismi etiologici renderebbe possibile pesare il ruolo di singoli fattori.

Inoltre, considerando l'eterogeneità clinica e biologica della leucemia in bambini a diverse età e negli adulti, è difficile ipotizzare l'esistenza di un singolo meccanismo causale comune alle diverse forme di LLA.

La sfida quindi è l'identificazione delle cause, quasi certamente multiple, del meccanismo di insorgenza delle alterazioni genetiche nel contesto della storia naturale della malattia (5).

5. Esposizione a campi elettromagnetici e rischio di tumori

5.1. Le onde elettromagnetiche: proprietà, sorgenti e meccanismi d'interazione con i tessuti biologici

Le onde elettromagnetiche sono generate da sorgenti naturali ma, soprattutto, artificiali. Durante la seconda metà del XX secolo si è avuto un aumento senza precedenti, per numero e varietà, di sorgenti di campi elettrici e magnetici (EMF) usati per scopi individuali, industriali e commerciali: televisione, radio, computer, telefoni cellulari, forni a microonde, radar ed altri strumenti e apparati ad uso industriale, medico e commerciale.

Tutte queste tecnologie hanno reso la nostra vita più ricca e più facile ma hanno anche sollevato preoccupazioni per i possibili rischi per la salute connessi al loro uso.

Le onde elettromagnetiche sono campi elettrici e magnetici oscillanti, caratterizzabili attraverso la loro lunghezza d'onda, la loro frequenza o la loro energia per singolo quanto d'energia (fotone). I tre parametri sono legati tra loro e ciascuno di essi influenza l'effetto che il campo può avere su un sistema biologico. Le radiazioni ionizzanti e le radiazioni non ionizzanti sono anche considerate come onde elettromagnetiche sebbene le loro proprietà fisiche e i loro effetti biologici sono decisamente distinti (7).

Le radiazioni ionizzanti (raggi X e raggi gamma) hanno un'energia per fotone sufficiente per produrre atomi o parti di molecole elettricamente carichi, positivamente o negativamente, attraverso l'espulsione di uno o più elettroni o la rottura dei legami atomici che tengono unite le molecole. Quest'effetto è chiamato ionizzazione.

Le radiazioni non ionizzanti (NIR), che non hanno per definizione questa capacità, comprendono la radiazione ultravioletta (UV), la luce visibile, la radiazione infrarossa, i campi a radiofrequenza (RF), i campi a frequenze estremamente basse (ELF) ed i campi elettrici e magnetici statici:

1. Le RF (300 Hz-300 GHz) sono utilizzate nelle trasmissioni radiotelevisive, nelle telecomunicazioni, in molti processi industriali di riscaldamento e saldatura o in medicina a scopi diagnostici e terapeutici; in particolare le RF sono anche usate quale trattamento del cancro in situazioni di ipertermia.
2. I campi ELF, dal punto di vista delle occasioni di esposizione umana, consistono essenzialmente nei campi elettrici e magnetici a 50/60 Hz conseguenti all'alimentazione di sistemi ed apparecchiature elettriche.
3. I campi statici (0 Hz), in particolare quelli magnetici, sono utilizzati in medicina (risonanza magnetica), nell'industria (impianti per elettrolisi a corrente diretta) e più di recente nei sistemi di trasporto pubblico (treni a levitazione magnetica).

Le NIR, anche di alta intensità, non possono determinare fenomeni di ionizzazione nei sistemi biologici. Esse possono provocare, invece, altri effetti biologici, ad esempio riscaldando i tessuti, alterando le normali reazioni chimiche o inducendo correnti elettriche nei tessuti.

Gli effetti acuti dell'esposizione a campi statici, ELF, radiofrequenze e microonde sono dovuti a meccanismi d'interazione ben conosciuti:

- (a) induzione di correnti elettriche e conseguente stimolazione di tessuti costituiti da cellule elettricamente eccitabili quali fibre muscolari e neuroni per i campi statici ed ELF;
- (b) trasferimento di energia con conseguente aumento della temperatura locale per le RF e microonde.

I limiti di esposizione proposti dall'*International Commission for Non-Ionizing Radiation Protection* (ICNIRP) sono orientati alla prevenzione dei possibili danni associati agli effetti biologici indotti da esposizioni acute (8), cioè quelli oggi ben accertati.

5.2. Il Progetto Internazionale EMF

Nel maggio 1996, in risposta alle crescenti preoccupazioni della popolazione in molti stati membri, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha avviato un progetto internazionale (*EMF International Project*) per valutare gli effetti sanitari ed ambientali dell'esposizione ai campi elettrici e magnetici di frequenza compresa tra 0 Hz e 300 GHz, inclusi eventuali effetti cancerogeni (9).

Obiettivi del Progetto Internazionale EMF sono:

- (i) fornire revisioni critiche autorevoli ed indipendenti della letteratura scientifica;
- (ii) identificare e colmare le lacune nella conoscenza scientifica, definendo protocolli di ricerca che utilizzino metodologie tra loro compatibili e confrontabili;
- (iii) sostenere una ricerca più focalizzata i cui risultati possano contribuire a migliorare le valutazioni del rischio sanitario;
- (iv) facilitare lo sviluppo di normative universalmente accettabili per la limitazione dell'esposizione umana a EMF e di protocolli standardizzati di misura e controllo delle emissioni di EMF da varie sorgenti;
- (v) diffondere le conoscenze acquisite in modo ampio ed efficace.

Al Progetto collaborano molte organizzazioni internazionali: [Commissione Europea (EC); Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC); Commissione Internazionale per la Protezione dalle Radiazioni Non Ionizzanti (ICNIRP); Commissione Elettrotecnica Internazionale (IEC); Ufficio Internazionale del Lavoro (ILO); Unione Internazionale delle Telecomunicazioni (ITU); Organizzazione del Trattato del Nord Atlantico (NATO) e Programma per l'Ambiente delle Nazioni Unite (UNEP)], enti di ricerca [Ente Nazionale per la Protezione dalle Radiazioni (Regno Unito), Ente Federale per la Protezione dalle Radiazioni (Germania), Istituto Karolinska (Svezia), Amministrazione per gli Alimenti e i Farmaci (Stati Uniti), Istituto Nazionale per le Scienze di Sanità Ambientale (Stati Uniti), Istituto Nazionale di Studi sull'Ambiente (Giappone)] ed oltre 40 governi nazionali.

5.3. Evidenze scientifiche relative all'eventuale cancerogenicità delle radiofrequenze

Le evidenze scientifiche sugli eventuali effetti a lungo termine dell'esposizione a radiazioni non ionizzanti si riferiscono strettamente a determinate bande di frequenza, a causa delle specificità in termini di caratteristiche fisiche, sorgenti ed occasioni di esposizione umana, meccanismi d'interazione con i tessuti biologici, metodi di misura dell'esposizione e grandezze dosimetriche d'interesse.

Verranno, pertanto, qui sintetizzati esclusivamente i risultati delle ricerche (*in vitro*, in animali da laboratorio e nell'uomo) sull'eventuale cancerogenicità dei campi elettromagnetici a radiofrequenza.

Non saranno considerate, in quanto non pertinenti, le evidenze scientifiche sugli eventuali effetti a lungo termine dell'esposizione ad altri tipi di radiazioni non ionizzanti come, ad esempio, i campi elettrici e magnetici a 50/60 Hz.

Le sorgenti, naturali e artificiali, di RF sono: monitor e apparecchi con schermo video (3-30 kHz), trasmettitori radio in modulazione di ampiezza-radio AM (30 kHz-30 MHz), riscaldatori industriali ad induzione (0,3-3 MHz), termoincollatrici a radiofrequenza e dispositivi per marconiterapia (3-30 MHz), trasmettitori radio in modulazione di frequenza-radio FM (30-300 MHz), telefonia mobile (400-1800 MHz), emittenza televisiva, forni a microonde e radarterapia (0,3-3 GHz), sistemi radar e collegamenti satellitari (3-30 GHz) e, sia pure molto debolmente, il sole (3-300 GHz).

Una descrizione dell'ordine di grandezza dei livelli di esposizione per sorgente, tratta da una rassegna della documentazione disponibile negli Stati Uniti (10), è presentata nella Tabella 1. I livelli di esposizione più elevati si riscontrano tra i lavoratori addetti ad operazioni di tempera dei metalli o di saldatura di materiale plastico e tra i fisioterapisti che utilizzano attrezzature per diatermia. Anche gli utilizzatori di trasmettenti mobili o palmari (come, ad esempio, i telefoni

cellulari) possono incorrere in esposizioni di intensità sostenuta. Negli Stati Uniti, i livelli medi di campi elettromagnetici misurabili in ambiente urbano ed ascrivibili a ripetitori radiotelevisivi sono stimati nell'ordine di 0,1 V/m.

Tabella 1. Livelli di campo elettrico a RF e MW per sorgente

Tipo esposizione	Sorgente	Frequenza	Campo elettrico (V/m)
Lavorativa	Forni industriali	250-790 kHz	2-8000
Lavorativa	Saldatrici dielettriche	27,12 MHz	20-1700
Lavorativa	Diatermia onde corte	27 MHz	2-315
Lavorativa	Diatermia microonde	2,45 GHz	17-70
Lavorativa o amatoriale	Trasmittenti palmari	50 o 164 MHz	max 15 o 470
Lavorativa o amatoriale	Trasmittenti mobili	25-164 MHz	3-150
Lavorativa o amatoriale	Videoterminali (30 cm)	15-35 kHz	0,8-13
Residenziale	Forni elettrici (30 cm)	22-34 kHz	4-5
Residenziale	Forni a microonde (5 cm)	2,45 GHz	10-140
	Forni a microonde (100 cm)		1-2
Terapeutica	Diatermia onde corte	27 MHz	400-4000
Residenziale	Trasmittitori radio-TV	FM-VHF	0,1
Residenziale	Radar traffico stradale	UHF	0,03

kHz = 10^3 Hz; MHz = 10^6 Hz; GHz = 10^9 Hz; V/m = volt/metro; FM = modulazione di frequenza; VHF = 30-300 MHz; UHF = 300 MHz-3 GHz.

Il 3% della popolazione urbana sarebbe esposta a campi elettrici d'intensità superiore a 1 V/m generati da trasmettitori operanti in modulazione d'ampiezza (AM), lo 0,5% a campi elettrici >2 V/m generati da emittenti in modulazione di frequenza (FM), lo 0,1% a campi >2 V/m generati da antenne televisive a frequenza molto elevata (VHF) e lo 0,01% a campi elettrici >1 V/m generati da trasmettitori televisivi a frequenza elevatissima (UHF).

Le RF possono produrre effetti biologici che dipendono dalla frequenza e dall'intensità del campo. Non necessariamente tali effetti biologici si traducono in danni per la salute.

Le RF al di sopra di 10 GHz sono assorbite dalla superficie della pelle e pochissima energia penetra nei tessuti sottostanti. La grandezza dosimetrica fondamentale per queste bande di radiazione RF è la densità di potenza, in watt al metro quadro (W/m^2) e relativi sottomultipli (mW/m^2 o $\mu W/m^2$). L'esposizione a RF di frequenza superiore ai 10 GHz può indurre cataratte oculari e ustioni della pelle solo per densità di potenza superiori a $1000 W/m^2$. Questi livelli si riscontrano esclusivamente nelle immediate vicinanze di radar di potenza, lungo i lobi di emissione, e praticamente mai in altri ambienti di vita o di lavoro.

Le RF tra 1 MHz e 10 GHz penetrano nei tessuti esposti e producono calore a seguito dell'assorbimento locale di energia. La profondità di penetrazione dipende dalla frequenza del campo ed è maggiore alle frequenze più basse. L'assorbimento di energia si misura come tasso di assorbimento specifico (SAR) entro una data massa di tessuto, in watt al chilogrammo (W/kg). L'esposizione a RF in queste bande può determinare cataratte oculari e ustioni della pelle soltanto per valori di SAR molto elevati, presenti entro decine di metri di distanza dal fascio di emissione di potenti antenne FM, aree inaccessibili al pubblico in quanto collocate generalmente in cima a torri elevate. A fini di confronto si tenga presente che, nelle condizioni di massimo accoppiamento (cioè di massimo trasferimento di energia al corpo), occorre una densità di energia incidente di $100 W/m^2$, ovvero un campo elettrico di circa 200 V/m, per produrre un SAR di 4 W/kg .

Livelli di SAR maggiori di 4 W/kg sono in grado di indurre aumenti della temperatura locale o corporea superiori a 1°C. Questi aumenti di temperatura possono innescare varie risposte

fisiologiche e risposte legate alla termoregolazione, compresa una ridotta capacità di svolgere attività mentali o fisiche. Il riscaldamento indotto può influenzare lo sviluppo fetale (ma effetti teratogeni si verificano solo se la temperatura del feto aumenta per ore di 2-3°C all'ora), determinare effetti negativi sulla fertilità maschile e provocare opacità oculari (cataratta). Per quanto detto sopra gli effetti descritti possono verificarsi solo a seguito di esposizioni acute ad alti livelli di RF, che non si riscontrano nella vita quotidiana.

Le RF al di sotto di 1 MHz non producono un riscaldamento significativo; inducono invece correnti elettriche nei tessuti, misurate in termini di densità di corrente ed espresse in ampere al metro quadro (A/m^2). Le numerose reazioni chimiche implicate nei processi vitali sono associate a normali densità di correnti "di fondo" di circa $10 mA/m^2$. Densità di corrente indotte superiori a $100 mA/m^2$ possono interferire con i normali meccanismi fisiologici e provocare contrazioni muscolari involontarie.

Per quanto riguarda eventuali effetti cancerogeni, secondo l'OMS (11, 12) ed altri panel internazionali di esperti (13-15), le attuali evidenze scientifiche fanno ritenere improbabile l'ipotesi che le RF inducano o promuovano tumori.

5.4. Studi sperimentali

Sono stati condotti molti studi tossicologici di genotossicità delle RF in vitro e in vivo (mutagenicità; induzione di aberrazioni cromosomiche, micronuclei e sister chromatid exchange; danni e riparazione del DNA), la maggior parte dei quali non ha dimostrato effetti genotossici ascrivibili all'esposizione a RF (13-16).

Gli studi di cancerogenesi su roditori non hanno fornito evidenze convincenti di effetti sull'induzione, la promozione o la progressione di tumori (16, 17). In uno studio è stato osservato che l'esposizione di topi geneticamente modificati a campi RF simili a quelli usati nella telefonia cellulare induceva, nei gruppi tenuti in maggiore prossimità dell'antenna (0,65 m), un aumento d'incidenza di linfomi (18). Questo studio è attualmente in corso di replicazione. Sono, inoltre, necessarie altre ricerche che permettano di valutare quanto questi modelli sperimentali (roditori nei quali viene geneticamente indotta una particolare suscettibilità ad alcuni tipi di tumore) siano rilevanti per individuare potenziali agenti cancerogeni per l'uomo.

5.5. Studi epidemiologici

La relazione tra esposizione a RF e rischio di tumori è stata analizzata in diverse indagini epidemiologiche a loro volta esaminate in rassegne recenti (13-15, 19, 20). Gli Autori di queste rassegne concordano nell'affermare che gli studi al momento disponibili (qualche studio di sorveglianza della mortalità per professione, un piccolo numero di coorti di personale militare con unità di radaristi, una coorte di radioamatori, una piccola coorte di addette alla saldatura a RF di materie plastiche, qualche studio geografico su residenti in prossimità di trasmettitori radiotelevisivi) non forniscono informazioni adeguate per un'appropriata valutazione dell'eventuale cancerogenicità per l'uomo dell'esposizione a RF, a causa della eterogeneità delle situazioni espositive considerate, della qualità tutt'altro che soddisfacente dei metodi di stima dell'esposizione (quasi sempre presunta in base a titolo professionale e mansione ovvero per prossimità della residenza a sorgenti fisse di RF) oltreché dell'incoerenza dei loro risultati.

5.5.1. Il rischio di tumori tra gli utilizzatori di telefoni cellulari

Un cenno a parte meritano gli studi sul rischio di tumori tra gli utilizzatori di telefoni cellulari, perché alcuni contributi sono stati pubblicati molto di recente (21-25) e non compaiono nelle rassegne precedentemente citate. Tutti questi studi hanno prodotto risultati rassicuranti.

Nessuno dei tre studi caso-controllo sui tumori cerebrali (22-24) ha evidenziato un'associazione tra incidenza di queste neoplasie e uso del telefono cellulare dichiarato all'intervista, né una tendenza all'aumento del rischio in funzione dell'intensità riferita d'uso.

Nello studio di una coorte di circa 256.000 titolari di contratto di telefonia mobile negli USA, limitata ad un solo anno di follow-up a causa di inconciliabilità con le norme in materia di tutela della privacy in vigore in alcuni stati federali, la mortalità per tutti i tumori non risultava correlata all'intensità d'uso del cellulare, il piccolo numero di decessi per tumori cerebrali (6 casi) e leucemie (15 casi) non consentiva analisi robuste dal punto di vista statistico e l'unica causa di morte per la quale si osservava un incremento di rischio associato all'intensità d'uso del cellulare erano gli incidenti automobilistici (21).

Nella coorte dei 420.095 danesi utenti di servizi di telefonia mobile tra il 1982 ed il 1995 (25) non si osservavano eccessi di rischio per tumori cerebrali, delle ghiandole salivari e leucemie, né variazioni del rischio per questi tumori in relazione alla durata dell'uso del telefono, al tempo trascorso dal primo contratto d'utenza, all'età al momento della sottoscrizione del primo contratto e al tipo di cellulare (analogico o digitale).

