

Rassegna degli studi epidemiologici sul rischio di tumori tra i militari della Guerra del Golfo e delle missioni nei Balcani

Susanna Lagorio, Enrico Grande, Lucia Martina

Istituto superiore di sanità

Corrispondenza: Susanna Lagorio, Istituto superiore di sanità, Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute (CNESPS), viale Regina Elena 299, 00161 Roma; tel. 06 49904304; fax 06 49904305; e-mail: susanna.lagorio@iss.it

Review of epidemiological studies of cancer risk among Gulf War and Balkans veterans

Cosa si sapeva già

■ Un panel di esperti della Royal Society ha stimato che, tra i militari che hanno partecipato alla prima Guerra del Golfo, il rischio di sviluppare neoplasie fatali a seguito dell'esposizione interna a radiazioni da uranio impoverito sarebbe non rilevabile, se non in circostanze estreme di esposizione.

Cosa si aggiunge di nuovo

■ Gli studi epidemiologici esaminati nella presente rassegna non hanno rilevato associazioni tra il servizio in teatri operativi in cui sono stati utilizzati proiettili a uranio impoverito (prima Guerra del Golfo e Bosnia-Kosovo) e il rischio di tumori maligni totali, di tumore del polmone o di leucemie a distanza di tempo relativamente breve dalla potenziale esposizione.

Riassunto

Obiettivo: analisi delle evidenze epidemiologiche disponibili sul rischio di tumori tra i militari impegnati nella Guerra del Golfo e nelle missioni NATO nei Balcani.

Disegno e setting: sono stati considerati eligibili per la rassegna gli studi pubblicati su riviste sottoposte a peer-review entro la fine del 2007. La rassegna include dodici studi epidemiologici che risultano pubblicati nel periodo 1996-2006. Sono tutti studi retrospettivi di coorte che hanno esaminato diversi eventi sanitari: mortalità, ricoveri ospedalieri o incidenza di tumori. Le popolazioni in studio provengono da Stati Uniti, Inghilterra, Svezia, Danimarca e Italia.

La descrizione degli studi esaminati è incentrata sulle principali caratteristiche (disegno, popolazione in studio, eventi sanitari e procedure di accertamento, metodi di analisi).

Risultati: i risultati degli studi vengono sintetizzati in relazione a specifiche sedi neoplastiche: tutti i tumori, tumori che possono costituire un target dell'esposizione a uranio impoverito (tumore del polmone, leucemie, tumori del rene, tumori dell'osso) e altre particolari neoplasie (linfomi, tumori cerebrali e tumori del testicolo) relativamente frequenti tra i giovani adulti. Non c'è evidenza di un incremento del rischio di tumori totali nelle coorti di veterani delle guerre del Golfo o dei Balca-

ni, né vi è evidenza consistente di un incremento del rischio per le neoplasie che potrebbero costituire un target degli effetti dell'esposizione a uranio impoverito. Lo studio sulla coorte danese di veterani della Guerra dei Balcani ha rilevato un eccesso di rischio per tumori dell'osso che tuttavia scompariva quando si considerava una latenza minima di un anno. È stato osservato un incremento di tumori cerebrali in relazione a una specifica esposizione a gas nervini, mentre in relazione alla permanenza nei teatri di guerra sono stati sporadicamente segnalati eccessi di linfomi di Hodgkin e tumori del testicolo.

Conclusioni: nessuno degli studi esaminati ha avuto la possibilità di effettuare una valutazione obiettiva delle esposizioni a uranio impoverito e ad altri potenziali fattori di rischio cancerogeno sperimentate nei teatri operativi considerati. Le coorti in studio sono giovani e i periodi di follow-up sono probabilmente troppo brevi in relazione alla latenza delle neoplasie d'interesse. È pertanto raccomandabile la prosecuzione del follow-up delle coorti esaminate e la realizzazione di nuovi studi basati su una migliore valutazione dell'esposizione personale a uranio impoverito e ad altri fattori di rischio potenzialmente rilevanti.

(*Epidemiol Prev* 2008; 32(3): 145-55)

Parole chiave: studi di coorte, militari, mortalità, cancro, ricoveri, uranio impoverito

Abstract

Objective: analysis of the available epidemiological evidence on cancer risk among Gulf war and Balkans veterans.

Design and setting: Eligible for the review were all studies published in peer-reviewed journals indexed in MedLine by the end of 2007. The review includes twelve studies published between

1996 and 2006. All of them are retrospective cohort studies focused on different outcomes: mortality, hospitalizations or cancer incidence. The study populations are from US, UK, Sweden, Denmark and Italy. The description of the studies reviewed focusses on their main features (design, study population, health outcomes and ascertainment procedures, analytical methods).

Results: results are summarized by cancer site: all cancers, neoplasms that may be a target of exposure to depleted uranium (lung cancer, leukemias, kidney cancer, bone cancer), and other neoplasms (lymphomas, brain cancer, and cancer of the testis) relatively frequent among young adults. The overall incidence of cancers is not increased in the cohort studies of Gulf war and Balkans veterans published to date, nor there is consistent evidence of excess risks of neoplasms possibly related to exposure to depleted uranium. However, in the Danish cohort of Balkans veterans an increased risk of bone cancer has been observed, but the excess disappeared when a 1-year latency was considered. An increased brain cancer risk in relation to exposure to nerve-gas agents has

been observed. Sporadic excesses of Hodgkin lymphoma and testicular cancer in deployed veterans have been reported.