Bisogna ammettere che il periodo di latenza osservato in tutti questi studi potrebbe essere troppo breve per evidenziare un effetto su stadi precoci o un effetto sui tumori cerebrali a più lenta crescita. D'altra parte, appare ragionevole concludere che l'esposizione alle RF da telefoni cellulari non sembra promuovere la crescita di preesistenti lesioni cerebrali, in quanto il recente e intenso uso del cellulare da parte di un gran numero di soggetti inclusi nella coorte danese (25) avrebbe evidenziato eventuali effetti negativi (26).

È attualmente in corso in 14 Paesi del mondo uno studio caso-controllo internazionale (Progetto INTERPHONE) sui tumori cerebrali e della parotide in relazione all'uso del telefono cellulare, coordinato dalla Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (27), cui partecipa anche l'Italia (28). Lo studio si propone di valutare se l'incidenza di neoplasie nelle sedi anatomiche più vicine alla sorgente di emissione risulti associata:

- (i) alla durata e frequenza d'uso del telefono cellulare;
- (ii) all'intensità di esposizione alle RF utilizzate nella telefonia mobile.

Il primo obiettivo è stato affrontato anche dagli studi epidemiologici che abbiamo già descritto con risultati rassicuranti. Tuttavia, il progetto INTERPHONE, grazie alle dimensioni attese e all'arruolamento prospettico di casi incidenti a partire dalla fine del 2000, dovrebbe consentire analisi di maggior dettaglio sia riguardo alla sede anatomica e al tipo istologico della neoplasia, sia riguardo alle esposizioni di maggior durata e di più elevata intensità. Inoltre, esso terrà conto dell'uso dei telefoni digitali, scarsamente diffusi nei periodi coperti dagli studi precedenti. La valutazione dell'ipotesi che l'esposizione alle radiofrequenze utilizzate dai telefoni cellulari possa promuovere lo sviluppo di tumori nelle sedi anatomiche più vicine alla sorgente di emissione è un obiettivo molto ambizioso e mai affrontato sinora. La metodologia utilizzata per la valutazione quantitativa dell'esposizione consisterà nel connotare le informazioni sull'uso del cellulare, raccolte durante l'intervista, con stime di SAR locale elaborate mediante studi dosimetrici, teorici e sperimentali, per i diversi tipi di telefoni e per diverse modalità d'uso.

5.5.2. Il rischio di leucemia infantile tra i residenti in prossimità di trasmettitori radiotelevisivi

Per quanto riguarda, in particolare, le RF utilizzate nella trasmissione di segnali radio o TV ed il rischio di leucemia infantile, sono disponibili in letteratura sei studi epidemiologici su mortalità o incidenza di tumori infantili tra i residenti in prossimità di ripetitori radiotelevisivi (29-34).

Vi sono numerosi elementi metodologici pertinenti lo studio statistico nel raggruppamento (cluster) di malattie che sono importanti da ricordare: essenzialmente i cluster possono essere distinti in due gruppi distinti: primo, un fenomeno naturale generalmente associato alla diffusione di una malattia infettiva ed un secondo, associato all'aggregazione di casi di malattia attorno a fonti di punto.

I metodi disponibili per il primo tipo sono stati valutati in una serie di esami di database applicati al cancro.

Tuttavia l'indagine di cluster attorno a fonti puntuali è stata più problematica.

Uno dei problemi basilari si riferisce a quello che è stato spesso nominato come il caso del "furbo tiratore texano".

In questo scenario molti colpi sono lanciati sul fianco di una stalla e successivamente un bersaglio dipinto intorno ai fori provocati dai colpi.

Una conseguenza di questo, quando applicata ad una situazione epidemiologica, è che il calcolo della probabilità che qualsiasi aggregazione sia dovuta o non dovuta soltanto al caso, è virtualmente impossibile.

Il miglior test statistico sviluppato per questa situazione di fonti puntuali è derivato dal lavoro di John Bithell e John Stone negli anni 1980-1990.

Selvin *et al.* (29) hanno analizzato l'eventuale presenza di cluster spaziali di tumori (51 leucemie, 35 tumori cerebrali e 37 linfomi) diagnosticati nel periodo 1973-1988 tra bambini e giovani residenti a San Francisco (circa 50.700 soggetti di età inferiore a 21 anni) in riferimento ad una sorgente fissa di RF (Sutro Tower). Nessuno dei tre diversi approcci analitici utilizzati (due analisi spaziali essenzialmente basate sul confronto tra distanze effettive delle sezioni di censimento di residenza dei casi dalla sorgente e distanze attese nell'ipotesi di distribuzione spaziale random delle abitazioni e un confronto dei tassi d'incidenza tra "esposti" e "non esposti") evidenziava disomogeneità nella distribuzione spaziale dei casi statisticamente significative.

Maskarinec *et al.* (30) hanno realizzato uno studio caso-controllo, tra la popolazione infantile residente nella Waianae Coast (Hawaii), dove era situato un centro di telecomunicazioni della Marina. Nell'area si erano verificati 12 casi di leucemia nel periodo 1977-1990. Dal registro degli assistiti dal centro sanitario locale sono stati estratti a sorte 4 controlli per caso, appaiati per sesso ed età (48 bambini di controllo). I genitori di casi e controlli sono stati intervistati (non in cieco rispetto all'eventuale malattia del bambino). Un'analisi per dati appaiati permetteva di calcolare un odds ratio di 2,0 (IC 95% 0,6-8,3) per i bambini residenti in un raggio di 2,6 miglia intorno ai trasmettitori, e di 2,8 (0,6-8,3) per coloro che presentavano familiarità per tumori. Nessun altro dei fattori di rischio indagati (es. alcune esposizioni professionali dei genitori, esposizione a raggi X in utero e dopo la nascita, abitudini al fumo dei genitori) risultava più frequente tra i casi che tra i controlli. Il piccolo numero di soggetti in studio, l'inadeguata valutazione dell'esposizione a RF (semplicemente inferita attraverso la distanza tra residenza ed impianto), il mancato controllo di potenziali confondenti nell'analisi, limitano grandemente l'interpretazione dei risultati di questo studio.

In Gran Bretagna è stata analizzata l'incidenza di tumori negli anni 1974-1986 tra la popolazione residente in un'area di 10 km di diametro intorno al trasmettitore radiotelevisivo di Sutton Coldfield, circa 400.000 persone (31). L'analisi si basava sul confronto tra casi osservati

ed attesi in due aree concentriche di 2 km e 10 km di raggio con il trasmettitore al centro. Il rapporto tra casi osservati ed attesi di leucemia infantile (0-14 anni) entro 0-10 km dal trasmettitore era 34/29,7 e 2/1,1 entro 2 km. Il test di Stone (condizionale) non indicava disomogeneità spaziali dei rischi relativi di leucemia infantile all'aumentare della distanza dalla sorgente. Si osservava, invece, un gradiente spaziale nell'incidenza di leucemia, melanoma cutaneo e tumori della vescica tra gli adulti. Questi risultati erano difficili da spiegare tenuto conto dei bassi livelli di esposizione verosimilmente in gioco: misure e stime della densità di potenza dei segnali generati dal trasmettitore di Sutton Coldfield davano valori massimi, a 2.5 m dal suolo, di 0,013 W/m² (pari, in termini di campo elettrico, a 2,2 V/m) per le frequenze TV e 0,057 W/m² (pari a 4,6 V/m) per le FM.

A seguito di questa osservazione, è stata studiata in tutta la Gran Bretagna l'incidenza dei tumori tra la popolazione residente in prossimità dei trasmettitori radiotelevisivi con potenza effettiva irradiata di almeno 500 kW per la televisione e 250 kW per la radio, con riferimento al periodo 1974-1986 (32). Tra la popolazione residente entro un raggio di 10 km da ciascuno dei 20 ripetitori (circa 3.9 milioni di abitanti nell'insieme) si erano verificati 3.305 casi di leucemia negli adulti (RR 1,03; IC 95% 1,00-1,07) e si osservava un declino del rischio in funzione della distanza, ma non si evidenziavano eccessi tra i residenti entro 2 km dai ripetitori. Il rischio di leucemia infantile (317 casi osservati vs 327 attesi entro 10 km di distanza; 10 osservati vs 9 attesi entro 2 km) non mostrava trend in funzione della distanza dai trasmettitori (Stone P = 0,266).

In Australia, Hocking *et al.* (33) hanno studiato l'incidenza e la mortalità per tumori in tre comuni interessati dalla presenza di trasmettitori televisivi. Il valore massimo della densità di potenza stimata nell'area in esame era di circa 0,08 W/m² e scendeva a 0,02 W/m² a 4 km di distanza dalla sorgente. Il modello utilizzato per stimare la densità di potenza del segnale nell'area in studio teneva conto della potenza effettiva irradiata e della distanza spaziale in linea d'aria dalle emittenti. Una serie di misure dirette al suolo evidenziava che il modello sovrastimava abbondantemente i livelli di campo al suolo. Gli Autori non danno informazioni, peraltro, sulla validità globale della stima di livello di esposizione per area utilizzata nell'analisi. Il confronto fra i tre comuni ubicati intorno al sito ("area interna", 135.000 abitanti) ed i sei comuni circostanti ("area esterna", 450.000 residenti) sul periodo 1972-1990, mostrava un incremento del rischio di leucemia infantile nell'area interna, con aumento sia dell'incidenza (RR 1,58; IC 95% 1,07-2,34), sia della mortalità (RR 2,32; IC 95% 1,35-4,01).

I risultati dello studio di Hocking *et al.* (33) sono stati confutati in un'indagine realizzata da McKenzie *et al.* (34). Questi ricercatori fanno notare che lo studio di Hocking *et al.* (1996), oltre ai limiti legati alla natura ecologica del disegno, presentava altri problemi. In primo luogo, erano stati inclusi nell'analisi solo alcune delle aree geografico-amministrative situate in prossimità dei tre ripetitori radiotelevisivi. In secondo luogo, l'analisi si era limitata ad un confronto dei tassi d'incidenza e mortalità per leucemia infantile tra distretti "vicini" e "lontani" dal trasmettitore, laddove sarebbe stato possibile valutare l'andamento dei tassi in funzione di un gradiente di esposizione stimato in base alle potenze di emissione delle antenne e della distanza dalla sorgente.

L'analisi geografica viene dunque replicata, ottimizzandone il disegno. Vengono incluse nell'analisi tutte le 16 aree geo-amministrative situate attorno ai tre ripetitori, analizzandone i tassi di incidenza della leucemia infantile sul periodo 1972-1990.

Vengono effettuate stime teoriche dell'intensità media del segnale emesso dalle antenne per le diverse aree geografiche interessate dallo studio (basate sulla potenza effettiva irradiata, l'angolo di deflessione del segnale e la distanza dalla sorgente) e le stime vengono validate con misure a varia distanza dalle sorgenti. La correlazione tra intensità del segnale stimata da modello e misurata non era affatto buona nell'insieme, ma migliorava molto per i punti di

misura situati ad almeno 300 metri di distanza dal ripetitore e quando non vi erano ostacoli (alberi o edifici) tra antenna e sito di misura. Le misure a livello stradale erano estremamente variabili anche su aree di pochi metri di raggio, a causa di fenomeni di riflessione del segnale da parte di edifici ed oggetti. Erano notevoli le differenze esterno/interno: ad esempio, sul tetto di un'abitazione della zona si misurava un segnale con densità di potenza di $0,03 \text{ W/m}^2$, in giardino di $0,66 \text{ mW/m}^2$ in media e in casa $0,17 \text{ mW/m}^2$.

Vengono utilizzati indicatori di stato socio-economico di area per controllare nell'analisi l'eventuale effetto di confondimento (a livello aggregato) esercitato dallo stato sociale.

Si tiene conto del periodo in cui le stazioni televisive di Sydney hanno cominciano a trasmettere sulle 24 ore (un canale cominciò a trasmettere nel 1977-1978 e se ne aggiunsero altri a partire dalla metà degli anni '80) per aggiungere una dimensione temporale (1972-1978; 1979-1984; 1985-1990) al confronto dell'andamento dei tassi di leucemia infantile tra aree geografiche e in funzione delle stime di intensità di esposizione.

L'analisi evidenziava una tendenza all'aumento dell'incidenza di leucemia infantile in funzione sia dell'intensità stimata di esposizione a RF generate dai ripetitori radiotelevisivi, sia dell'aumento dell'indice di stato socio-economico medio dell'area. Risultava evidente, tuttavia, che una sola area influenzava in modo determinante i risultati: il distretto di Lane Cove, situato nella zona più vicina alle sorgenti e che mostrava un tasso d'incidenza di leucemia infantile insolitamente elevato (17×10^{-5} come media di periodo) rispetto a tutti gli altri distretti (media di periodo $\cong 6 \times 10^{-5}$) e anche in confronto agli altri distretti equidistanti dai trasmettitori (North Sydney = $7,1 \times 10^{-5}$ e Willoughby = $6,1 \times 10^{-5}$). Inoltre l'analisi temporale mostrava che Lane Cove presentava un tasso di leucemia linfatica acuta particolarmente elevato per la fascia d'età 0-4 anni anche prima dell'avvio delle trasmissioni televisive su 24 ore (il tasso di $LLA_{0-4 \text{ anni}}$ nel periodo 1972-1978 era superiore a 40×10^{-5} , scendeva a 20×10^{-5} nel 1979-1984 e tornava a superare 30×10^{-5} nel 1985-1990). Nessun trend tra tassi d'incidenza di leucemia infantile ed intensità stimata di esposizione alle RF generate dai ripetitori radiotelevisivi era evidenziabile quando si escludeva il distretto di Lane Cove. Il cluster spaziale di leucemia infantile in questo specifico distretto, tuttavia, difficilmente poteva essere attribuito all'esposizione a RF generate dai ripetitori radiotelevisivi, in quanto era osservabile ben prima dell'avvio delle trasmissioni da parte del primo ripetitore installato.

In conclusione, gli studi geografici di popolazione condotti sinora non hanno evidenziato cluster spaziali di leucemia infantile associati alla distanza da trasmettitori radiotelevisivi.

Un solo studio ha cercato di valutare la relazione tra distanza dalla sorgente e intensità misurata del campo elettromagnetico (34), con risultati tutt'altro che confortanti dal punto di vista dell'accuratezza dell'indicatore "distanza della residenza dai trasmettitori radiotelevisivi" come proxy dell'esposizione dei residenti a RF.

Sulla base di queste osservazioni, coerenti con quanto atteso a priori (35) e che meriterebbero di essere ulteriormente replicate, si può affermare che le analisi spaziali dei tassi di mortalità o d'incidenza basate esclusivamente sulla distanza da ripetitori radio-TV non sono informative riguardo all'eventuale associazione tra i diversi outcome in studio e l'esposizione a RF generate dai trasmettitori, neppure in riferimento ai livelli di esposizione come medie o gradienti di gruppo.

6. Esiste una relazione tra leucemia e residenza nell'area di 10 km intorno all'impianto di S. Maria di Galeria di Radio Vaticana?

6.1. Introduzione

Negli anni '50 è stato costruito un grande centro radio (Radio Vaticana) a nord di Roma: è costituito da numerosi impianti con potenze di emissione che vanno da 50 a 500 kW che trasmettono in tutto il mondo, collocati su una superficie di circa 450 ettari nella zona di Cesano.

Successivamente si sono sviluppati insediamenti abitativi nelle immediate vicinanze.

Oggi, nell'area di 10 km di raggio dall'epicentro dell'impianto, abitano più di sessantamila persone, con quasi diecimila bambini da 0 a 14 anni (al 1999).

Negli ultimi anni la popolazione residente nell'area ha ripetutamente segnalato sgradevoli interferenze delle trasmissioni vaticane con apparecchi domestici (citofoni, radio, ecc.); infine un sospetto di eccesso di casi di leucemia infantile è stato avanzato da un medico di base locale e inesorabilmente attribuito all'impianto radio; un comitato locale di cittadini è sorto per sostenere quest'ipotesi.

In risposta alle crescenti preoccupazioni della popolazione, la locale Azienda Sanitaria Roma E ha coinvolto l'Osservatorio Epidemiologico della Regione Lazio (OER Lazio), dal 2000 Agenzia di Sanità Pubblica (ASP).

Dal 1996 al 2001 sono stati condotti alcuni studi ecologici descrittivi sulla mortalità e sull'incidenza di leucemia nella zona: sono stati prodotti alcuni rapporti (37, 38) concordanti nell'indicare l'esistenza di un eccesso di mortalità per leucemia ed un eccesso di incidenza di leucemia infantile nell'area, confrontata con il comune di Roma; è stata inoltre sostenuta, sia per la mortalità per tutte le età che per l'incidenza di leucemia infantile, l'esistenza di un gradiente decrescente con la distanza dall'impianto.

6.2. Dati di mortalità

Nella Regione Lazio, i certificati di morte (ISTAT) sono centralizzati da alcuni anni presso l'OER Lazio (oggi ASP) (RENCAM).

I dati di morte sono disponibili in un data base regionale entro poco più di un anno dalla loro compilazione, con un recupero di quasi due anni rispetto alla disponibilità del data base nazionale ISTAT.

L'ASP dispone inoltre di denominatori di popolazione suddivisi per Sezioni censuali ISTAT.

6.3. Morbosità

Non sono disponibili a livello nazionale dati di morbosità per leucemie; esistono tuttavia 14 registri tumori locali che registrano casi incidenti, consentendo una stima dell'incidenza nazionale.

La Regione Lazio dispone di un registro tumori infantili che in modo attivo raccoglie sistematicamente le nuove diagnosi di tumori infantili, anche in visione retrospettiva.

Molti centri di oncologia infantile italiani partecipano all'Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP) segnalando con apposita scheda ad un centro nazionale (Bologna) le nuove diagnosi di leucemia. Tutti i casi vengono centralizzati come

6.5. Uso della distanza quale surrogato dell'esposizione

Partendo dall'ipotesi che l'impianto radio emetta radiazioni associabili alla leucemia in modo uniforme nel tempo e nella dose ed equidirezionali, l'ASP Lazio ha usato, quale surrogato dell'esposizione, la distanza aerea da un punto centrale dell'area dell'impianto ed il centroide della sezione censuale ISTAT ove erano residenti i casi al momento della diagnosi o v'era l'ultima residenza dei deceduti: sono stati definiti cinque cerchi concentrici con incrementi di 2 km ciascuno, da 0 a 10 km.

Le perplessità che sorgono nell'uso della distanza aerea quale surrogato dell'esposizione sono dovute a:

- Il punto di partenza, al centro dei 400 ettari del territorio dell'impianto, non corrisponde alla fonte di emissione: infatti il sistema di antenne da onde medie dal quale dipendono le principali emissioni (costituito da 4 torri) è collocato ad alcune centinaia di metri dal centro: un diametro dell'area arriva vicino ai 2 km.
- Le antenne non hanno emissioni omnidirezionali, bensì sono decisamente direzionali e puntano a coni diversi in diverse ore del giorno e per durate diverse.
- Le trasmissioni sono intermittenti e direzionali e le loro durate nelle varie direzioni non sono le stesse.
- La zona è collinare (ad esempio da alcune zone le antenne sono visibili, da altri settori no).
- Non si tiene conto delle numerose fonti di interferenza possibili dentro e fuori dalle case.
- Non si valorizza l'esposizione negli ambienti interni.
- Si assume erroneamente che le radiazioni RF penetrino all'interno delle abitazioni senza attenuazione, mentre, di fatto, sono schermate da muri e da altri ostacoli (per apprezzare il peso di questo fattore, si veda quanto osservato in merito allo studio di McKenzie *et al.* (34) nella sezione 5.5.2).

7. Risultati

7.1. Mortalità

L'analisi di mortalità per tutte le età per gli anni 1987-1998 è stata effettuata dall'ASP Lazio per diversi gruppi di cause anche per le unità censuali giacenti entro 10 km dal centro radio di S. Maria di Galeria (38): i rapporti standardizzati di mortalità sono stati calcolati rapportando i decessi segnalati nei residenti nella zona con i decessi attesi applicando il tasso di mortalità per lo stesso anno e causa dell'intero comune di Roma.

Non si avevano differenze significative di mortalità per le cause indagate, inclusa la leucemia per i due sessi.

Negli anni 1987-1998 sono stati segnalati, in totale e su tutte le età, 40 decessi per leucemia tra i residenti, al momento della morte, nell'area di recente insediamento urbano di raggio 10 km da Radio Vaticana (21 tra gli uomini e 19 tra le donne). Un numero di casi inferiore a quello atteso applicando i tassi di mortalità di Roma.

Tuttavia, i deceduti per leucemia (a qualunque età e per qualunque tipo istologico) e sono stati analizzati, separatamente per i due sessi, e per distanza tra il centroide della sezione censuale comprendente la residenza al momento della morte ed il centro geografico del territorio dell'impianto Vaticano; la distanza è stata classificata in 5 bande concentriche di 2 km di incremento, da 0 a 10.

Confrontando il numero di morti osservato con quello atteso applicando i tassi di mortalità del comune di Roma, sebbene in nessuna delle bande il numero di morti osservati superi significativamente quelli attesi (anzi in alcuni punti l'SMR è inferiore ad 1); risulta statisticamente significativo il test per il decremento con la distanza (Test di Stone $p=0,03$), ma soltanto per i maschi (Tabella 2).

Tabella 2. Radio Vaticana e maschi deceduti adulti (>14 anni) per leucemia nei 10 km: casi osservati ed attesi nei 12 anni dal 1987 al 1998

Distanza calcolata dal centroide della sezione censuale alla morte							Totale Stone
su 5 bande							
Distanza km	0-2	2-4	4-6	6-8	8-10	0-10	
<i>Attesi</i>	0,69	3,68	7,22	6,25	4,35	22,2	0,03
<i>Osservati</i>	2	6	7	5	1	21	
<i>SMR</i>	290	163	97	80	23	95	

Distanza calcolata dall'abitazione di residenza alla morte						Totale Stone
Distanza km	0-4*	4-6	6-8	8-10	0-10	
<i>Attesi</i>	4,37	7,22	6,25	4,35	22,19	0,06
<i>Osservati</i>	6	8	6	1	21	
<i>SMR</i>	137	111	96	23	95	

**Nessun morto entro i 2 km dal Centro Radio*

Sostituendo al centroide della sezione censuale le coordinate geografiche della reale abitazione del deceduto, quale indirizzo al momento della morte, cade il primo anello (0-2 km) ove non ci sono morti ed il P calcolato con il test di Stone diventa 0,06.

I morti adulti sostanzialmente sono casi di leucemia dell'anziano: l'età media d'età di 65 anni, con una mediana di 71 anni ed il 71% con età superiore a 65 anni: quindi si tratta di leucemie ben diverse da quelle pediatriche.

Per le donne non v'è alcun segnale di distribuzione spaziale usando l'una o l'altra delle misure di distanza (Tabella 3).

Tabella 3. Radio Vaticana e donne decedute adulte (>14 anni) per leucemia nei 10 km: casi osservati ed attesi nei 12 anni dal 1987 al 1998

Distanza calcolata dal centroide della sezione censuale alla morte							Totale	Stone
<i>su 5 bande</i>								
Distanza km	0-2	2-4	4-6	6-8	8-10	0-10		
Attesi	0	2,32	4,71	4,13	3,62	15,2		0,86
Osservati	0	3	5	6	5	19		
SMR	0	129	106	145	138	125		

Distanza calcolata dall'abitazione di residenza alla morte						Totale	Stone
Distanza km	0-4*	4-6	6-8	8-10	0-10		
Attesi	2,32	4,71	4,13	3,62	14,78		0,12
Osservati	6	2	5	6	19		
SMR	259	42	121	166	129		

*Nessun morto entro i 2 km dal Centro Radio

7.2. Incidenza della leucemia

Dal Registro Regionale delle Leucemie Infantili è stato costruito il trend di incidenza di leucemia infantile per il comune di Roma per gli anni di diagnosi 1987-1999: un trend costante nel tempo.

Il confronto tra i tassi di incidenza per leucemia infantile, per i 13 anni considerati, tra il comune di Roma e l'area di residenza entro 10 km dal Centro, non mostra differenze significative (SIR = 1,22; IC 95% = 0,56-2,27). Sette casi di leucemia linfoide acuta ed una caso di mieloide acuta sono stati identificati nei tredici anni dal 1987 al 1999 in bambini da 0 a 14 anni residenti da almeno sei mesi dalla diagnosi nell'area che circonda per 10 km il Centro di S. Maria di Galeria. La Figura 2 ne mostra l'andamento nel tempo per sesso ed età.

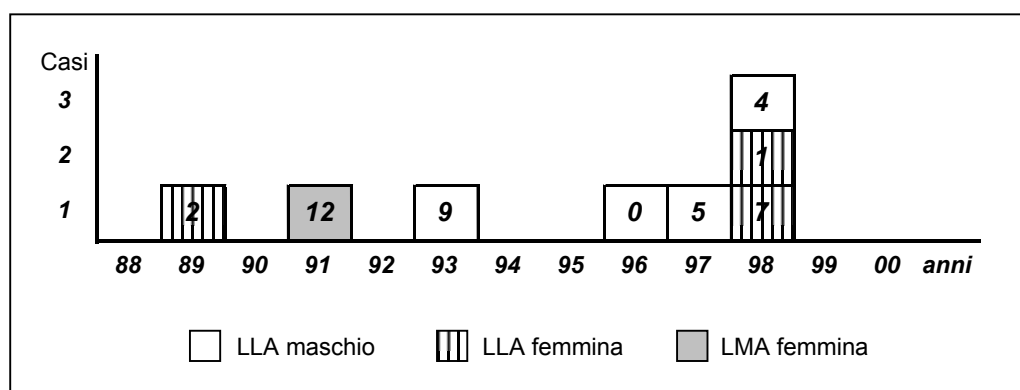


Figura 2. Casi di leucemia in residenti nei 10 km da Radio Vaticana per anno di diagnosi e sesso (nelle caselle l'età alla diagnosi)

Degli otto casi, sei risiedevano nell'area dalla nascita e due vi sono giunti successivamente (il caso di LMA ed un caso di LLA di cinque anni): la Figura 3 mostra la distribuzione del tempo tra inizio della residenza e diagnosi per età e sesso; 4 casi sono stati diagnosticati tra bambini che vivevano da più breve tempo nella zona, contrariamente all'ipotesi di un'associazione tra esposizione residenziale e leucemia.

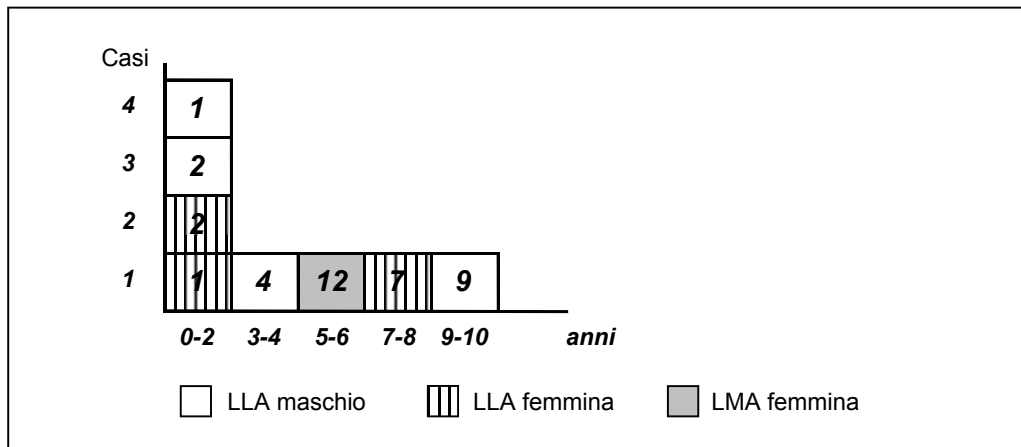


Figura 3. Durata della residenza nei 10 km da Radio Vaticana dei casi di leucemia (nelle caselle l'età alla diagnosi)

In assenza di qualsiasi misura di esposizione a radiazioni provenienti dall'antenna vaticana è stato ipotizzato che la distanza omogenea da un singolo punto, posto al centro geometrico dell'area del Centro radio, fosse un surrogato dell'esposizione.

È stato quindi assunto che l'esposizione diminuisse in maniera uniforme all'aumentare della distanza dal punto centrale.

È stata formulata la seguente ipotesi di associazione tra esposizione e leucemia: l'incidenza di leucemia diminuisce all'aumentare della distanza tra il centro geometrico del territorio della stazione radio ed il centroide della sezione censuale contenente la residenza del caso.

Per verificare quest'ipotesi, anche per i casi incidenti, sono stati arbitrariamente definiti cinque anelli concentrici di omogenea distanza (in km) dal centro: rispettivamente di 2, 4, 6, 8 e 10 km (Figura 4).

La popolazione infantile residente in ciascun anello è stata stimata dalle sezioni censuali raccolte negli anelli, mentre l'appartenenza della residenza dei casi al momento della diagnosi alla specifica sezione censuale definiva l'appartenenza ad un singolo anello.

I limiti di confidenza al 95% del SIR calcolato per ciascun anello contengono sempre l'unità, quindi in nessun anello si raggiunge una significativa differenza con l'incidenza stimata per il comune di Roma, né v'è differenza per l'intera area di 10 km.

Nel primo anello i casi attesi nei tredici anni considerati sono 0,16, mentre invece è stato diagnosticato un caso di leucemia in un bimbo di 9 anni nel 1993.

La semplice regressione lineare tra distanza e SIR è debolmente significativa, ma è fortemente condizionata dai suoi estremi (il caso più vicino all'impianto ed i due zeri degli ultimi due anelli).

Per evitare l'effetto di casi estremi sulla regressione (1 caso in 0-2 km e zero in 6-8 km, 8-10 km) è stato applicato il test di Stone, test costruito proprio per verificare la significatività di

associazioni inverse tra distanza da una sorgente puntiforme di esposizione ed incidenza di eventi.

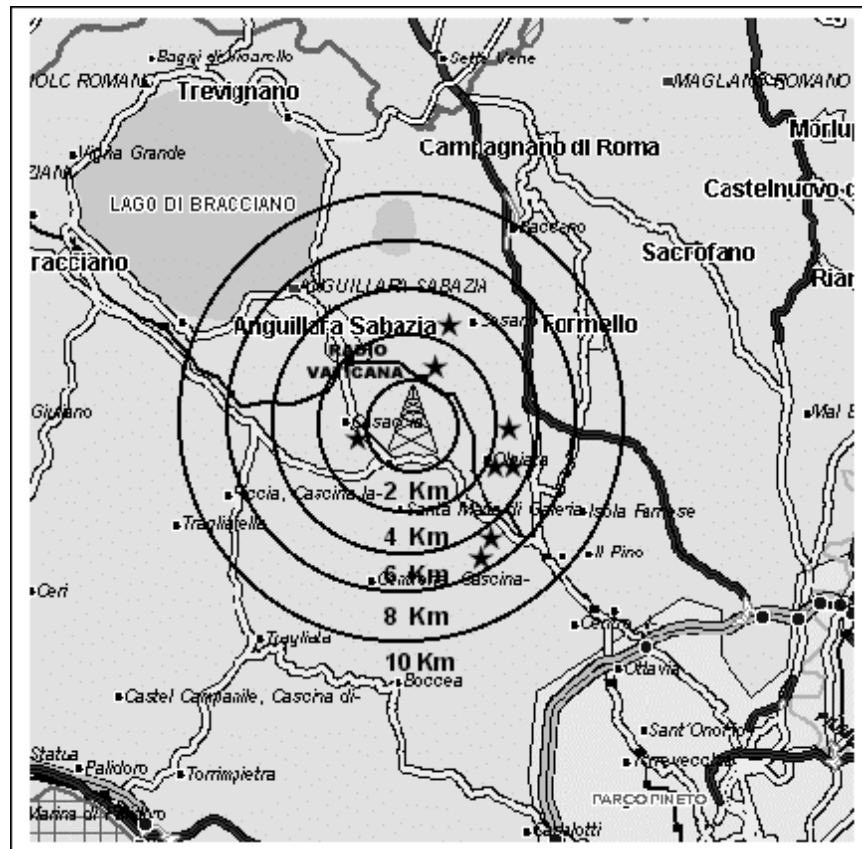


Figura 4. Carta geografica della zona con casi incidenti (1987-99) di leucemia infantile (stelle) per residenza alla diagnosi e cerchi dal centro di Radio Vaticana di raggi 0-4 km, 4-6 km, 6-8 km, 8-10 km

Nel rapporto dell'ASP Lazio il test di Stone sui casi attesi ed osservati (1-2-5-0-0) dei cinque anelli concentrici è statisticamente significativo ($p=0,04$), ma lo stesso test di Stone basato sulla regressione isotonica ordinale (44), perde di precisione quando applicato ad anelli privi di casi osservati, quali gli anelli 6-8 e 8-10 km, nel caso in questione, per cui è suggeribile diversa aggregazione spaziale dei casi.

Riformulando quindi l'aggregazione degli otto casi di leucemia infantile nelle prime tre bande che contengono i casi, sia pure con incrementi di raggio disuguali (0-2 km, 1 caso; 2-4 km due casi e 4-10 km cinque casi) il test offre un valore di $p=0,04$ debolmente significativo (Tabella 4).

Se si escludesse il caso di leucemia mieloide diagnosticata in un bimbo di 12 anni nel 1991, residente nel terzo anello, il test di Stone diventerebbe non significativo ($p=0,09$).

Pur nella correttezza dei metodi, la significatività rilevata non è robusta, infatti la distanza viene calcolata come distanza aerea tra il centro dell'impianto ed il centro dell'unità censuale contenente la residenza del caso; sostituendo a questo punto d'arrivo la ben più razionale

residenza effettiva del caso, determinata con le coordinate geografiche, la serie diventa di 2-4-2 casi nei tre anelli utili (0-4; 4-6; 6-10) ed il test di Stone offre $p=0,16$; decisamente non significativo (Tabella 4).

Tabella 4. Radio Vaticana e casi incidenti di leucemia infantile: casi osservati ed attesi nei 13 anni dal 1987 al 1999

Distanza calcolata dal centroide della sezione censuale alla morte							Totale	Stone
su 5 bande								
Distanza km	0-2	2-4	4-6	6-8	8-10	0-10		
<i>Attesi</i>	0,16	0,86	2,66	1,74	1,1	6,57	0,004	
<i>Osservati</i>	1	2	5	0	0	8		
<i>SIR</i>	6,3	2,3	1,9	0	0	1,2		
su 3 bande								
Distanza km	0-2	2-4	4-10			0-10		
<i>Attesi</i>	0,16	0,86	5,54			6,56	0,036	
<i>Osservati</i>	1	2	5			8		
<i>SIR</i>	6,3	2,3	0,9			1,2		
Distanza calcolata dall'abitazione di residenza alla morte							Totale	Stone
Distanza km	0-4	4-6	6-10			0-10		
<i>Attesi</i>	1,02	2,66	2,88			6,56	0,16	
<i>Osservati</i>	2	4	2			8		
<i>SIR</i>	1,96	1,50	0,69			1,2		

Anche i denominatori della popolazione in ciascun anello si basano sulla loro residenza nella sezione censuale compresa nell'anello e non sulla distanza reale tra la loro casa ed il centro dell'impianto; è ben evidente, però, che mentre per alcune migliaia di bambini di età 0-14 anni l'errore di misura (in più o in meno) si compensa da solo, questo non è vero per i pochissimi casi incidenti in ciascun anello (2-4-2).