Conclusion: none of the studies reviewed could objectively assess exposures to depleted uranium or to other potentially carcinogenic agents experienced in the theaters.

The study cohorts are young and the follow-up periods are probably too short to capture excesses of long latency outcomes. The update of the follow-up of the cohorts and studies of other cohorts with a better assessment of exposure to depleted uranium and to other potentially relevant risk factors are warranted. (*Epidemiol Prev* 2008; 32(3): 145-55)

Key words: cohort studies, military, mortality, cancer, hospitalization, depleted uranium

Introduzione

Durante la Guerra del Golfo (1991) e le missioni NATO del 1994-1995 in Bosnia Herzegovina e del 1999 in Kosovo, le truppe statunitensi e inglesi hanno utilizzato proiettili anti-carro contenenti uranio impoverito (UI).

Durante la prima Guerra del Golfo, nel periodo 1990-1991, furono impiegati 783.500 proiettili a UI (un equivalente di circa 300 tonnellate di UI).¹ In Bosnia-Herzegovina, tra agosto 1994 e settembre 1995, sono stati sparati circa 10.000 bossoli contenenti UI in 19 attacchi aerei su 12 diversi target (circa 3,3 tonnellate di UI).² In Kosovo, tra aprile e giugno del 1999, sono stati utilizzati circa 31.000 proiettili a UI in 112 bombardamenti su 84 diverse postazioni (10,2 tonnellate di UI); la maggior parte dei siti colpiti si trovavano nelle zone di competenza dei contingenti tedesco (MNB South) e italiano (MNB West).³ L'uranio impoverito è una sostanza tossica dal punto di vista chimico e debolmente radioattiva.⁴ All'impatto con i bersagli, si liberano particelle di uranio che possono venir inalate; l'aerosol si deposita al suolo e la risospensione della polvere può determinare nuove occasioni di esposizione.⁴ La rimozione e la bonifica di veicoli blindati colpiti da munizioni a UI costituisce una possibile fonte di esposizione per il personale militare addetto a tali operazioni.

I proiettili che mancano il bersaglio possono rimanere conficcati nel terreno e rappresentare sorgenti di contaminazione per le falde acquifere e per l'uomo (per contatto cutaneo o per ingestione attraverso la catena alimentare). Tuttavia, in indagini svolte dall'UNEP (United Nations Environment Programme) in Kosovo e in Bosnia-Herzegovina non si sono trovate evidenze di diffusa contaminazione ambientale rispettivamente 1,5 anni e 4-5 anni dopo i conflitti.⁵⁻⁶ In entrambe le indagini sono stati osservati episodi di contaminazione puntiforme in prossimità di proiettili penetrati nel suolo.

Un comitato indipendente di esperti istituito in Inghilterra dalla Royal Society ha stimato il rischio atteso di effetti radiologici e di tossicità chimica in diversi scenari d'esposizione.⁷

A eccezione di circostanze estreme (personale militare all'interno di carriarmati colpiti da proiettili a UI che sopravvive all'esplosione o personale addetto alla bonifica di veicoli blindati colpiti), il rischio in eccesso di sviluppare neoplasie fatali a se-

guito dell'esposizione interna a radiazioni da UI sarebbe probabilmente non rilevabile rispetto al rischio generale di morire per tumori nel corso della vita. Per i casi estremi considerati, il rischio atteso di morte per tumore del polmone sarebbe il doppio di quello osservato nella popolazione generale. Comunque, il comitato di esperti raccomandava di realizzare studi epidemiologici sulle coorti di militari esposte a uranio impoverito.

L'obiettivo di questo articolo consiste nell'analisi delle evidenze epidemiologiche disponibili sul rischio di tumori tra i militari impegnati nella Guerra del Golfo e nelle missioni NATO nei Balcani.

Metodi

Sono stati considerati eligibili per la rassegna gli studi pubblicati su riviste sottoposte a peer-review incluse in MedLine. La ricerca della letteratura scientifica pertinente è stata effettuata nell'ottobre 2007, utilizzando le parole chiave «Gulf war veterans AND cancer», «Balkans AND (veterans OR military OR soldiers) AND cancer», «Bosnia AND (veterans OR military OR soldiers) AND cancer», e «Kosovo AND (veterans OR military OR soldiers) AND cancer», limitatamente ad articoli concernenti studi sull'uomo. Non abbiamo posto restrizioni sulla data di pubblicazione.

La ricerca ha individuato 44 diversi articoli, di cui solo 9 risultavano essere studi epidemiologici sulla mortalità o sull'incidenza di tumori tra veterani della Guerra del Golfo o di quelle dei Balcani. Altri 3 lavori pertinenti sono stati individuati attraverso la bibliografia di un'esauritiva rassegna recente.⁸

Nella descrizione degli studi vengono sistematicamente riportati i seguenti aspetti: disegno, popolazione, periodo di osservazione, tipo di *outcome* rilevato e procedure di accertamento, metodi di analisi. I risultati degli studi vengono prima presentati in relazione a ciascun lavoro e poi sintetizzati in relazione a specifiche neoplasie.