L'assenza di una relazione distanza-esposizione non concede alternativa all'uso del centro dell'impianto vaticano quale punto di partenza delle distanze: il punto di partenza potrebbe essere una singola antenna, ma definendone anche la direzione e la durata di emissione e le relative intensità nei tredici anni considerati.

I dati raccolti, sia per mortalità che per incidenza, nell'area intorno alla zona di Radio Vaticana sono troppo limitati per dare significatività a qualsiasi ipotesi di associazione. Anche nella nostra analisi appaiono limiti facilmente individuabili:

- Le misure della distanza geografica sono comunque imprecise: basti considerare il fatto che il centro dell'impianto quale surrogato di un punto di emissione delle onde radio può essere distante alcune centinaia di metri dalle singole antenne dell'impianto, sia accorciando che allungando la distanza dal caso.

- Anche il secondo estremo dell'ideale segmento è, in alcuni casi, impreciso: il condominio "Olgiata" copre un'area molto vasta e l'indirizzo residenziale si riferisce soltanto al portierato.
- Non si tiene conto della posizione e dell'orientamento dell'abitazione nel singolo edificio, mentre sappiamo che gli ostacoli fisici (mura, cavi elettrici, inferriate, ecc.) possono influenzare l'eventuale esposizione.
- Non è documentato un tempo/uomo di esposizione.
- Non sono considerate covariate potenzialmente importanti.
- Due casi incidenti sono avvenuti in bambini residenti all'interno della sede di una importante stazione di comunicazione dotata di radar della Marina Militare Italiana (località Santa Rosa).

8. Conclusioni

8.1. Sulle conoscenze biologiche

In merito alle conoscenze biologiche disponibili il gruppo di studio concorda con le seguenti conclusioni:

- La parola "leucemia" aggrega numerose entità cliniche che si differenziano sostanzialmente per meccanismo patogenetico e per target di popolazione, tanto che appare improvvida l'aggregazione in un'unica categoria, specialmente quando si cerchino fattori di rischio etiologici.
- Le leucemie presumibilmente sono diverse anche per il meccanismo etiologico, che dovrebbe riconoscere una molteplicità di fattori, nessuno dei quali da solo capace di determinare la malattia.
- Nella leucemia infantile v'è una convincente evidenza sull'esistenza di un processo leucemogeno che inizia già nella vita fetale: questo dovrebbe porre grande attenzione su fattori di rischio genetici, comportamentali ed ambientali delle madri.
- Gli innumerevoli studi su animali, linee cellulari ed altri modelli biologici, testimoniano un'assenza di effetti biologici significativi dei campi elettromagnetici a radio frequenza tali da configurare un rischio di salute trasferibile all'uomo.

8.2. Sulle conoscenze disponibili sull'associazione tra campi RF e salute

Per quanto concerne lo stato delle conoscenze su campi RF e salute, il gruppo condivide la posizione dell'OMS (9):

Sull'argomento degli effetti biologici e delle applicazioni mediche delle radiazioni non ionizzanti sono stati pubblicati circa 25.000 articoli negli ultimi 30 anni.

Nonostante alcune persone abbiano la sensazione che ci sia bisogno di più ricerca, oggi le conoscenze scientifiche in questo ambito sono più estese che in quello relativo a molti contaminanti chimici.

Sulla base di un'approfondita revisione della letteratura scientifica l'OMS ha concluso che le attuali evidenze non depongono per effetti negativi sulla salute dell'esposizione a campi elettromagnetici a radiofrequenza di bassa intensità. Tuttavia, esistono ancora alcuni gap conoscitivi sugli effetti biologici da colmare mediante ulteriori ricerche.

8.3. Sui metodi

Per quanto concerne gli studi epidemiologici finora pubblicati sull'associazione tra salute e campi elettromagnetici il gruppo condivide le conclusioni di A.J. Swerdlow (35):

Gli studi epidemiologici sul potenziale effetto delle RF hanno generalmente incluso scarse misure di esposizione o in alcuni casi nessuna misura così che resta incerto il livello di esposizione alle RF dei soggetti in studio e talvolta addirittura non è certo che i soggetti studiati abbiano avuto una qualsiasi esposizione.

Le scarse misure disponibili diminuiscono la capacità degli studi di determinare se vi sia un'associazione con le RF e il rischio di una malattia ed anche ove sia trovato un rischio aumentato la scarsità di misure diminuisce la capacità di giudicare se l'associazione è causale.

Per questo motivo, gli studi futuri dovranno migliorare la dosimetria ed in particolare dovranno includere misure di esposizione individuale, non solo misure di esposizione di gruppi di soggetti, o almeno delle buone stime.

Per realizzare questo obiettivo ci sarà bisogno di una intensa collaborazione tra epidemiologi e tecnici di dosimetria sia per migliorare l'uso delle informazioni dosimetriche esistenti che per incorporare misure di esposizione come una parte integrale della raccolta dati per gli studi epidemiologici.

8.4. Sull'area del Centro di S. Maria di Galeria

In merito alla zona laziale di Cesano il gruppo di studio concorda con le seguenti conclusioni:

- Studi ecologici, quale quello presentato dalla ASP Lazio nella zona di Cesano, hanno poche probabilità di essere informativi sulla relazione tra campi elettromagnetici e leucemia, ancor più quando mancano precisi dati sull'esposizione individuale, mentre gli stessi disegni di studio sono stati spesso causa di allarmi di popolazione non successivamente suffragati da dati scientifici validi.
- I dati esaminati non dimostrano una relazione tra emissioni radio del Centro di Radio Vaticana di S. Maria di Galeria ed incidenza e mortalità per leucemie infantili.
- La mortalità e l'incidenza di leucemia infantile della zona circostante per 10 km la radio non sono diverse da quelle del comune di Roma.
- La postulata associazione tra distanza dall'impianto e incidenza decrescente di leucemia infantile non è confortata da sufficiente validità statistica.
- Non è dimostrato né un eccesso di incidenza di leucemia nella zona di 10 km dalla Radio Vaticana, né un decremento del rischio a distanza crescente dall'impianto.
- I dati sulle misure di campo elettrico disponibili dalle campagne di misurazione effettuate dal 1998 al 2001 (aprile) non avvalorano l'ipotesi che la distanza possa essere un valido surrogato dell'intensità di esposizione della popolazione e quindi non sostengono un'associazione tra l'impianto radio e le leucemie infantili avvenute in residenti nella zona.
- Gli attesi numeri di casi sono troppo piccoli per far emergere da uno studio ecologico associazione tra esposizione e leucemia.

- Nell'analisi descrittiva della mortalità adulta vi è un'inspiegabile inconsistenza tra maschi e femmine, quando, invece, la maggior permanenza delle donne in casa potrebbe essere associata a maggior esposizione a campi da RF e conseguentemente, se l'ipotesi fosse corretta, dovrebbe esserci più leucemia che nei maschi.
- Non v'è né base biologica né consistenza epidemiologica su una eventuale relazione tra esposizione a radiofrequenza e rischio di tumori.
- Nell'analisi di incidenza sono messe insieme almeno tre forme diverse di leucemia (3 casi di LLA <2 anni; 4 casi di LLA tra 4 e 9 anni ed un caso di LMA di 12 anni) che probabilmente non condividono uguali meccanismi etiologici (vedi sezione 5).
- La similitudine tra mortalità per tutte le leucemie per tutte le età (ma i morti negli adulti sono oltre il 95% del totale) è inappropriata data la grande differenza tra le diverse leucemie.
- Gli studi finora condotti non prendono in considerazione possibili confondenti o altri fattori di rischio di leucemia infantile (dal fumo della madre alla compresenza di Sindrome di Down, ad alterazioni dei meccanismi di risposta alle infezioni o altre contaminazioni ambientali).
- Nella zona 0-10 km vi sono altre stazioni produttrici di campi elettromagnetici (es. c'è un centro di comunicazione della Marina Militare Italiana), non considerate negli studi effettuati.
- L'indagine è stata condotta "a posteriori", dopo che localmente era nato l'allarme per casi di leucemie "causati" dalle antenne vaticane: sono stati condotti studi che appaiono più intenzionati a trovare una qualche significatività statistica "any possibile" per supportare l'associazione, piuttosto che una verifica "fredda" dell'ipotesi zero (nessuna associazione), questo fortemente pregiudica il calcolo di una vera probabilità statistica di qualsiasi risultato.
- La trascuratezza verso la misura di esposizione appare non giustificata data la rilevanza data al fenomeno ed il lungo tempo trascorso dal primo allarme.
- Allo stato attuale è doveroso non trascurare le preoccupazioni di tanti genitori, anche se per un rischio solo potenziale; è altresì necessario non distogliere, con fatti non accertati, l'attenzione da fattori di rischio certi per la salute dei nostri bambini.
- La possibilità di evitare anche pochi casi di leucemia nell'infanzia va considerato un dovere morale della nostra società, così come è un dovere dei tecnici quello di offrire evidenze obiettive, trasmesse in modo chiaro e completo.

8.5. Per il monitoraggio epidemiologico in Italia

Richieste pressanti spesso guidate dai media, per l'indagine di fenomeni localizzati di aggregazioni di casi di cancro, sono diventati una caratteristica della nostra società moderna.

Un fatto non limitato all'Italia, dove pure è in continua crescita negli ultimi anni, che è presente negli Stati Uniti, nel Regno Unito, ed in altri Paesi sviluppati ormai da molti anni. Il cancro provoca emotività specialmente quando colpisce i bambini ed è quindi assolutamente comprensibile la preoccupazione di comunità che hanno la percezione di aggregazioni non usuali di casi di cancro e che vogliono proteggere i loro bambini.

Situazioni di questo tipo ne esistono molte ed è presumibilmente che il loro numero cresca nel prossimo futuro.

È quindi necessario organizzare una risposta coerente e rapida per la quale alcune azioni sono raccomandabili in Italia:

- lo sviluppo di registri regionali del cancro nelle regioni dove non esistono;
- un forte coordinamento dei registri locali in un registro nazionale del cancro;
- la creazione di un gruppo di studio nazionale per le statistiche di piccole aree che lavorasse in intimo contatto con il registro nazionale e conducesse un'attività continua di sorveglianza della distribuzione geografica e temporale del cancro in Italia e fosse disponibile l'indagine di campo su sospetti cluster.

9. Priorità di ricerca individuate a livello internazionale

Nell'ambito nel Progetto Internazionale dell'OMS denominato EMF sono state definite priorità di ricerca, in ambito dosimetrico, sperimentale ed epidemiologico (36).

Per quanto riguarda, in particolare, la ricerca finalizzata a valutare l'eventuale cancerogenicità delle RF, l'OMS individua i seguenti argomenti prioritari in ambito epidemiologico:

- (a) sviluppo di strumenti e metodi accurati di misura dell'esposizione individuale a RF;
- (b) studi sugli utilizzatori di telefoni cellulari e su gruppi professionali con elevata esposizione a RF, nei quali l'esposizione individuale sia ben caratterizzata;
- (c) studi su esposti a radar (in particolare i nuovi sistemi ultra-wide band).

L'OMS non ritiene che gli studi su popolazioni esposte a sorgenti puntuali di RF, quali i trasmettitori radiotelevisivi o le antenne radio-base per la telefonia cellulare, possano essere considerati informativi a causa dei modesti livelli di esposizione e delle connesse difficoltà di valutazione dell'esposizione (11).

BIBLIOGRAFIA

1. Italia. Decreto Ministeriale 10 aprile 2001. Istituzione del Gruppo di studio sullo stato attuale delle conoscenze scientifiche in materia di esposizione a campi a radiofrequenza e leucemia infantile, in rapporto alle relative problematiche nell'area di Cesano.
2. Biondi A *et al.* Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. *Blood* 2000;96:24-33.
3. Borhardt A, Cazzaniga G *et al.* Incidence and clinical relevance of TEL/AML1 fusion genes in children with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the German and Italian multicenter therapy trials. *Blood* 1997;90:571-7.
4. Greaves M. Molecular genetics, natural history and the demise of childhood leukaemia. *Eur J Cancer* 1999;35:1941-53.
5. Wiemels JL, Cazzaniga G *et al.* Prenatal origin of acute lymphoblastic leukemia in children. *Lancet* 1999;354:1499-503.
6. Greaves MA. Etiology of acute leukemia. *Lancet* 1997;349:344-9.
7. WHO – International EMF Project. Electromagnetic fields and public health: physical properties and effects on biological systems. Fact sheet 182. Versione in italiano. Disponibile all'indirizzo: http://www.who.int/peh-emf/publications/facts_press/fact_italian.htm.
8. International Commission on Non-ionizing Radiation Protection (ICNIRP). Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic, and electromagnetic fields (up to 300 GHz). *Health Phys* 1998;74:494-509.
9. WHO International EMF Project. Electromagnetic fields and public health: Health effects of radiofrequency fields. Fact Sheet 183. Versione in italiano. Disponibile all'indirizzo: http://www.who.int/peh-emf/publications/facts_press/fact_italian.htm.
10. Mantiply ED, Pohl KR, Poppell SW, Murphy JA. Summary of measured radiofrequency electric and magnetic fields (10 kHz to 30 GHz) in the general and work environment. *Bioelectromagnetics* 1997;18:563-77.
11. WHO International EMF Project. Electromagnetic fields and public health: The International EMF Project. Fact Sheet 181. Versione in italiano. Disponibile all'indirizzo: http://www.who.int/peh-emf/publications/facts_press/fact_italian.htm.
12. Repacholi MH. Low-level exposure to radiofrequency electromagnetic fields: health effects and research needs. *Bioelectromagnetics* 1998;19:1-19.
13. Krewski D, Byus CV, Glickman BW, Lotz WG, Mandeville R, McBride ML, Prato FS, Weaver DF. Potential health risks of radiofrequency fields from wireless communication devices. *J Toxicol Environ Health* 2001;4:1-143.
14. Krewski D, Byus CV, Glickman BW, Lotz WG, Mandeville R, McBride ML, Prato FS, Weaver DF. (2001). Recent advances in research on radiofrequency fields and health. *J Toxicol Environ Health* 2001;4:145-59.
15. Independent Expert Group on Mobile Phones (IEGMP). Mobile phones and health. Chilton, Didcot (UK): National Radiological Protection Board; 2000. Disponibile all'indirizzo: www.iegmp.org.uk.
16. Valberg PA. Radio frequency radiation (RFR): the nature of exposure and carcinogenic potential. *Cancer Causes Control* 1997;8:323-32.
17. Verschaeve L, Maes A. Genetic, carcinogenic and teratogenic effects of radiofrequency fields. *Mut Res* 1998;410:141-65.

18. Repacholi MH, Basten A, Gebiski V, Noonan D, Finnie J, Harris AW. Lymphomas in Eμ-Pim1 transgenic mice exposed to pulsed 900 MHz electromagnetic fields. *Radiat Res* 1997;147:631-40.
19. Swerdlow AJ. Epidemiology of chronic diseases in relation to radiofrequency radiation exposure: issues in interpretation of the current literature and future directions for research. In: Bernhardt JH, Matthes R, Repacholi MH (Ed.). *Non-thermal effects of RF electromagnetic fields*. Munich, Germany: ICNIRP 3/97; 1997. p. 191-8.
20. Elwood JM. A critical review of epidemiologic studies of radiofrequency exposure and human cancer. *Environ Health Perspect* 1999;107(suppl. 1):155-68.
21. Dreyer NA, Loughlin JE, Rothman KJ. Cause-specific mortality in cellular telephone users. *JAMA* 1999;282:1814-6.
22. Hardell L, Näsman Å, Pahlson A, Hallquist A, Hansson Mild K. Use of cellular telephones and the risk for brain tumours: a case-control study. *Int J Oncol* 1999;15:113-6.
23. Muscat JE, Malkin MG, Thompson S, Shore RE, Stellman SD, McRee D, Neugut AI, Wynder EL. Handheld cellular telephone use and risk of brain cancer. *JAMA* 2000;284:3001-7.
24. Inskip PD, Tarne RE, Hatch EE, Wilcosky TC, Shapiro WR, Selker RG, Fine HA, Black PM, Loeffler JS, Linet MS. Cellular-telephone use and brain tumours. *N Engl J Med* 2001;344:79-86.
25. Johansen C, Boice JD, McLaughlin JK, Olsen JH. Cellular telephones and cancer – a nationwide cohort study in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(3):203-7.
26. Nelson NJ. Recent studies show cell phone use is not associated with increased cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(3): 170-2.
27. Cardis E, Kilkenny M. International case-control study of adult brain, head and neck tumours: results of the feasibility study. *Radiat Prot Dosimetry* 1999;83:179-183.
28. Lagorio S, Ardoino L, D'Ippoliti D, Forastiere F, Galiè E, Iavarone I, Jandolo B, Martuzzi M, Polichetti A, Salvan A, Vecchia P. Tumori del distretto cervico-encefalico e uso dei telefoni cellulari: uno studio epidemiologico internazionale. *Notiziario Ist Super Sanità* 2001;14(2):3-9.
29. Selvin S, Schulman J, Merrill DW. Distance and risk measures for the analysis of spatial data: a study of childhood cancers. *Soc Sci Med* 1992;34(7):769-77.
30. Maskarinec G, Cooper J, Swygert L. Investigation of increased incidence in childhood leukemia near radio towers in Hawaii: preliminary observations. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1994;13:33-37.
31. Dolk H, Shaddick G, Walls P, Grundy C, Thakrar B, Kleinschmidt I, Elliott P. Cancer incidence near radio and television transmitters in Great Britain. I. Sutton Coldfield transmitter. *Am J Epidemiol* 1997;145:1-9.
32. Dolk H, Elliott P, Shaddick G, Walls P, Thakrar B. Cancer incidence near radio and television transmitters in Great Britain. II. All high power transmitters. *Am J Epidemiol* 1997;145:10-7.
33. Hocking B, Gordon IR, Grain HL, Hatfield GE. Cancer incidence and mortality and proximity to TV towers. *Med J Australia* 1996;165:601-5.
34. McKenzie DR, Yin Y, Morrell S. Childhood incidence of acute lymphoblastic leukaemia and exposure to broadcast radiation in Sydney – a second look. *Aust N Z J Public Health* 1998;22:360-7.
35. Swerdlow AJ. Measurement of radiofrequency radiation exposure in epidemiological studies. *Radiat Prot Dosimetry* 1999;83(1-2):149-53.
36. WHO International EMF Project. *Agenda for research*. Disponibile all'indirizzo: http://www.who.int/peh-emf/research_agenda/agenda_intro.htm; ultima consultazione 31/05/99.
37. Regione Lazio, Osservatorio Epidemiologico. Indagine epidemiologica tra i residenti in prossimità della stazione Radio Vaticana di Roma. Draft 1999.

38. Regione Lazio, Agenzia Sanità Pubblica. Mortalità per leucemia nella popolazione adulta ed incidenza di leucemia infantile in un'area caratterizzata dalla presenza di un sito di emissioni di radiofrequenze. Draft, aprile 2001.
39. Regione Lazio, Dipartimento Ambiente e Protezione Civile. Relazione conclusiva sulla caratterizzazione elettromagnetica del sito di Radio Vaticana. Draft, 8/11/99.
40. ENEA. Relazione sulle misure di campo elettromagnetico delle emissioni di Radio Vaticana nelle zone di Cesano e Osteria Nuova. Draft, maggio 1999.
41. Antonucci G, D'Anastasio P, Mancini S, Moro A, Zambotti A. Misure di campo elettromagnetico a radiofrequenza nell'area circostante la stazione della Radio Vaticana di Santa Maria di Galeria (Roma). Relazione Tecnica ENEA, 9/4/01.
42. ANPA. Rilevazioni di inquinamento elettromagnetico da emittenti del centro Radio Vaticana di S. Maria di Galeria. Relazione Tecnica, 9/4/01.
43. ANPA, ARPA Lazio, Ministero Comunicazioni. Rilevazioni del campo elettromagnetico generato dagli impianti emittenti del Centro Radio Vaticano di Santa Maria di Galeria. Relazione Tecnica, aprile 2001.
44. Barlow RE, Bartholemew DJ, Bremmer JM, *et al.* *Statistical inference under order restrictions: the theory and application of isotonic regression*. New York: Wiley; 1972.

English version

1. Introduction

In May 2001, the Italian Minister of Health, Professor Umberto Veronesi, constituted a group of technical experts, who are authors of this report, with the task of analyzing the current state of scientific knowledge about radiofrequency waves and childhood leukemia, with specific reference to the recently identified situation in the Cesano area.

A Ministerial Decree (1) gave the group 60 days to complete their task and allowed them to freely consult with outside experts. This report presents the work of the group.

2. Methods

The group conducted the following activities:

- Review of the scientific literature on radiofrequency electromagnetic fields and their effects on health.
- Consultation with individual Italian and foreign experts who are leaders in the field.
- Consultation with technical experts who were involved in studying the problem in Lazio, including technical specialists from the Vatican.
- Statistical evaluation of the data collected.

3. Leukemia in children

Leukemia is a relatively rare disease, affecting an estimated 40-45 children per million population (0-14 years of age) annually. In Italy, approximately 450 cases are diagnosed per year. Of these, approximately 75% are Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL), 20% are various forms of Acute Myoblastic Leukemia (AML), and approximately 4% are chronic forms of leukemia.

The disease most frequently occurs in the 2-5 year age group, and primarily affects children who have not previously suffered from any major health problems and who appeared to be healthy until shortly before the onset of the first symptoms.

Little is known about the causes of what is in a certain sense a group of diseases. Unlike many types of solid tumors seen in adults, little or nothing can be done to prevent the leukemias in either children or adults at present. There are several important aspects to leukemia which are relevant here. First of all, the behaviour of ALL is completely different in adults and children: in the latter, little progress has been made in outcome over the years in adults whereas the (same) disease is now frequently curable in children.

Furthermore, it is clearly demonstrated from experimental studies that the causes of the different sub-types of leukemia are likely to be different.

A great deal of progress has been made in treatment, especially in the most common form of the disease, ALL. Until the end of the 1950s, the possibility of cure (defined as survival for at least five years after diagnosis with no further manifestation of clinical or hematologic evidence of the disease), was negligible. In the last 30 years, however, clinical and biologic research has resulted in ever-improving outcomes, with cure achieved in 75% of cases. Recently, the use of bone marrow transplants have resulted in even higher success rates, offering the possibility of cure even in cases unresponsive to standard chemotherapy. In Italy, in the “out of treatment”

cancer registry, there are currently more than 4000 young adults who were diagnosed during childhood as having leukemia and are now considered cured.

National data of leukemia mortality (ICD-IX: 204-208) by age are reported in Figure 1 (ISTAT, Statistical Office of the Istituto Superiore di Sanità). The trend looks relatively constant in time and adult leukemia takes about 95% of total mortality; in this graph all types of leukemia are included.

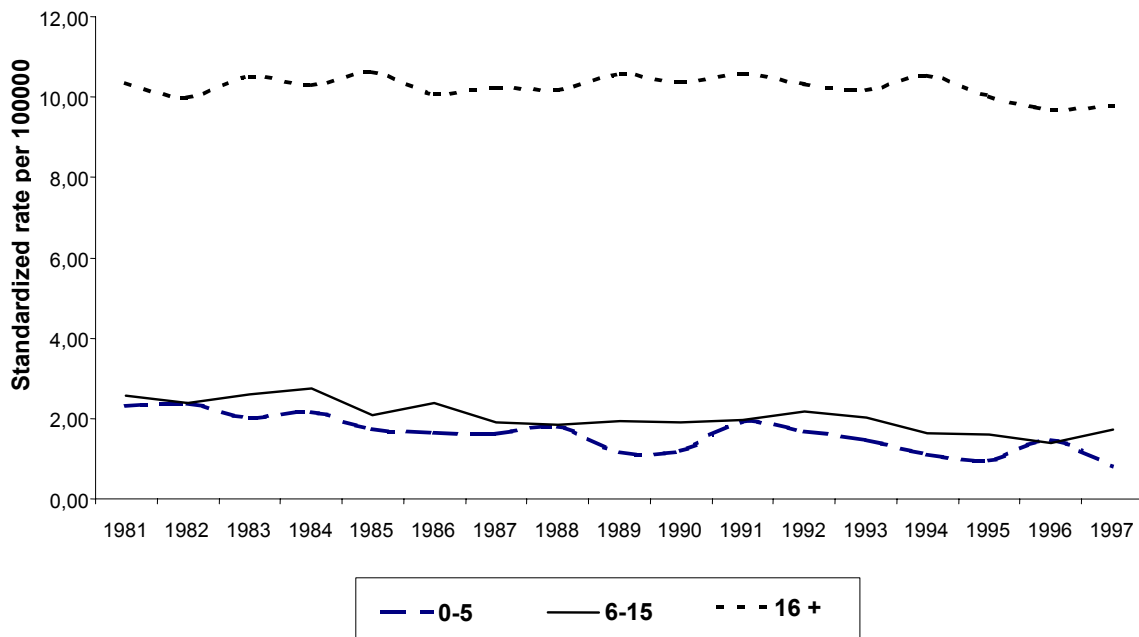


Figure 1. Leukemia (ICD IX 204-208): mortality by age, 1981-1997

4. Recent findings on the pathogenesis of childhood leukemia

Childhood leukemia, like other cancers, is a progressive clonal disorder driven by mutations. An extraordinary diversity of chromosomal and molecular changes occurs in childhood leukemia. These abnormalities are acquired or non-constitutive; they are absent from non-blood cells and disappear during remission. For 95% of ALL and AML, there is no evidence for predisposition via the inheritance of dominantly active or highly penetrant mutant genes.

When the relative frequencies of the recurring chromosomal abnormalities in ALL are considered in relation to age at diagnosis, a striking difference emerges. In infant ALL (<12 months), fusions of the MLL gene predominate (>70% of the cases) (1). In the 2-5 year age peak of common ALL, subsets with either hyperdiploidy or TEL-AML1 fusion are the most prevalent (2). In adult ALL, the subsets that are frequent in the pediatric cases are very rare and

the BCR-ABL fusion gene is the most common genetic abnormality, increasing in frequency with age.

Several lines of evidence indicate that the common fusion genes in pediatric ALL are initiating events and occur prenatally. Guthrie cards DNA from patients diagnosed with MLL-AF4 fusion gene positive ALL of infancy and patients who developed ALL with TEL-AML1 fusion gene (25% of all cases of ALL), were positive for the clonotypic sequence of the fusion genes (4, 5). These findings suggest the presence of a small number of “pre-leukemic” cells in blood at birth. It is still unknown whether or not all pediatric ALL are fetal in origin, though most may be.

The identification of etiological mechanisms involved in producing or promoting subsequent mutations, the time span covering relevant exposures and the sequential mutations that cause the full leukemic phenotype are still lacking. In principle, if genotoxic damage is the route to leukemogenesis, then multiple different exposures could be involved and the demonstrable strength of association of any of them would be weak. Moreover the biological and clinical diversity of leukemia in infants, children and adults is such that it would be very surprising if they shared a single causal mechanism. The challenge therefore is to identify the, most probably multiple, causes of mechanisms of mutation in the context of the natural history of the disease (5).

5. Exposure to electromagnetic fields and the risk of tumors

5.1. Electromagnetic waves: properties, sources, and mechanisms of interaction with biologic tissues

Electromagnetic waves may be generated by natural sources, although in most cases, they are artificially generated. During the second half of the 20th century, there has been an unprecedented increase in the number and variety of sources of electrical and magnetic fields (EMF). These fields are generated by devices used for personal, industrial, medical, and commercial purposes, including televisions, radios, computers, cell phones, microwave ovens, and radar. All of these technologies have made our lives richer and easier but have also raised concerns about the possible health risks associated with their use.

Electromagnetic waves are oscillating electrical and magnetic fields characterizable by their wavelengths, frequencies, and energies. These three parameters are linked, and each influences the effect that these fields have on biological systems (7). Ionizing radiation and non-ionizing radiation are also considered as electromagnetic waves although their physical properties and biological effects are quite distinct. Ionizing radiation (X-rays and gamma rays) have enough energy to create atoms or parts of molecules with positive or negative electrical charges. These changes occur through the breakage of atomic bonds that bind molecules together within living cells. This effect is known as ionization.

Non-ionizing radiation (NIR) includes ultraviolet (UV) radiation, visible light, infrared radiation, radio frequency fields (RF), extra-low frequency fields (ELF), and static magnetic fields:

1. RF (300 Hz - 300 GHz) are used in radio and television transmission, telecommunication, in many industrial processes involving heating and soldering, and in various diagnostic and therapeutic medical devices.

2. ELF, from the point of view of occasional human exposure, consist primarily of electrical and magnetic fields of 50/60 Hz used to feed electrical systems and apparatuses.
3. Static fields (0 Hz) are used in medicine (magnetic resonance), in industry (direct current electrolysis), and more recently, in public transportation systems (magnetically suspended trains).

NIR, even if of high intensity, does not cause ionization in biologic systems. They can instead provoke other biologic effects, for example heating tissues, altering normal chemical reaction, or inducing electrical current in tissues.

The acute effects of exposition to static fields, ELF, RF, and microwaves are due to well-known interactive mechanisms:

- (a) Induction of electrical current and subsequent stimulation of tissues consisting of electrically excitable cells such as muscle fibers and neurons (static fields and ELF);
- (b) Transfer of energy with subsequent increases in local temperature (RF and microwaves).

Exposure limits proposed by the International Committee for non-Ionising Radiation Protection (ICNIRP) are oriented toward the prevention of possible damage associated with biologic effects induced by acute exposure to fields of relatively elevated intensity (8).

5.2. The International EMF Project

In May of 1996, in response to growing concern among the population in many Member States, the World Health Organization (WHO) began an international project known as the International EMF Project. The project was designed to evaluate health and environmental effects of the exposure to electrical and magnetic fields with frequencies between 0 Hz and 300GHz, including possible carcinogenic effects (9).

The objectives of the International EMF Project are:

- (i) To provide critical authoritative and independent review of the scientific literature;
- (ii) To identify and fill gaps in scientific knowledge, defining research protocols that use compatible and comparable methods;
- (iii) Support more focal research, the results of which can contribute to improved evaluation of health risks;
- (iv) Facilitate the development of universally acceptable norms for human exposure to EMF and standardized protocols of measurement and control of EMF emissions from various sources;
- (v) Widely disseminate the acquired knowledge in an efficacious manner.

A number of international organizations are collaborating in the project [European Commission (EC); International Agency for Cancer Research (IARC); International Commission for the Protection from Non-Ionizing Radiation (ICNIRP); The International Electrotechnical Commission (IEC); International Labor Office (ILO); International Telecommunication Union (ITU); North Atlantic Treaty Organization (NATO) and the United Nations Environment Program (UNEP)], as are research groups [National Office for Radiation Protection (Great Britain), Federal Office for Radiation Protection (Germany), Karolinska Institute (Sweden), Food and Drug Administration (USA), National Institute for Environmental Health (USA), National Institute for Environmental studies (Japan), and more than 40 national governments.

5.3. Scientific evidence regarding carcinogenicity of radio frequencies

The scientific evidence concerning possible long-term effects of non-ionizing radiation exposure refer to specific frequency bands because these bands differ widely with respect to physical characteristics, sources, and opportunities for human exposure, mechanisms of interaction with tissues, methods of measuring exposure, and the amount of exposure of interest.

In this report, we summarize only those results of research done *in vitro*, in laboratory animals, and in humans on the possible carcinogenic effects of electromagnetic RF fields.

Because of its lack of relevance in this case, this report will not present scientific data on possible long-term effects of exposure to other types of non-ionizing radiation such as electromagnetic fields of 50/60 Hz.

The natural and artificial sources of RF include monitors and other devices with a video screen (3-30 kHz), AM radio transmitters (30 kHz-30 MHz), industrial induction heating devices (0,3-3 MHz), thermal gluing machines and devices used for marconitherapy (3-30 MHz), FM radio transmitters (30-300 MHz), mobile phones (400-1800 MHz), television transmitters, microwaves and radartherapy (0,3-3 GHz), radar systems and satellite connections (3-30 GHz) and the sun (3-300 GHz).

A description of the order of magnitude of the levels of exposure by source, obtained from a review of available documentation from the USA (10), is shown in Table 1. The highest levels of exposure are seen among persons working in metal tempering and soldering of plastic materials and among physiotherapists using diathermy devices. The users of mobile transmitters or hand-held transmitters (such as cell phones) can also incur intense sustained exposures.

Table 1. Levels of exposure to RF and MW, by source

Typy of exposure	Source	Frequency	Level of exposure (V/m)
Worksite	Industrial ovens	250-790 kHz	2-8000
Worksite	Dielectric solder	27.12 MHz	20-1700
Worksite	Short wave diathermy	27 MHz	2-315
Worksite	Microwave diathermy	2.45 GHz	17-70
Worksite or leisure use	Hand-held transmitter	50 o 164 MHz	max 15 o 470
Worksite or leisure use	Mobile transmitter	25-164 MHz	3-150
Worksite or leisure use	Videoterminal (30 cm)	15-35 kHz	0.8-13
Residential	Electrical oven (30 cm)	22-34 kHz	4-5
Residential	Microwave oven (5 cm)	2.45 GHz	10-140
	Microwave oven (100 cm)		1-2
Therapeutic	Short wave diathermy	27 MHz	400-4000
Residential	Radio-TV transmitters	FM-VHF	0.1
Residential	Road traffic radar devices	UHF	0.03

kHz = 10³ Hz; MHz = 10⁶ Hz; GHz = 10⁹ Hz; V/m = volt/metres; FM = frequency modulation; VHF = very high frequency; UHF = ultra high frequency.

In the USA, the median level of electromagnetic fields measured in urban environments is on the order of 0.1 V/m. Three percent of the urban population is exposed to electrical fields of an intensity greater than 1 V/m generated by AM radio transmitters, 0.5% are exposed to electrical fields >2 V/m generated by FM transmitters, and 0.1% to fields >2 V/m generated by VHF television antennas, and 0.01% to fields >1 V/m generated by UHF television transmitters.

RFs are capable of producing biologic effects that depend on the frequency and intensity of the field. These biologic effects, however, do not necessarily translate into adverse health effects.