Risultati

Descrizione degli studi epidemiologici individuati

Dei 12 studi epidemiologici pubblicati tra il 1996 e il 2006 e individuati nell'ottobre 2007, 9 riguardano il rischio di tumori tra i veterani della prima Guerra del Golfo e 3 il rischio di

Studio e popolazione	Follow-up	Eventi	Analisi
Kang e Bullman, 1996⁹ USA, militari partecipanti alla Guerra del Golfo, agosto 1990-aprile 1991, (695.516) e campione random di militari non inviati nel Golfo (746.291)	maggio 1991- settembre 1993 (2,4 anni)	mortalità	modello a rischi proporzionali di Cox e rapporti standardizzati di mortalità
Kang e Bullman, 2001¹⁰ USA, militari partecipanti alla Guerra del Golfo, agosto 1990-febbraio 1991, (621.902) e campione random di militari non inviati nel Golfo (746.248)	maggio 1991- dicembre 1997 (6,7 anni)	mortalità	modello a rischi proporzionali di Cox e rapporti standardizzati di mortalità
Macfarlane et al., 2000¹¹ UK, militari partecipanti alla Guerra del Golfo, settembre 1990-giugno 1991, (53.416) e campione random stratificato di militari non inviati nel Golfo (53.450) appaiati per livello di forma fisica; vivi, ancora in servizio e residenti in UK al 1 aprile 1991	aprile 1991- marzo 1999 (8 anni)	mortalità	modello a rischi proporzionali di Cox
Macfarlane et al., 2005¹² UK, militari partecipanti alla Guerra del Golfo, settembre 1990-giugno 1991 (51.753) e campione random stratificato di militari non inviati nel Golfo (50.808) appaiati per livello di forma fisica; vivi, ancora in servizio e residenti in UK al 1 aprile 1991	aprile 1991- giugno 2004 (13 anni)	mortalità	modello a rischi proporzionali di Cox
Bullman et al., 2005¹³ USA, militari partecipanti alla Guerra del Golfo in unità coinvolte nella distruzione del sito di munizioni chimiche di Khamisiyah e vivi alla fine del conflitto (100.487 esposti a gas nervini e 224.980 non esposti)	aprile 1991- dicembre 2000 (9,5 anni)	mortalità	modello a rischi proporzionali di Cox e rapporti standardizzati di mortalità
Gray et al., 1996¹⁴ USA, militari partecipanti alla Guerra del Golfo in servizio regolare (579.931) e campione di militari non inviati nel Golfo (700.000)	4 periodi prima della guerra:(1988-1990) agosto-dicembre 1991; 1992; 1993	ricoveri ospedalieri	rapporti standardizzati tra tassi di ospedalizzazione
Knoke et al., 1998¹⁵ USA, militari partecipanti alla Guerra del Golfo in servizio regolare (517.050) e campione di militari non inviati nel Golfo (1.290.494)	luglio 1991- aprile 1996 (5 anni)	ricoveri ospedalieri	modello a rischi proporzionali di Cox
Mandelli et al., 2001¹⁶ Italia, 39.491 militari inviati in missioni nei Balcani, 1995-2001	1995-2001 (6 anni)	diagnosi di tumore <small>(fonte Sanità militare, incluse autosegnalazioni)</small>	rapporti standardizzati di incidenza
Macfarlane et al., 2003¹⁷ UK, militari partecipanti alla Guerra del Golfo, settembre 1990-giugno 1991(51.721) e campione random stratificato di militari non inviati nel Golfo (50.755) appaiati per livello di forma fisica; vivi, senza diagnosi di tumore al 1 aprile 1991 e residenti in UK a questa data	aprile 1991- luglio 2002 (11 anni)	diagnosi di tumore <small>(fonte Registro tumori nazionale)</small>	modello a rischi proporzionali di Cox
Gustavsson et al., 2004¹⁸ Svezia, militari (8.347 uomini e 433 donne) e civili (403 uomini e 5 donne) partecipanti alle missioni nei Balcani, 1989-1999	1989-1999 (11 anni)	diagnosi di tumore <small>(fonte Registro tumori nazionale)</small>	rapporti standardizzati di incidenza
Levine et al., 2005¹⁹ USA, militari partecipanti alla Guerra del Golfo in servizio regolare (697.000) e campione di militari non inviati nel Golfo (746.248)	1991-1999 (8 anni)	diagnosi di tumore <small>(Registri tumori del New Jersey e del distretto di Columbia)</small>	rapporti di incidenza proporzionale
Storm et al., 2006²⁰ Danimarca, militari (13.522 uomini e 460 donne) partecipanti alle missioni nei Balcani, 1992-2001	1992-2002 (11 anni)	diagnosi di tumore <small>(fonte Registro tumori nazionale)</small>	rapporti standardizzati di incidenza

Tabella 1. Descrizione degli studi esaminati.

Table 1. Description of the studies reviewed.