RFs above 10 GHz are absorbed by the surface of the skin and little energy penetrates to the tissues below. The fundamental measure of exposure for this band of RF radiation is the field intensity, measured as the power in watts per square meter (W/m^2) and multiples thereof (mW/m^2 or $\mu W/m^2$). The exposure to RF of frequencies superior to 10 GHz can result in cataracts and skin burns only if the density of power exceeds $1000 W/m^2$. These levels are seen only in the immediate vicinity of powerful radar and almost never in other living or working situations.

RFs between 1 MHz e 10 GHz penetrate exposed tissues and produce heat following the local absorption of energy. The depth of penetration depends on the frequency of the field and is greater when the frequency is lower. The absorption of energy is measured as the specific absorption rate (SAR) within a given mass of tissue in watts/kilogram (W/kg). The RF exposure in these bands can result in cataracts and skin burns only if the SAR is $\geq 4 W/kg$. Levels of this magnitude are seen within tens of meters of distance of the emission beam of potent FM antennas, areas that are inaccessible to the public in that they are found at the top of high towers.

SAR levels greater than $4 W/kg$ are capable of bringing about increases in local or body temperatures greater than $1^\circ C$. These temperature increases can lead to various physiologic responses and reactions linked to thermoregulation, including a reduced capacity to carry out mental or physical activity. This induced heating can affect fetal development (although teratogenic effects are seen only if the temperature of the fetus increases $2-3^\circ C$, can have negative effects on male fertility, and may cause cataracts. The effects described occur following acute exposures to high levels of RF which are not encountered in daily life.

RFs below 1 MHz do not produce significant heating; instead they induce electrical currents and fields in the tissues, measured in terms of the density of current in amperes per square meter (A/m^2). The many chemical reactions that are necessary for life are associated with a baseline level of current of approximately $10 mA/m^2$. Induced current density greater than $100 mA/m^2$ can interfere with normal physiologic mechanisms and provoke involuntary muscle contractions.

With respect to carcinogenesis, according to WHO (11,12) and other international panels of experts (13-15), the actual scientific evidence suggests that the hypothesis that RF can cause or promote growth of tumors is highly unlikely.

5.4. Experimental studies

A number of toxicological studies have been performed to study possible genetic toxicity of RF both *in vitro* and *in vivo* (mutagenicity, induction of chromosomal abnormalities, micronuclei and sister chromatid exchange; damage and repair of DNA). Most of these studies have failed to demonstrate gene toxicity attributable to RF exposure (13-16).

Studies of carcinogenesis in rodents have not provided convincing evidence of any effect on the induction, promotion, or progression of tumors (16, 17). In one study performed on genetically modified mice, it was found that RF similar to those used in cell phones induced, in the group in closest exposure to the antenna (0.65 m), an increase in the incidence of lymphoma (18). This study is currently being repeated. In addition, further research is needed that will permit the evaluation of the extent to which these experimental models (which involve rodents that have been genetically induced to have a greater susceptibility to certain types of tumors) are relevant to the identification of possible carcinogenic agents in man.

5.5. Epidemiologic studies

The relationship between exposure to RF and the risk of tumors has been analyzed in various epidemiologic studies, which have been summarized in recent review articles (13-15, 19, 20). The authors of these reviews agree that the studies which are currently available (some studies based on mortality surveillance by profession, a small number of cohorts of military personnel in radar units, a cohort of amateur radio operators, a small cohort of workers performing soldering of plastic materials with RF, some geographic studies on residents living in proximity to radio and television transmitters) have not provided information sufficient to adequately evaluate risks of carcinogenesis associated with RF exposure in man. Factors influencing this inability to adequately evaluate risks include the great variations in exposures examined, the lack of adequate methods to evaluate exposure (almost always done on the basis of professional category and or proximity of residence to fixed sources of RF), and inconsistency in the results among the various studies.

5.5.1. Risk of cancer among cell phone users

A glance is warranted at the studies that have been performed on the risks of tumors associated with the use of cell phones because some recently published studies were not included in previously cited reviews (21-25). All of these studies contain reassuring results.

None of the three case-control studies on cerebral tumors (22-24) have shown an association between the incidence of these tumors and the use of cell phones as reported during interview, nor is there an increased risk associated with the intensity of use.

In the study of a cohort of approximately 256000 mobile telephone subscribers in the USA, limited to a single year of follow-up because of privacy issues in various states, the mortality for all tumors was not correlated with the intensity of cell phone use, although the small number of cerebral tumor deaths (6 cases) and leukemia (15 cases) did not allow for a robust analysis from the statistical point of view. The only cause of death in which an increase occurred with increased cell phone use was car accidents (21).

In the cohort of 420,095 Danish mobile telephone service clients between 1982 and 1995 (25), no excess risk of cerebral tumors, salivary gland tumors, or leukemia was observed, nor was there any variations in the risk of these tumors by duration of telephone use, the time elapsed since the first contract with the providers, age at the time of first contract, or type of cell phone (analog or digital).

It is necessary to acknowledge that the period of latency examined in all of these studies may be too brief to demonstrate an effect on early stages or an effect on slowly growing cerebral tumors. On the other hand, it would appear reasonable to conclude that the exposure to RF from cell phones does not seem to promote the growth of pre-existing cerebral lesions; given the recent and intense use of cell phones on the part of a large number of persons included in the Danish cohort study (25), one would have expected to see an effect if indeed such an effect existed (26).

At present, an international case-control study (INTERPHONE Project) is being conducted in 14 countries on brain and parotid tumors in relation with the use of cell phones, coordinated by the International Agency for Cancer Research (27) in which Italy is a participant (28). The study proposes to evaluate whether the incidence of neoplasms in the anatomical locations closest to the source of emission are associated with (i) the duration and frequency of cell phone use and (ii) to the intensity of exposure to the RF used in mobile telephones. The first objective has been examined in other epidemiologic studies that have produced reassuring results. Nonetheless, the INTERPHONE Project, thanks to the expected size and prospective enrollment of incident cases beginning in late 2000, should permit a detailed analysis both concerning the

anatomical location and histologic type of cancer, both with respect to greater duration and higher intensity of exposure. In addition, it will take into account use of digital phones, which were not in wide use in previous studies. The evaluation of the hypothesis that exposure to the RF used in cell phones can promote the development of tumors in anatomical sites nearest to the source of emission is an ambitious objective that has not been dealt with in prior studies. The methodology used to quantitatively evaluate the exposure will take into account information on the use of cell phones obtained during an interview, estimates of SAR performed through dosimetric studies, both theoretical and experimental, for various types of phones and for various modes of use.

5.5.2. Risk of childhood leukemia in residents living in proximity to radio and television transmitters

With respect to RF used in the transmission of radio and TV signals and the risk of childhood leukemia, six studies are available in the literature on the mortality or incidence of childhood tumors in residents living in proximity to radio and television repeaters (29-34).

There are several methodological issues relevant to the statistical study of disease clustering that are important to bear in mind. Essentially, clusters can be divided into two distinct types: one a natural phenomenon generally associated with the outbreak of infectious diseases and a second associated with disease aggregation around point sources. Methods available for the former when applied to cancer have been evaluated on a series of test datasets. However, investigation of clustering around point sources has been more problematic. One of the very basic issues surrounds what has been frequently referred to as the ‘case of the Texan sharpshooter’. In this scenario, several shots are taken at a side of a barn and then a ‘target’ is painted around where the shots struck. One consequence of this, when applied to the epidemiological situation, is that calculation of the probability of any aggregation being likely or unlikely due to chance alone, is virtually impossible to calculate. The best statistical test developed for this ‘point source’ situation evolved from the work of John Bithell and John Stone in the late 1980s and early 1990s.

Selvin *et al.* (29) have analyzed the possible spatial clustering of tumors (51 leukemias, 35 brain tumors and 37 lymphomas) diagnosed between 1973-1988 in children and young residents of San Francisco, CA (approximately 50700 subjects under the age of 21 years) with reference to a fixed source of RF (Sutro Tower). None of the three different analytic approaches utilized (two spatial analyses based on the comparison between effective distances of census tracts of the residents of cases from the source and distance expected based on a hypothesis of random spatial distribution of the residences and a comparison of the rates of incidence among “exposed” and “unexposed”), found any statistically significant clustering in the spatial distribution of the houses.

Maskarinec *et al.* (30) conducted a case-control study among the pediatric population of the Waianae Coast (Hawaii), where a Naval telecommunications center was located. In the area, there were 12 cases of leukemia between 1977 and 1999. From the registers of the patients of the local health center, four controls per case were randomly chosen, matched by sex and age (48 control children). The parents of cases and controls were interviewed (unblinded with respect to the illness status of the child). A matched pair analysis permitted the calculation of an odds ratio of 2.0 (CL 95% 0.6-8.3) for children living within a radius of 2.6 miles around the transmitter and 2.8 (0.6-8.3) for those that had a family history of cancer. No other risk factor examined (eg. professional exposures of the parents, in utero and subsequent childhood exposure to X rays, smoking habits of the parents) was more frequent among the cases than the controls. The small number of subjects in the study, the inadequate evaluation of the exposure to RF (simply inferred based on the distance between the residence and the center), and the lack of

control for potential confounding factors in the analysis greatly limits the interpretation of the results of this study.

In the United Kingdom, the incidence of tumors between 1974 and 1986 was examined in a population of approximately 400,000 persons living within a 10 km diameter around the Sutton Coldfield radio and television transmitter (31). The analysis compared observed and expected cases in two concentric areas of 2 and 10 km around the transmitter. The ratio of observed and expected cases of childhood leukemia (0-14 years) within 0-10 km of the transmitter was 34 vs 29.7 and 2 vs 1.1 within 2 km. The Stone test (conditional) did not indicate any spatial variation in the relative risks of childhood leukemia as a function of distance from the source. Instead, a spatial gradient was observed in the incidence of leukemia, cutaneous melanoma, and bladder tumors in adults. These results were difficult to explain given the low levels of exposure demonstrated: measures and estimates of the power density of the signals generated by the Sutton Coldfield yielded maximum values at 2.5 m from the source of 0.013 W/m² for TV frequencies and 0.057 W/m² for FM frequencies.

Following these observations, the incidence of tumors in the entire population of Great Britain living near transmitters with radiation power of at least 500 kW for television transmitters and 250 kW for radio transmitters during the period 1974-1986 was examined (32). Among the resident population living within 10 km of each of the 20 repeaters (approximately 3,9 million persons), there were 3305 adult leukemia cases (RR 1.03; CL 95% 1.00-1.07). Risk declined with distance from the transmitter, but there was no excess among residents within 2 km of the repeaters. The risk of childhood leukemia (317 cases observed vs 327 expected within 10 km; 10 observed vs 9 expected within 2 km) did not show any trends with respect to distance from the transmitter (Stone $p = 0.266$).

In Australia, Hocking *et al.* (33) studied cancer incidence and mortality in three communities in which television transmitters were located. The maximum estimated power density for these transmitters was approximately 8 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ and declined to 0.2 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ at 4 km from the source. The model used to estimate the power density of the signal in the study area took into account the real radiation power and the actual spatial distance from the emitters. However, a series of direct measures at ground level showed that the model substantially overestimated the level of fields actually observed. Furthermore, the authors did not provide information on the overall validity of the estimate of the level of exposure in the area included in the analysis. For 1972-1990, the comparison between communes situated around the site ("internal area", 135,000 residents) and six surrounding communities ("external area", 450,000 residents) showed an increase in the risk of childhood leukemia in the internal area, with an increase both in incidence (RR 1.58; CL 95% 1.07-2.34) and mortality (RR 2.32; CL 95% 1.35-4.01).

The results of the study of Hocking *et al.* (33) were refuted in a study conducted by McKenzie *et al.* (34). These researchers noted that in the study of Hocking *et al.* (1996), in addition to the limitations of the ecologic nature of the study design, there were other problems as well. First, only certain geographic/administrative areas near the three radio and television transmitters were included. In the second place, the analysis was limited to a comparison of the rates of incidence and death for childhood leukemia among districts "near" and "far" from the transmitter, while instead it would have been preferable to evaluate variations in rates as a function of a gradient of exposure as estimated by the power of the emissions from the antennas and the distance from the source. The geographic analysis was therefore repeated, taking into account these limitations.

In the re-analysis, all 16 areas near the three repeaters were included, and the incidence rates of childhood leukemia were evaluated for 1972-1990.

Theoretical estimates were made of the mean intensity of the signals emitted by the antennas ($\mu\text{W}/\text{cm}^2$) for the different geographic areas included in the study (based on the real irradiation

power, the angle of deflection of the signal, and the distance from the source) and the estimates were validated with measurements conducted at various distances from the source. The correlation between the estimated intensity of the signal based on the model and the intensity actually measured was not very high, but it improved greatly for the measurement points situated at least 300 meters from the repeaters and when there were no obstacles such as trees or buildings between the antennas and the measurement site. Measures at street level were extremely variable even in areas close to the beam because of reflection of the signal by buildings and other objects. There were large differences between indoor and outdoor measures; for example, on the roof of a dwelling in the zone, a signal with an intensity of $3 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ was measured, while in the garden it averaged $0.066 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ and in the house itself was $0.017 \mu\text{W}/\text{cm}^2$.

Indicators of socioeconomic status in the area were used to control for potential confounders in the analysis (at aggregate level) that could have affected the outcome.

To add a time dimension to the analysis, the period during which the TV stations in Sydney began broadcasting 24 hours a day (one channel began in 1977-1978 and others began in the mid-1980s) was taken into account. The rates of childhood leukemia in three geographic areas were compared for three periods (1972-1973, 1979-1984, and 1985-1990), also taking into account the estimates of intensity of exposure.

The analysis demonstrated a trend of increasing incidence of childhood leukemia as both as a function of the estimated intensity of exposure to RF generated by the radio and television repeaters and an increase in average socioeconomic status of the area. However, it was evident that one single area had a profound effect on the results: the district of Lane Cove, the area closest to the source, where the incidence of childhood leukemia was unusually high (17×10^{-5} as the average for the period) compared with all other districts (average for the period $\cong 6 \times 10^{-5}$) and with other districts that were equally distant from the transmitters as Lane Cove (North Sydney = 7.1×10^{-5} and Willoughby = 6.1×10^{-5}). Furthermore, the temporal analysis demonstrated that Lane Cove had an elevated rate of acute lymphatic leukemia (ALL) that was especially high in the 0-4 year age group even before the transmitters began operating 24 hours a day (the rate of ALL 0-4 years during 1972-1978 was greater than 40×10^{-5} , fell to 20×10^{-5} in 1979-1984 and then rose again to 30×10^{-5} in 1985-1990). No trends in the rates of childhood leukemia by estimated intensity of exposure to RF generated by the radio and television repeaters were found when the Lane Cove district was excluded from the analysis. The spatial cluster of childhood leukemia in this district, however, was hard to attribute to the exposition to RF generated by the repeaters since it was seen well before the first repeater was put into operation.

In conclusion, geographic studies of populations conducted to date have not demonstrated spatial clusters of childhood leukemia associated with distance from radio and television transmitters. Only one study has tried to evaluate the relationship between distance from the source and measured intensity of the electrical field (34) showing inaccuracy of the distance from residence and radiostations as proxy of RF exposure. On the basis of these results, which are compatible with what would have been expected a priori (35) and merit further replication, one can affirm that the spatial analyses of the mortality and incident rates based exclusively on distance from radio and television repeaters are not informative concerning the possible association between various outcomes in the study and the exposure to RF generated by transmitters, either with respect to agreed-upon median levels of exposure or group gradients.

6. Does a relationship exist between leukemia and residence in an area 10 km around the Vatican Radio transmitter installation?

6.1. Introduction

In the 1950s, a large radio installation (Vatican Radio) was built in the north-east periphery of Rome that contained several transmitters varying in power from 50 to 500kw that transmit radio broadcasts to the entire world. The installation covers an area of approximately 450 hectares in the area of Cesano.

In the years following construction of the transmission installation, housing was constructed in the immediate vicinity. Today, in the area included within a 10 km radius of the installation, there are approximately 60,000 persons, including almost 10,000 children 0-14 years of age (in 1999).

In recent years, the populations living near the transmission site have complained that transmissions of Vatican Radio interfere with domestic electrical devices (intercoms, radios, etc.). In addition, a local general medicine physician reported a suspect excess of cases of childhood leukemia, which was attributed to the radio installation. A local citizen's committee was formed to draw attention to this hypothesis.

In response to the growing preoccupation of the local population, the Local Health Agency Rome E involved the Regional Epidemiologic Observatory (OER) of the Lazio Region, which since 2000 has been the region's public health agency. Between 1996 and 2001, descriptive ecologic studies of mortality and incidence of leukemia were conducted for the implicated area (37, 38), and some reports were issued that suggested the existence of an excess of deaths from leukemia and an excess incidence of childhood leukemia in the area compared with the Commune of Rome. Furthermore, it was suggested that both, for the mortality in all age groups and the incidence of childhood leukemia, there was a decreasing gradient with distance from the installation.

6.2. Mortality data

In the Lazio Region, the death certificates (ISTAT) are maintained centrally in the OER of Lazio (now known as the Public Health Agency, ASP) (RENCAM). Mortality data are available in a regional data basis slightly more than a year after the end of the reporting year, almost two years earlier than the national ISTAT data base on mortality is released. The ASP also has access to population data from the ISTAT census unit.

6.3. Morbidity data

No national-level data are available on leukemia morbidity. Nonetheless 14 local tumor registries exist that register incident cases, allowing for an estimate of national incidence. The Lazio Region has a childhood tumor registry that actively and systematically collects data on newly diagnosed childhood cancers, including those diagnosed in the past.

Many pediatric oncology centers in Italy participate in AIEOP (Italian Association of paediatric hematology and oncology) register, notifying newly diagnosed cases of leukemia via a special form to a national center located in Padova, where they are reviewed and validated. In Lazio, some of the major clinical centers do not participate in the AIEOP network, although

information on the cases diagnosed in these facilities is available through the hospital discharge information system or is directly transferred to the regional cancer registry.

6.4. Data on the measurement of electromagnetic fields in the Cesano area

Data on electromagnetic and electrical fields measured in the area around the Vatican Radio installation were obtained by reports from ENEA, ANPA Lazio, the Lazio Region, and Local Health Agency 3, which is responsible for the study area in which the Vatican Radio installation is located, as well as from Vatican Radio (39-43).

The data in the documents provided by all of these agencies are hard to reconcile because of the lack of standard procedures in obtaining these measurements: the measuring devices used, the methods and time during which the data were obtained, and sites where measurements were taken have been sources of heated debate in recent years, and no common agreement has been reached about standardizing or harmonizing these measures. Only at the end of January 2001 was the CEI GUIDE 211-7 (Electrotechnical Committee of Italy) published, which, albeit not in a comprehensive manner, suggested a method for measuring electrical fields between 10 KHz and 300 GHz.

Over the years, a number of efforts have been made to measure the electromagnetic and electrical fields in the area near but outside the perimeters of the installation, within the installation, and on the walls surrounding the installation. The predominant feature of the available data is the essential absence of valid measures on potential exposure of the childhood leukemia cases diagnosed in the area within a 10 km radius of the radiotransmitter installation. The limitations of the data are as follows:

- All measurements were taken to verify whether the levels exceeded the legal limits on electromagnetic and electrical fields around the installation.
- The vast majority of the measurements were done only in the area immediately around the installation.
- No attempt was made to construct a relationship between measurements in volt/meters and distance from the installation, although the distance from the installation was subsequently used as a surrogate for exposure.
- No indoor measurements were performed: almost all were done outside of houses on balconies, terraces, and in courtyards because these measures were designed to determine whether the measured values fell within the limits specified in Ministerial Decree 381/98 for such sites.
- Few prolonged measurements were made at the same site.
- No serial measurements were made that adequately took into account the variability in cones and hours of transmission of different wavelengths of Vatican Radio.
- The authors reporting on the measurement efforts independently came to the conclusion that it was extremely difficult to perform homogenous measurements that were reproducible and free of confounding covariables.

In conclusion, up to this point in time, the measurements of the possible exposure to emissions of the Vatican Radio facility are not adequate for the study of an association with childhood leukemia.

6.5. Use of distance as a surrogate for exposure

Based on the assumption that the radiotransmission installation emitted radiation associated with leukemia in a uniform manner over time and that dose and direction of transmission remained consistent, the ASP of Lazio used, as a surrogate measure of exposure, the aerial distance between the center of the installation and the center of the ISTAT census tract where the resident cases were living at the time of diagnosis, or in the case of the deceased, the residence where they last lived. A series of five concentric circles, each of a radius of 2 km (0-10 km), were thus defined for further study purposes.

A number of issues arise regarding the use of distance from the installation as a surrogate for exposure. These include the following:

- The central point, which was taken to be the geographic center of the 400 hectares in the installation, did not correspond to the location of the transmitters. In fact, the four main antennas were located a few hundred meters from the center and were spread over an area of approximately 2 km in diameter.
- The waves from the antennas did not emanate in all directions but instead were clearly directional, with direction and duration of transmission in a given direction changing over the course of the day.
- The transmission was intermittent, and their duration in the various directions was not consistent.
- The zone is hilly (for example, in some areas, the transmitters are visible, while in others, they are not).
- The numerous possible sources of interference within and outside the houses was not considered.
- Indoor exposure was not taken into account.
- Erroneously, it was assumed that RF radiation would penetrate indoors, attenuated only as a function of distance, while in fact, it is screened by walls and other obstacles. McKenzie *et al.* (34).

7. Results

7.1. Mortality

The analysis of mortality data for all age groups for the years 1987-1998 was conducted by the ASP Lazio for various categories of causes for the study area for the adjacent census tracts within 10 km of the Vatican Radio antennas. The standardized mortality rate (SMR) was calculated by comparing the reported deaths with the expected deaths determined by applying the mortality rates for the same year and cause for the entire Commune of Rome.

In the study, no significant differences were found in mortality for the causes examined, including leukemia for the two sexes, were found.

Between 1987 and 1998, 21 deaths from leukemia were reported among male residents of all ages, who at the time of death, were living within a radius of 10 km of Vatican Radio (a recently urbanized area). This number was less than that expected based on the mortality rates for the entire Commune of Rome.

The mortality data for all forms of leukemia were nonetheless disaggregated by sex and distance of residence at the time of death from the transmission site. Data were examined for the 5 concentric 2 km bands, covering a total radius of 10 km from the transmitter installation. Comparing the number of deaths observed with those expected applying the death rates for the Commune of Rome, in none of the bands was the observed number of deaths significantly higher than expected, and in some, the standardized mortality rate was less than 1. However, the overall effect was a statistically significant decrease in mortality as a function of distance (Stone test = 0.03), although this difference was observed only for males (Table 2).

Table 2. Vatican Radio and adult male deaths (>14 years) from leukemia within 10 km: observed and expected deaths for the 12 year period 1987-1998

Distance calculated based on center of census tract at death							Total	Stone
<i>5 concentric bands</i>								
<i>Distance, km</i>	0-2	2-4	4-6	6-8	8-10	0-10		
<i>Expected</i>	0.69	3.68	7.22	6.25	4.35	22.2	0.03	
<i>Observed</i>	2	6	7	5	1	21		
<i>SIR</i>	290	163	97	80	23	95		
Distance calculated to actual residence at death							Total	Stone
<i>Distance, km</i>	0-4*	4-6	6-8	8-10	0-10			
<i>Expected</i>	4.37	7.22	6.25	4.35	22.19	0.06		
<i>Observed</i>	6	8	6	1	21			
<i>SIR</i>	137	111	96	23	95			
<i>*No deaths observed within 2 km of Vatican Radio</i>								

Substituting the center of the census zone with the true location of each person's residence at the time of death, no deaths were observed within 2 km of Vatican Radio, and the p from Stone test was equal to 0.06.

The adult deaths were primarily leukemias of the elderly: the mean age was 65 years with a median of 71 years, and 71% were over the age of 65 years, a picture of leukemia very different from that of the pediatric age group.

For women, there were no differences by distance, using either type of distance measurement (Table 3).

Table 3. Vatican Radio and adult female deaths (>14 years) from leukemia within 10 km of the installation: observed and expected deaths for the 12 year period 1987-1998

Distance calculated based on center of census tract at death							Total	Stone
<i>5 concentric bands</i>								
Distance, km	0-2	2-4	4-6	6-8	8-10	0-10		
Expected	0	2.32	4.71	4.13	3.62	15.2	0.86	
Observed	0	3	5	6	5	19		
SIR	0	129	106	145	138	125		
Distance calculated to actual residence at death							Total	Stone
Distance, km	0-4*	4-6	6-8	8-10	0-10			
Expected	2.32	4.71	4.13	3.62	14.78	0.12		
Observed	6	2	5	6	19			
SIR	259	42	121	166	129			

*No deaths observed within 2 km of Vatican Radio

7.2. Incidence of leukemia

From the Regional Childhood Leukemia Register, data on the temporal trends for childhood leukemia were examined for the Commune of Rome for the years of diagnosis 1987-1999. These data showed a consistent incidence over time.

When the standardized incidence rate (SIR) of childhood leukemia was calculated for the 13 year period in the area within a 10 km radius of the Vatican Radio installation, using the entire Commune of Rome to calculate expected values, there was no statistically significant increase in mortality (SIR = 1.22 CL95% = 0.56-2.27).

Seven cases of ALL and one case of AML were identified in the study area between 1987 and 1999 in children 0-14 years of age and living in the area for at least 6 months prior to their leukemia diagnosis. Figure 2 shows the temporal trends by sex and age.

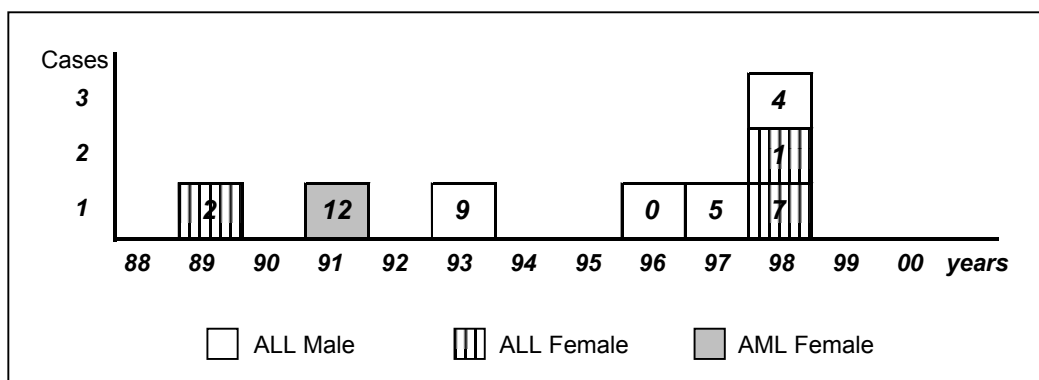


Figure 2. Cases of leukemia in children living within 10 km of Vatican Radio, by year of diagnosis and sex (in each box, the age at diagnosis is specified)

Of the eight cases, six had resided in the area since birth and two were born elsewhere but moved to the area later (one case of AML and one five-year old child with ALL). Figure 2 shows the distribution of the interval between living in the area and diagnosis, by age and sex. Four cases were diagnosed in children living from a shorter period in the area, against the association hypothesis between residence and leukemia.

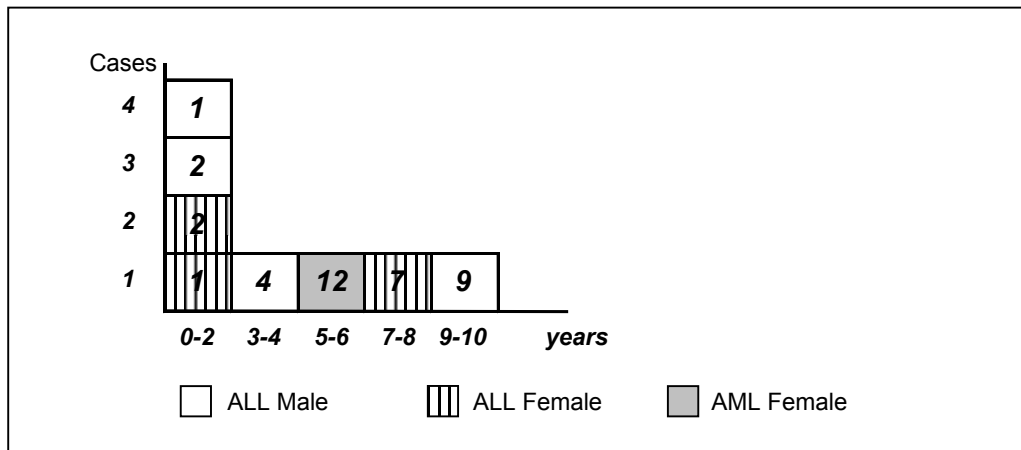


Figure 3. Duration of residence within 10 km of Vatican Radio for leukemia cases (age at diagnosis indicated in square)

As previously described, in the absence of a valid measure of individual exposure to radiation from the Vatican antennas, it was assumed that the distance from the geometric center of the installation would be an adequate surrogate of exposure. It was also assumed that exposure decreased in a uniform manner as distance from the central point increased.

For study purposes, it was therefore hypothesized that with an increasing distance between the geometric center of the installation and the center of the census tracts surrounding the installation, the incidence of leukemia would decline.

To test this hypothesis, leukemia rates for the five previously-defined concentric rings, each 2 km wide (respectively at 2, 4, 6, 8, and 10 km from the installation). The pediatric population living in each ring was estimated, and the cases were considered to belong to that ring if they were living there at the time of diagnosis.

Ninety-five percent confidence intervals around the SIR calculated for each ring consistently overlapped 1.0. Thus no statistically significant difference between the observed incidence and that expected based on the incidence rates for the Commune of Rome was observed for the entire 10 km area.

In the first ring, the expected cases in the 13 years considered was 0.16, while 1 case was diagnosed in a 9 year old child in 1993.

A simple linear regression examining the relationship between distance and SIR was weakly statistically significant, but it was strongly driven by values at the two extremes (1 case in the ring nearest the installation and 0 cases in each of the two most distant rings).

In order to avoid the effect of these three outlier cases on the regression, the Stone test was applied. This is a statistical test specifically designed to evaluate the inverse association between the distance between a source of exposure and the incidence of an event.

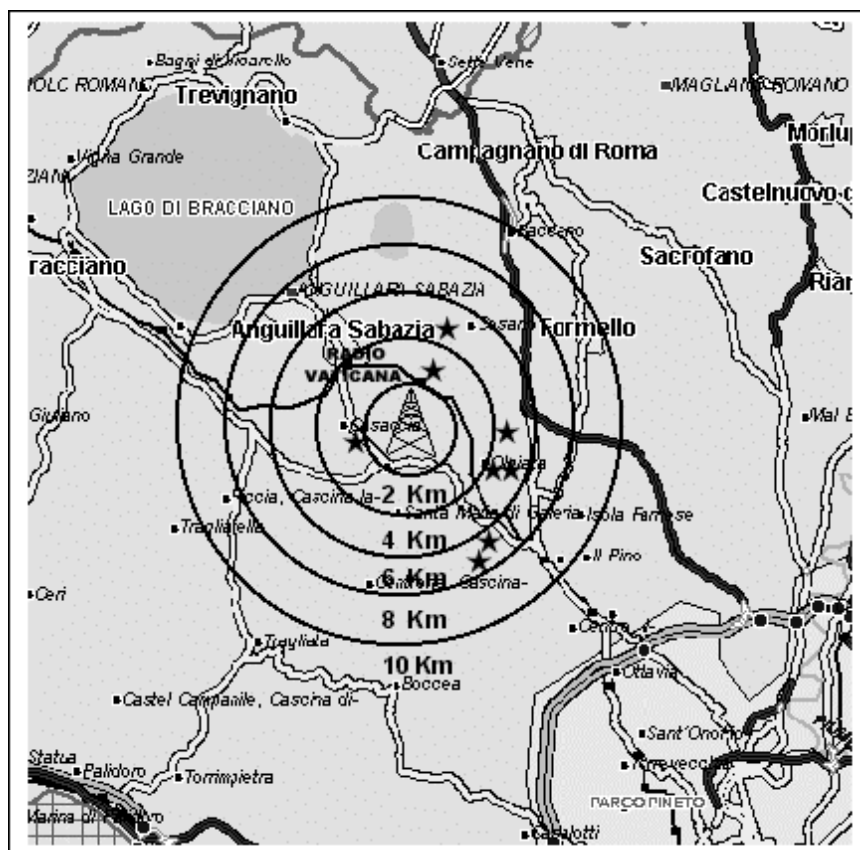


Figure 4. Map of the area showing the residence of incident cases of childhood leukemia (1987-1999) indicated by stars and the concentric rings 0-4 km, 4-6 km, 6-8 km, 8-10 km around Vatican Radio

In the report issued by the ASP of the Lazio Region, the observed cases (1-2-5-0-0) of the five concentric circles were compared with the expected, and the results were statistically significant ($p=0.04$). However, the Stone test, based on isotonic ordinal regression (44) lack precision when applied to rings without observed cases. In the present situation, the rings at 6-8 and 8-10 km fall into this category, for which it is to be rearranged a different spatial aggregations to examine the cases.

Accordingly, the cases were regrouped such that there was at least one in every ring, the cases were grouped into three rings of unequal radius (0-2 km, 1 case; 2-4 km two cases e 4-10 km five cases). In this instance the Stone p value was 0.04, which was weakly statistically significant. (Table 4).

If the AML case occurring in a 12 year old in 1991 who lived in the third ring is excluded (thereby limiting the analysis to ALL cases), the Stone test becomes non-significant ($p= 0,09$).

The statistical significance obtained was not robust. Furthermore, because these calculations were based on distance between the installation and center of the census tract, it was deemed useful to repeat the analysis based on residence of the cases. Based on the geographic coordinates of the case, three rings were developed (0-4km, 4-6 km and 6-10 km) with 2, 4, and 2 cases, respectively. The Stone test in the case was $p = 0.16$, decidedly not significant (Table 4).

**Table 4. Vatican Radio and cases of childhood leukemia:
observed and expected cases in the 13 years from 1987 to 1999**

Distance calculated from the center of the census tract							Total	Stone
5 concentric bands								
<i>Distance, km</i>	0-2	2-4	4-6	6-8	8-10	0-10		
<i>Expected</i>	0.16	0.86	2.66	1.74	1.1	6.57	0.004	
<i>Observed</i>	1	2	5	0	0	8		
<i>SIR</i>	6.3	2.3	1.9	0	0	1.2		
3 concentric bands								
<i>Distance, km</i>	0-2	2-4	4-10			0-10		
<i>Expected</i>	0.16	0.86	5.54			6.56	0.036	
<i>Observed</i>	1	2	5			8		
<i>SIR</i>	6.3	2.3	0.9			1.2		
Distance calculated to actual residence (only 3 possible bands)							Total	Stone
<i>Distance, km</i>	0-4	4-6	6-10			0-10		
<i>Expected</i>	1.02	2.66	2.88			6.56	0.16	
<i>Observed</i>	2	4	2			8		
<i>SIR</i>	1.96	1.50	0.69			1.2		

The population denominators for each ring were also based on census tract rather than actual distances. It's quite evident, however, that given the thousands of resident children 0-14 years, the effect of using census tract distance versus residence distance would not be great, while for the cases, who were very few in number (2, 4, and 2), this was not the situation.