Studio	Confronto	Misura di associazione	RR	IC 95%
Kang e Bullman, 1996 ⁹	coorte Golfo vs coorte controllo	MRR	0,83	0,66-1,05
Kang e Bullman, 2001 ¹⁰	coorte Golfo vs coorte controllo (uomini)	MRR	0,90	0,81-1,01
Macfarlane et al., 2000 ¹¹	coorte Golfo vs coorte controllo	MRR	1,11	0,73-1,67
Macfarlane et al., 2005 ¹²	coorte Golfo vs coorte controllo	MRR	1,01	0,79-1,30
Bullman et al., 2005 ¹³	coorte esposti Khamisiyah vs coorte non esposti	MRR	0,97	0,82-1,16
Mandelli et al. 2001 ¹⁶	eventi osservati nella coorte Balcani vs attesi sulla base di stime tassi nazionali	SIR	0,51	0,36-0,72
Macfarlane et al., 2003 ¹⁷	coorte Golfo vs coorte controllo	IRR	0,98	0,82-1,18
Gustavsson et al., 2004 ¹⁸	eventi osservati nella coorte Balcani vs attesi sulla base dei tassi nazionali	SIR	1,20	0,90-1,70
Storm et al., 2006 ²⁰	eventi osservati nella coorte Balcani vs attesi sulla base dei tassi nazionali	SIR	0,90	0,70-1,10

MRR = Mortality Rate Ratio; SIR = Standardized Incidence Ratio; IRR = Incidence Rate Ratio

Tabella 2. Stime di rischio per tutti i tumori.

Table 2. Risk estimates for all cancers combined.

tumori tra i militari inviati in missioni di pace nei Balcani. Sono tutti studi retrospettivi di coorte che hanno esaminato diversi eventi sanitari: mortalità,⁹⁻¹³ ricoveri ospedalieri¹⁴⁻¹⁵ o incidenza di tumori.¹⁶⁻²⁰

Il disegno e le procedure di questi studi sono sintetizzati nella tabella 1 e vengono descritti più in dettaglio di seguito. L'ordine di presentazione segue un criterio temporale all'interno delle diverse categorie di eventi sanitari studiati (mortalità, ricoveri ospedalieri, incidenza di tumori).

Kang e Bullman (1996) hanno studiato la mortalità di una coorte di 695.516 militari americani inviati nella Guerra del Golfo tra l'agosto del 1990 e l'aprile del 1991, confrontandola con quella di un campione stratificato di 746.291 persone individuate tra il personale militare in servizio regolare, e il personale della Guardia nazionale e della riserva militare.⁹ Lo stato in vita della coorte di veterani della Guerra del Golfo è stato accertato a partire dal loro rientro e quello della coorte di controllo dall'1 maggio 1991; il periodo di follow-up terminava all'eventuale data di morte o al 30 settembre 1993. Per l'accertamento dello stato in vita sono stati utilizzati i dati del Beneficiary Identification and Records Locator Subsystem (BIRLS) del Department of Veteran Affairs e quelli della Social Security Administration. I soggetti in studio venivano considerati in vita se nessuna delle due basi-dati indicate ne riportava il decesso. Non è pertanto stato effettuato un vero e proprio accertamento dello stato in vita e non risultano soggetti emigrati o persi al follow-up. Le cause di morte sono state fornite dagli uffici regionali del Department for Veteran Affairs e dai Federal Records Centres identificati nel *database* BIRLS. Sono state recuperate informazioni sulla causa di morte per il 93,7% dei deceduti nella coorte dei veterani del Golfo e per il 93,4% dei deceduti appartenenti alla coorte di controllo. La completezza dell'accertamento delle cause di morte è stata valutata effettuando un *record-linkage* tra 30.000 record delle coorti in

studio (15.000 per ciascuna delle coorti) con il National Death Index ed è risultata pari all'89% (IC 95% 83%-97%), senza differenze tra le due coorti. Per l'analisi statistica sono stati utilizzati sia un modello a rischi proporzionali di Cox (calcolando mortality rate ratios - MRR - aggiustati per età, etnia, sesso, branca di servizio e tipo di unità), sia un confronto tra eventi osservati ed eventi attesi basati sui tassi di mortalità della popolazione generale degli Stati Uniti specifici per causa, sesso, età, etnia e anno di morte (calcolando rapporti standardizzati di mortalità, SMR).

Kang e Bullman (2001) hanno aggiornato il follow-up delle coorti precedentemente descritte al 31 dicembre 1997.¹⁰ In questo nuovo studio sono stati inclusi solo i veterani del Golfo giunti sul teatro prima dell'1 marzo 1991 (621.902) e sono stati esclusi quelli giunti nel Golfo dopo la fine delle ostilità e, pertanto, verosimilmente non esposti a potenziali fattori di rischio. La coorte di controllo contava 746.248 persone. L'accertamento dello stato in vita è stato realizzato con i metodi precedentemente descritti. Anche in questo caso non è possibile fornire stime degli eventuali emigrati o persi al follow-up. Le cause di morte sono state individuate attraverso gli uffici regionali del Department for Veteran Affairs, i Federal Records Centres identificati nel *database* BIRLS o il National Death Index. Le proporzioni di deceduti con causa di morte nota erano 94,7% per la coorte di veterani del Golfo e 94,2% per la coorte di controllo. Per l'analisi statistica sono stati utilizzati sia un modello a rischi proporzionali di Cox, sia un confronto tra eventi osservati ed eventi attesi basati sui tassi di mortalità della popolazione generale degli Stati Uniti.