The absence of a relationship between distance and exposure provides no other alternative than the use of the center of the installation as the point of departure for measuring distance. In fact, the point of departure could be a single antenna, although the direction, the time, and the intensity of transmission during the 13 years would need to be defined as well.

To summarize, the data collected both for mortality and for incidence in the area around Vatican Radio are too limited to yield statistical significance to any hypothesized association. From our investigation, a number of limitations were easily identifiable:

- Measures of geographic distance are imprecise; it is necessary only to recall that the antennas covered a large area and use of a central surrogate point within the installation for the measurement of distance could have over- or under-estimated the actual distance.
- The distance from the site to the residence of the cases was also somewhat imprecise; the apartment building "Olgiata", for example, is large and the address given refers only to the main entrance.
- The position and orientation of each residence was not taken into account, while we know that physical obstacles such as walls, electrical lines, railings, etc.) can influence possible exposure.

- No time/person exposure was documented.
- Other important covariates were not considered.
- Two incident cases took place in children living on the site of a major radar communication station of the Italian Navy (Santa Rosa).

8. Conclusions

8.1. Regarding biologic knowledge

Based on available information on the biologic consequences available to the study group, the following conclusions can be drawn:

- The word leukemia aggregates a number of diseases that are different according to their etiologic mechanism and population target such that it is not appropriate to aggregate these diagnoses into a unique category, especially when looking for etiologic factors.
- Different forms of leukemia most likely have different etiologies that are most likely multifactorial, none of which by itself is capable of causing the disease.
- In childhood leukemia, there is convincing evidence of the existence of a leukemogenic process that begins during fetal development: this underlines the importance of genetic risk factors and environmental and behavioral exposures of the mother.
- Countless studies on animals, cell lines, and other biologic models support an absence of a significant biologic effect of electromagnetic fields and radio frequencies such that it is highly unlikely that an effect exists in man.

8.2. On the available knowledge about an association between radiofrequency fields and health

Concerning the state of knowledge about RF and health, the group shares the view of the World Health Organization as presented earlier in this document based on their Report on Electromagnetic Fields (9):

In the area of biologic effects and of medical applications of non-ionizing radiation, approximately 25,000 articles have been published over the past 30 years. Although some believe that there is need for more research, the scientific knowledge in this area is greater than that for the majority of chemical contaminants.

Based on an extensive review of the scientific literature, the World Health Organization has concluded that the current evidence does not confirm any negative health effects of the exposure to low-level electromagnetic fields. Nonetheless, some knowledge gaps remain regarding potential biologic effects and necessitate further studies.

8.3. On methods

Regarding the epidemiologic studies published up to the present on the association between health and electromagnetic fields, the group shares the conclusions expressed by Swerdlow (36):

Epidemiologic studies on the potential effects of radiofrequency have generally included poor measures of exposure, or in some cases, no measures, such that the level of exposure to radiofrequency in the study subjects remains uncertain and at times it is not even clear that the subjects have any exposure at all.

Poor measurements diminish the capacity of studies to determine if there is an association with radiofrequency and the risk of a disease and also if such a risk is found, the ability to determine whether it is a causal association.

For this reason, future studies should include a better measurement of dosage and in particular should include measures of individual exposures, rather than measures of exposures of a group of subjects, or at a minimum, a good estimation of exposures.

This requires an intense collaboration between epidemiologists and technical experts in dosage measurement, both to improve the use of existing information on exposure and to ensure that exposure measures are included as an integral part of epidemiologic studies.

8.4. On the area of the Vatican Radio installation

Regarding the area of Cesano in Lazio, the study group came to the following conclusions:

- Ecologic studies, such as those conducted by the ASP of Lazio in the Cesano area, have little possibility of producing useful insights into the association between electromagnetic fields and leukemia, especially when precise data on individual exposure are lacking and may result in public concern that is not subsequently validated by scientific data.
- The data examined did not show a relationship between the emissions of the Vatican Radio installation of S. Maria di Galeria and the incidence and death rate from childhood leukemia.
- Mortality and incidence of childhood leukemia in the area 10 km around the transmitter were not different from those observed in the Commune of Rome.
- The postulated association between distance from the installation and the declining incidence of childhood leukemia was not verified.
- Neither an excess in incidence of leukemia in the 10 km zone around Vatican Radio, nor a decrease in risk with distance from the transmitter site was observed.
- The data from efforts made in both 1998 and April 2001 to measure electrical fields did not provide evidence that distance was an effective surrogate for the intensity of exposure of the population and therefore were not a valid measure of a possible association between exposure to the radiotransmitter installation and childhood leukemia.
- The expected numbers of cases were too small to demonstrate, using ecologic study methods, an association between the exposure and the outcome.

- In the descriptive analysis of adult mortality, the reasons for the inconsistent results between males and females is not evident; it could be expected that, given the greater amount of time that women spent in their houses, women would be expected to have greater exposure to RF fields and, consequently, if the hypothesis is correct to have more leukemia than men.
- In the analysis of incidence, at least 3 different types of leukemia were grouped together (3 cases of ALL in children under 2 years, 4 cases of ALL in children 4-9 years, and one case of AML in a 12 year old) when in reality these three types are widely believed to have different etiologic mechanisms (see section 5).
- Grouping together adult and pediatric leukemia deaths (of which adults accounted for 95% of the total) is inappropriate given the great differences between the various types of leukemia.
- Studies conducted to date have not taken into account possible confounding factors that are known to be risk factors for childhood leukemia (ranging from maternal smoking to Down's syndrome, chronic infections, or other environmental contamination). However, the impact of this would probably be limited since most identified risk factors are either weak or are limited to a very small proportion of the population.
- In the zone 0-10 km from the Vatican Radio installation, there are other stations producing magnetic fields (a communications center for the Italian Navy), which were not considered in the studies undertaken.
- The study was conducted "a posteriori", after the alarm was raised locally about the cases of leukemia "caused" by the Vatican antennas: studies were conducted that sought to find "any possible" statistically significant value to support an association rather than being based on a "cold" analysis in which the null hypothesis was that there was no association. This greatly hampers calculating the true statistical probability of any finding.
- The difficulty in measuring exposure makes it difficult to draw meaningful conclusions.
- In the current situation, it is important not to dismiss the preoccupation of so many parents, even if the risk is only potential. Instead, it is important not to focus on unknown risks at the cost of losing track of risk factors known to affect the health of children.
- The possibility of avoiding even a few cases of leukaemia is a moral responsibility in our society, and it is the duty of technical experts to offer objective evidence in a complete and clear manner.

8.5. For epidemiological monitoring in Italy

In modern society, pressures frequently arise to investigate local cancer clusters. This phenomenon, which is often media-driven, has been growing in recent years in Italy; in other countries such as the United States and England, it has been going on for many years. Cancer is an emotionally-charged subject, particularly when it affects children. It is an understandable response from communities which are concerned about what they perceive to be unusual aggregations of disease and which understandably want to protect their children. Such situations likely to become more common in the future.

In order to respond in a coherent and rapid manner, several actions within Italy can be recommended:

- The creation of a National Cancer Registry based on existing Cancer Registries and the development of regional registries where none currently exist;
- The establishment of a national small-area statistics unit which would work closely with the data from the National Cancer Registry and have a number of functions including monitoring the geographic pattern of cancer in Italy and investigating suspected clusters nationally and on a routine basis.

9. Research priorities identified at international level

The International EMF Project has identified research priorities in the areas of dosimetry, experimental studies, and epidemiology (36).

In terms of specific recommendations regarding carcinogenicity of RF, WHO has identified the following priority areas of epidemiologic study:

- (a) development of instruments and methods to accurately measure individual exposure to RF;
- (b) studies on the use of cell phones and of professional groups with high exposure to RF in whom the individual exposure can be well-characterized;
- (c) studies on radar workers (especially those working with new ultra-wide band systems).

WHO does not believe that studies based on populations exposed to point sources of RF, such as radio and TV transmitters or radio-based cell phone antennas should be considered informative because of the modest levels of exposure and the difficulties of evaluating exposure in these situations (11).

REFERENCES

1. Italia. Decreto Ministeriale 10 aprile 2001. Istituzione del Gruppo di studio sullo stato attuale delle conoscenze scientifiche in materia di esposizione a campi a radiofrequenza e leucemia infantile, in rapporto alle relative problematiche nell'area di Cesano.
2. Biondi A *et al.* Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. *Blood* 2000;96:24-33.
3. Borhardt A, Cazzaniga G *et al.* Incidence and clinical relevance of TEL/AML1 fusion genes in children with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the German and Italian multicenter therapy trials. *Blood* 1997;90:571-7.
4. Greaves M. Molecular genetics, natural history and the demise of childhood leukaemia. *Eur J Cancer* 1999;35:1941-53.
5. Wiemels JL, Cazzaniga G *et al.* Prenatal origin of acute lymphoblastic leukemia in children. *Lancet* 1999;354:1499-503.
6. Greaves MA. Etiology of acute leukemia. *Lancet* 1997;349:344-9.
7. WHO – International EMF Project. Electromagnetic fields and public health: physical properties and effects on biological systems. Fact sheet 182. Italian version. Available from: http://www.who.int/peh-emf/publications/facts_press/fact_italian.htm.
8. International Commission on Non-ionizing Radiation Protection (ICNIRP). Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic, and electromagnetic fields (up to 300 GHz). *Health Phys* 1998;74:494-509.
9. WHO International EMF Project. Electromagnetic fields and public health: Health effects of radiofrequency fields. Fact Sheet 183. Italian version. Available from: http://www.who.int/peh-emf/publications/facts_press/fact_italian.htm.
10. Mantiplly ED, Pohl KR, Poppell SW, Murphy JA. Summary of measured radiofrequency electric and magnetic fields (10 kHz to 30 GHz) in the general and work environment. *Bioelectromagnetics* 1997;18:563-77.
11. WHO International EMF Project. Electromagnetic fields and public health: The International EMF Project. Fact Sheet 181. Italian version. Available from: http://www.who.int/peh-emf/publications/facts_press/fact_italian.htm.
12. Repacholi MH. Low-level exposure to radiofrequency electromagnetic fields: health effects and research needs. *Bioelectromagnetics* 1998;19:1-19.
13. Krewski D, Byus CV, Glickman BW, Lotz WG, Mandeville R, McBride ML, Prato FS, Weaver DF. Potential health risks of radiofrequency fields from wireless communication devices. *J Toxicol Environ Health* 2001;4:1-143.
14. Krewski D, Byus CV, Glickman BW, Lotz WG, Mandeville R, McBride ML, Prato FS, Weaver DF. (2001). Recent advances in research on radiofrequency fields and health. *J Toxicol Environ Health* 2001;4:145-59.
15. Independent Expert Group on Mobile Phones (IEGMP). Mobile phones and health. Chilton, Didcot (UK): National Radiological Protection Board; 2000. Available from: www.iegmp.org.uk.
16. Valberg PA. Radio frequency radiation (RFR): the nature of exposure and carcinogenic potential. *Cancer Causes Control* 1997;8:323-32.
17. Verschaeve L, Maes A. Genetic, carcinogenic and teratogenic effects of radiofrequency fields. *Mutat Res* 1998;410:141-65.

18. Repacholi MH, Basten A, Gebiski V, Noonan D, Finnie J, Harris AW. Lymphomas in Eμ-Pim1 transgenic mice exposed to pulsed 900 MHz electromagnetic fields. *Radiat Res* 1997;147:631-40.
19. Swerdlow AJ. Epidemiology of chronic diseases in relation to radiofrequency radiation exposure: issues in interpretation of the current literature and future directions for research. In: Bernhardt JH, Matthes R, Repacholi MH (Ed.). *Non-thermal effects of RF electromagnetic fields*. Munich, Germany: ICNIRP 3/97; 1997. p. 191-8.
20. Elwood JM. A critical review of epidemiologic studies of radiofrequency exposure and human cancer. *Environ Health Perspect* 1999;107(suppl. 1):155-68.
21. Dreyer NA, Loughlin JE, Rothman KJ. Cause-specific mortality in cellular telephone users. *JAMA* 1999;282:1814-6.
22. Hardell L, Näsman Å, Pålsson A, Hallquist A, Hansson Mild K. Use of cellular telephones and the risk for brain tumours: a case-control study. *Int J Oncol* 1999;15:113-6.
23. Muscat JE, Malkin MG, Thompson S, Shore RE, Stellman SD, McRee D, Neugut AI, Wynder EL. Handheld cellular telephone use and risk of brain cancer. *JAMA* 2000;284:3001-7.
24. Inskip PD, Tarne RE, Hatch EE, Wilcosky TC, Shapiro WR, Selker RG, Fine HA, Black PM, Loeffler JS, Linet MS. Cellular-telephone use and brain tumours. *N Engl J Med* 2001;344:79-86.
25. Johansen C, Boice JD, McLaughlin JK, Olsen JH. Cellular telephones and cancer – a nationwide cohort study in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(3):203-7.
26. Nelson NJ. Recent studies show cell phone use is not associated with increased cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(3): 170-2.
27. Cardis E, Kilkenny M. International case-control study of adult brain, head and neck tumours: results of the feasibility study. *Radiat Prot Dosimetry* 1999;83:179-183.
28. Lagorio S, Ardoino L, D'Ippoliti D, Forastiere F, Galiè E, Iavarone I, Jandolo B, Martuzzi M, Polichetti A, Salvan A, Vecchia P. Tumori del distretto cervico-encefalico e uso dei telefoni cellulari: uno studio epidemiologico internazionale. *Notiziario Ist Super Sanità* 2001;14(2):3-9.
29. Selvin S, Schulman J, Merrill DW. Distance and risk measures for the analysis of spatial data: a study of childhood cancers. *Soc Sci Med* 1992;34(7):769-77.
30. Maskarinec G, Cooper J, Swygert L. Investigation of increased incidence in childhood leukemia near radio towers in Hawaii: preliminary observations. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1994;13:33-37.
31. Dolk H, Shaddick G, Walls P, Grundy C, Thakrar B, Kleinschmidt I, Elliott P. Cancer incidence near radio and television transmitters in Great Britain. I. Sutton Coldfield transmitter. *Am J Epidemiol* 1997;145:1-9.
32. Dolk H, Elliott P, Shaddick G, Walls P, Thakrar B. Cancer incidence near radio and television transmitters in Great Britain. II. All high power transmitters. *Am J Epidemiol* 1997;145:10-7.
33. Hocking B, Gordon IR, Grain HL, Hatfield GE. Cancer incidence and mortality and proximity to TV towers. *Med J Australia* 1996;165:601-5.
34. McKenzie DR, Yin Y, Morrell S. Childhood incidence of acute lymphoblastic leukaemia and exposure to broadcast radiation in Sydney – a second look. *Aust N Z J Public Health* 1998;22:360-7.
35. Swerdlow AJ. Measurement of radiofrequency radiation exposure in epidemiological studies. *Radiat Prot Dosimetry* 1999;83(1-2):149-53.
36. WHO International EMF Project. *Agenda for research*. Available from: http://www.who.int/peh-emf/research_agenda/agenda_intro.htm. Last updated 31/05/99.
37. Regione Lazio, Osservatorio Epidemiologico. Indagine epidemiologica tra i residenti in prossimità della stazione Radio Vaticana di Roma. Draft 1999.

38. Regione Lazio, Agenzia Sanità Pubblica. Mortalità per leucemia nella popolazione adulta ed incidenza di leucemia infantile in un'area caratterizzata dalla presenza di un sito di emissioni di radiofrequenze. Draft, aprile 2001.
39. Regione Lazio, Dipartimento Ambiente e Protezione Civile. Relazione conclusiva sulla caratterizzazione elettromagnetica del sito di Radio Vaticana. Draft, 8/11/99.
40. ENEA. Relazione sulle misure di campo elettromagnetico delle emissioni di Radio Vaticana nelle zone di Cesano e Osteria Nuova. Draft, maggio 1999.
41. Antonucci G, D'Anastasio P, Mancini S, Moro A, Zambotti A. Misure di campo elettromagnetico a radiofrequenza nell'area circostante la stazione della Radio Vaticana di Santa Maria di Galeria (Roma). Relazione Tecnica ENEA, 9/4/01.
42. ANPA. Rilevazioni di inquinamento elettromagnetico da emittenti del centro Radio Vaticana di S. Maria di Galeria. Relazione Tecnica, 9/4/01.
43. ANPA, ARPA Lazio, Ministero Comunicazioni. Rilevazioni del campo elettromagnetico generato dagli impianti emittenti del Centro Radio Vaticano di Santa Maria di Galeria. Relazione Tecnica, aprile 2001.
44. Barlow RE, Bartholemew DJ, Bremmer JM, *et al.* *Statistical inference under order restrictions: the theory and application of isotonic regression*. New York: Wiley; 1972.

*Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità
e Direttore responsabile: Enrico Garaci*

*Coordinamento redazionale:
Paola De Castro e Sandra Salinetti*

*Stampato dal Servizio per le attività editoriali
dell'Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena, 299 - 00161 ROMA*

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
deve essere preventivamente autorizzata.*

Reg. Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Roma, settembre 2001 (n. 3) 8° Suppl.

*La responsabilità dei dati scientifici e tecnici
pubblicati nei Rapporti e Congressi ISTISAN è dei singoli autori*