Macfarlane et al. (2000) hanno condotto uno studio retrospettivo della mortalità di una coorte di veterani inglesi della Guerra del Golfo e di una coorte di militari di controllo (53.462 soggetti ciascuna).¹¹ La coorte di controllo è stata selezionata tra i militari in servizio al 1 gennaio 1991, non inviati nel Golfo,

mediante un campionamento *random* stratificato per età, sesso, arma, grado, livello di forma fisica per tipo di servizio (regolare o riservisti). Sono stati inclusi nelle analisi 53.416 veterani della Guerra del Golfo e 53.450 membri della coorte di controllo non deceduti, non emigrati e ancora in servizio all'1 aprile 1991. Gli anni persona a rischio sono stati calcolati a partire dall'1 aprile 1991 fino alla più precoce delle seguenti date: data di morte, data di emigrazione o 31 marzo 1999. L'accertamento dello stato in vita è stato effettuato mediante *record-linkage* con gli archivi degli utenti dei medici di base o della sanità militare. Il 2,8% della coorte dei veterani del Golfo risultava non identificabile e l'analoga proporzione nella coorte di controllo era 4,3%. L'informazione sulla causa di morte è stata recuperata attraverso l'Office for National Statistics (ONS), il Defense Analytical Service Agency (DASA) o fonti militari fuori dall'UK. La causa di morte risultava nota per il 95% dei deceduti nella coorte di veterani e per il 94% di deceduti nella coorte di controllo. L'analisi è stata condotta calcolando i rapporti tra i tassi di mortalità (MRR) nelle due coorti.

Macfarlane et al. (2005) hanno aggiornato il follow-up delle coorti precedentemente descritte al 30 giugno 2004.¹² Sono stati inclusi nell'analisi 51.753 membri della coorte di veterani del Golfo e 50.808 membri della coorte di controllo. Le procedure per l'accertamento dello stato in vita e l'identificazione della causa di morte erano identiche a quelle utilizzate nello

studio di Macfarlane et al. (2000).¹¹ E' stato possibile identificare il 96% dei membri delle coorti in studio. La proporzione di deceduti con causa di morte nota era 97,5% tra i veterani del Golfo e 96,3% nella coorte di controllo. L'analisi statistica è stata effettuata calcolando MRR aggiustati per età mediante un modello a rischi proporzionali di Cox.

Bullman et al. (2005) hanno analizzato la mortalità di una coorte di veterani americani della Guerra del Golfo appartenenti a unità che avevano partecipato alla distruzione di un deposito di armi chimiche a Khamisiyah (Iraq) dal 10 al 13 marzo 1991 (351.041 persone non decedute nel Golfo).¹³ Sulla base di un modello di dispersione elaborato dal Dipartimento della difesa e dalla Central Intelligence Agency nel 1997 e revisionato nel 2000, la coorte è stata suddivisa in due gruppi di esposti (100.487) e non esposti (224.980) a gas nervini (sarin e ciclosarin). L'accertamento dello stato in vita, mediante *linkage* con il *database* BIRLS e con gli archivi della Social Security Administration, iniziava dalla data in cui ciascun militare aveva lasciato il teatro delle operazioni e terminava alla data di morte o al 31 dicembre 2000. I soggetti venivano considerati ancora in vita se nessuno dei due sistemi informativi ne riferiva il decesso. Lo studio, pertanto, non ha apparentemente emigrati né persi al follow-up. Il National Death Index veniva utilizzato come fonte dell'informazione sulla causa di morte. Risultava possibile re-

Studio	Confronto	Misura di associazione	RR	IC 95%
tumore del polmone				
Bullman et al., 2005 ¹³	coorte esposti Khamisiyah vs coorte non esposti	MRR	0,72	0,47-1,10
Macfarlane et al., 2003 ¹⁷	coorte Golfo vs coorte controllo	IRR	0,76	0,38-1,54
Gustavsson et al., 2004 ¹⁸	eventi osservati nella coorte vs attesi sulla base dei tassi nazionali	SIR	nr	nr
Storm et al., 2006 ²⁰	eventi osservati nella coorte vs attesi sulla base dei tassi nazionali	SIR	0,40	0,00-1,40
leucemie				
Mandelli et al., 2001 ¹⁶	eventi osservati nella coorte Balcani vs attesi sulla base di stime tassi nazionali	SIR	2,42	0,29-8,77
Gustavsson et al., 2004 ¹⁸	eventi osservati nella coorte vs attesi sulla base dei tassi nazionali	SIR	nr	nr
Storm et al., 2006 ²⁰	eventi osservati nella coorte vs attesi sulla base dei tassi nazionali	SIR	1,40	0,40-3,50
tumori del rene				
Storm et al., 2006 ²⁰	eventi osservati nella coorte vs attesi sulla base dei tassi nazionali	SIR	1,10	0,10-4,10
tumori dell'osso				
Storm et al., 2006 ²⁰	eventi osservati nella coorte vs attesi sulla base dei tassi nazionali	SIR	6,00	1,60-15,30
Storm et al., 2006 ²⁰	eventi osservati nella coorte vs attesi sulla base dei tassi nazionali; latenza minima di un anno	SIR	1,70	0,00-10,10

MRR = Mortality Rate Ratio; IRR = Incidence Rate Ratio; SIR = Standardized Incidence Ratio; nr = non riportato.

Tabella 3. Stime di rischio per neoplasie potenziale target dell'esposizione ad uranio impoverito.
Table 3. Risk estimates for cancer sites possibly related to depleted uranium exposure.

Studio	Confronto	Misura di associazione	RR	IC 95%
linfomi non-Hodgkin				
Mandelli et al., 2001 ¹⁶	eventi osservati nella coorte Balcani vs attesi sulla base di stime tassi nazionali	SIR	0,79	0,30-1,90
Gustavsson et al., 2004 ¹⁸	eventi osservati nella coorte vs attesi sulla base dei tassi nazionali	SIR	nr	nr
Levine et al., 2005 ¹⁹	proporzione di casi incidenti nella coorte Golfo vs proporzione nella coorte di controllo	PIR	1,04	0,90-1,20
Storm et al., 2006 ²⁰	eventi osservati nella coorte vs attesi sulla base dei tassi nazionali	SIR	0,80	0,20-2,30
linfomi di Hodgkin				
Mandelli et al., 2001 ¹⁶	eventi osservati nella coorte Balcani vs attesi sulla base di stime tassi nazionali	SIR	2,98	1,50-5,30
Gustavsson et al., 2004 ¹⁸	eventi osservati nella coorte vs attesi sulla base dei tassi nazionali (uomini)	SIR	1,9	0,20-6,70
Storm et al., 2006 ²⁰	eventi osservati nella coorte vs attesi sulla base dei tassi nazionali	SIR	1	0,20-2,90

MRR = Mortality Rate Ratio; IRR = Incidence Rate Ratio; SIR = Standardized Incidence Ratio; nr = non riportato.

Tabella 4. Stime di rischio per linfomi.

Table 4. Risk estimates for lymphomas.

cuperare l'informazione sulla causa di morte per il 96% dei deceduti nella coorte degli esposti e per il 95% dei deceduti nella coorte dei non esposti. L'analisi statistica è stata effettuata calcolando MRR mediante un modello a rischi proporzionali di Cox che includeva come covariate l'esposizione (sì/no), l'età all'ingresso nella coorte, il sesso, l'etnia, il grado e il tipo di unità (regolari, guardia nazionale, riservisti). Sono stati calcolati anche rapporti standardizzati di mortalità (SMR) con eventi attesi basati sulla mortalità della popolazione generale americana aggiustando per età, etnia e periodo di calendario.

Gray et al. (1996) hanno studiato i ricoveri in ospedali militari dei 579.931 militari regolari americani inviati nel Golfo, confrontandoli con quelli registrati in un campione di 700.000 militari in servizio attivo il 30 settembre 1990 e non inviati nel Golfo.¹⁴ Non sono stati inclusi nello studio i militari della Guardia nazionale o riservisti, in quanto la fonte di accertamento dei ricoveri, limitata agli ospedali militari, non avrebbe garantito l'eshaustività della rilevazione. Lo studio analizza i rischi di ospedalizzazione per qualsiasi causa e per 14 grandi gruppi di categorie ICD-9 CM, su quattro diversi periodi: prima del conflitto (1988-1990); agosto-dicembre 1991; 1992; 1993. L'analisi viene condotta calcolando i rapporti tra i tassi di ospedalizzazione (HRR) nelle due coorti, standardizzati con il metodo diretto in base alla distribuzione per sesso ed età delle due coorti combinate.

Knoke et al. (1998) hanno analizzato l'occorrenza di ricoveri con diagnosi principale «tumore del testicolo» tra tutti i militari americani di sesso maschile in servizio regolare dall'8 agosto 1990 al 31 luglio 1991, distinti in base alla loro partecipazione alla Guerra del Golfo (517.223 veterani del Golfo e

1.291.323 militari di controllo).¹⁵ Sono stati identificati tutti i ricoveri in ospedali militari americani, verificatisi tra l'1 agosto 1991 e il 30 marzo 1996, che riportavano come diagnosi principale la causa d'interesse. Un modello a rischi proporzionali di Cox è stato utilizzato per il calcolo dei rapporti tra tassi di ospedalizzazione (HRR) e per l'analisi delle probabilità di ospedalizzazione in funzione del tempo. Le covariate incluse nel modello finale erano lo stato di invio in missione nel Golfo, l'età, l'etnia e la mansione professionale.

Mandelli et al. (2001) hanno analizzato l'incidenza di tumori tra 43.058 militari italiani che, secondo i dati forniti dagli stati maggiori di Esercito, Aeronautica, Marina e dal Comando generale dell'arma dei carabinieri, avevano svolto missioni in Bosnia o nel Kosovo tra il 1995 e il 2001.¹⁶ L'accertamento dei casi di patologie tumorali è stato svolto dal Ministero della difesa e ha incluso anche segnalazioni spontanee. La diagnosi è stata confermata sulla base di certificazioni e cartelle cliniche fornite dai reparti di diagnosi e cura. Sono stati calcolati tassi d'incidenza, come rapporto tra il numero di casi osservati e gli anni-persona d'osservazione. In un'analisi dei rapporti standardizzati d'incidenza (SIR), gli eventi osservati sono stati confrontati con il numero atteso calcolato utilizzando i tassi d'incidenza del pool di 12 registri tumori italiani.

Macfarlane et al. (2003)¹⁷ hanno studiato l'incidenza di tumori nelle coorti già oggetto di studi di mortalità.¹¹⁻¹² Sono stati inclusi in questo studio 51.721 veterani del Golfo e 50.755 membri della coorte di controllo, appaiati ai primi per età, sesso, grado, servizio e livello di forma fisica. Le diagnosi di neoplasia sono state accertate, nel periodo 1 aprile 1991-31 luglio 2002, mediante *linkage* con il *database* del National Health Service central register. I dati sono stati analizzati mediante un model-

Studio	Confronto	Misura di associazione	RR	IC 95%
Bullman et al., 2005 ¹³	coorte esposti Khamisiyah vs coorte non esposti	MRR	1,94	1,12-3,34
Macfarlane et al., 2003 ¹⁷	coorte Golfo vs coorte controllo	IRR	0,83	0,46-1,48
Gustavsson et al., 2004 ¹⁸	eventi osservati nella coorte vs attesi sulla base dei tassi nazionali (uomini)	SIR	1,20	0,20-3,40
Levine et al., 2005 ¹⁹	proporzione di casi incidenti nella coorte Golfo vs proporzione nella coorte di controllo	PIR	1,48	0,64-3,43
Storm et al., 2006 ²⁰	eventi osservati nella coorte vs attesi sulla base dei tassi nazionali	SIR	1,20	0,50-2,20

MRR = Mortality Rate Ratio; IRR = Incidence Rate Ratio; SIR = Standardized Incidence Ratio; PIR = Proportional Incidence Ratio.

Tabella 5. Stime di rischio per tumori cerebrali.

Table 5. Risk estimates for brain tumours.

lo a rischi proporzionali di Cox, aggiustando per sesso, età, branca di servizio e grado, calcolando i rapporti tra tassi d'incidenza nella coorte di veterani e nella coorte di controllo.

Gustavsson et al. (2004) hanno analizzato l'incidenza di tumori nel contingente svedese di militari (8.347 uomini e 433 donne) e civili (403 uomini e 5 donne) che ha partecipato alle missioni delle Nazioni Unite nei Balcani tra il 1989 e il 1999.¹⁸ L'accertamento dei casi incidenti di tumore diagnosticati sul periodo 1989-1999 è stato realizzato mediante *record-linkage* con il Registro tumori nazionale, utilizzando il codice di identificazione personale. L'analisi è stata incentrata sul calcolo dei rapporti standardizzati d'incidenza (SIR) tra eventi osservati e attesi, con gli eventi attesi calcolati sulla base dei tassi nella popolazione svedese aggiustando per sesso, età e periodo di calendario.

Levine et al. (2005), in uno studio pilota, hanno valutato l'incidenza di tumori nella coorte di tutti i 697.000 veterani americani che avevano partecipato alla Guerra del Golfo e in una coorte di controllo di 746.248 soggetti (comprendente milita-

ri in servizio regolare, appartenenti alla Guardia nazionale e riservisti).¹⁹ L'accertamento dei casi è stato effettuato mediante *record-linkage* con i dati di due soli registri tumori, quello del New Jersey e quello del Distretto di Columbia. Il confronto tra veterani del Golfo e coorte di controllo è stato realizzato calcolando il rapporto tra rapporti proporzionali d'incidenza (PIR) di singole neoplasie rispetto a tutti i tumori.

Storm et al. (2006) hanno studiato l'incidenza di tumori nella coorte dei soldati danesi inviati in missione nei Balcani tra il 1992 e il 2001 (13.552 uomini e 460 donne).²⁰ L'accertamento delle diagnosi di neoplasie è stato effettuato mediante *record-linkage* con il Registro tumori nazionale sul periodo 1992-2002. L'analisi è stata condotta calcolando i rapporti standardizzati d'incidenza (SIR) tra eventi osservati e attesi. Gli eventi attesi sono stati ottenuti moltiplicando gli anni-persona di osservazione specifici per età, sesso e periodo (accumulati tra la data di prima missione e l'ultima data nota dell'esito dell'accertamento dello stato in vita) per i corrispondenti tassi della popolazione danese.

Studio	Confronto	Misura di associazione	RR	IC 95%
Gray et al., 1996 ¹⁴	coorte Golfo vs coorte controllo	HRR	2,12	1,11-4,02
	1991		1,39	0,91-2,11
	1992		0,89	0,54-1,44
Knoke et al., 1998 ¹⁵	coorte Golfo vs coorte controllo	HRR	1,05	0,86-1,29
Macfarlane et al., 2003 ¹⁷	coorte Golfo vs coorte controllo	IRR	0,83	0,54-1,28
Gustavsson et al., 2004 ¹⁸	eventi osservati nella coorte vs attesi sulla base dei tassi nazionali (uomini)	SIR	1,90	0,80-3,70
Levine et al., 2005 ¹⁹	proporzione di casi incidenti nella coorte Golfo vs proporzione nella coorte di controllo	PIR	3,05	1,47-6,35
Storm et al., 2006 ²⁰	eventi osservati nella coorte vs attesi sulla base dei tassi nazionali	SIR	1,20	0,80-1,80

HRR = Ospedialization Rate Ratio; IRR = Incidence Rate Ratio; SIR = Standardized Incidence Ratio; PIR = Proportional Incidence Ratio; n.r. = non riportato.

Tabella 6. Stime di rischio per tumori del testicolo.

Table 6. Risk estimates for testicular cancer.

Risultati dei singoli studi

La quasi totalità degli studi retrospettivi di coorte che hanno studiato la mortalità dei veterani inglesi e americani della Guerra del Golfo in relazione alla mortalità di coorti di controllo hanno evidenziato eccessi di mortalità per cause violente (incidenti stradali e altre cause accidentali) e deficit di mortalità per le altre cause di morte, inclusi i tumori.^{9-12,21}

In un aggiornamento dello studio di coorte sui 53.462 veterani inglesi della Guerra del Golfo si è osservato che l'eccesso di mortalità per cause violente era confinato ai primi 7 anni di osservazione e non si rilevava più nel periodo successivo.¹² La mortalità per tumori maligni era pari all'attesa. Gli autori analizzano anche il rischio di mortalità in relazione alle esperienze riferite da un sottogruppo della coorte. L'aver riportato sintomi nelle indagini sullo stato di salute dei veterani non era legato al futuro rischio di morte. Le vaccinazioni, l'uso personale di insetticidi e pesticidi, l'esposizione riferita a fumo da pozzi petroliferi incendiati, la presenza ravvicinata a missili SCUD non erano associati a incrementi della mortalità per cause non violente. Invece, l'esposizione riferita a uranio impoverito o l'aver maneggiato pesticidi erano associati a lievi e non statisticamente significativi eccessi di mortalità per cause non violente. Secondo gli autori queste associazioni potrebbero essere dovute al caso (per il gran numero di confronti eseguiti) o a distorsioni da ricordo, ma meritano ulteriori indagini.

L'unico eccesso di neoplasie evidenziato negli studi di mortalità esaminati riguarda i tumori cerebrali, per i quali è stato osservato un incremento di rischio tra i militari americani considerati esposti a gas nervini liberati durante la distruzione di un deposito di armi chimiche a Khamsiyah in Iraq (tabella 5).¹³ L'eccesso era più elevato tra coloro che erano stati classificati come esposti da 2 a 4 giorni (RR 3,26; IC 95% 1,33-7,96) che tra coloro classificati con un solo giorno di esposizione (RR 1,72; IC 95% 0,95-3,10).¹³ Gli autori invitano alla cautela nell'interpretazione di questo risultato, in quanto i gas nervini considerati nel modello di esposizione non risultano cancerogeni e la latenza osservata è relativamente breve; ritengono tuttavia che il risultato meriti la dovuta attenzione e che sia necessario un aggiornamento del follow-up di questa coorte.

Nello studio di Gray et al. sui ricoveri ospedalieri, su un totale di 42 confronti di specifiche diagnosi di dimissione, in 16 casi si sono osservate differenze significative nei tassi di ospedalizzazione tra veterani della Guerra del Golfo e altri veterani.¹⁴ In particolare, in 11 casi si trattava di deficit di ospedalizzazione, mentre eccessi di ospedalizzazione si sono osservati per i tumori (in particolare, per i tumori benigni del testicolo e limitatamente agli ultimi 5 mesi del 1991; tabella 6), malattie del sistema genito-urinario nel 1991, malattie del sangue (prevalentemente anemia) nel 1992, e disturbi mentali sia nel 1992 sia nel 1993.

D'altra parte, nel confronto tra i tassi di ospedalizzazione per

tumore del testicolo su un periodo più lungo, nella stessa coorte non si sono osservati eccessi tra i militari inviati nel Golfo (tabella 6).¹⁵ Un eccesso di ospedalizzazioni, compatibile con quello osservato nello studio precedente, era evidente solo nei mesi immediatamente a ridosso del rientro dal Golfo e scompariva successivamente, a indicare che si trattava di un effetto legato al deferimento di cure mediche durante il periodo della missione.¹⁵

Nello studio italiano l'incidenza di tutti i tumori risultava significativamente inferiore all'attesa sulla base delle stime dei tassi nazionali (tabella 2).¹⁶ Per quanto concerne singole neoplasie, gli autori presentano dati sulla leucemia linfatica acuta (tabella 3) e sui linfomi Hodgkin e non-Hodgkin (tabella 4). L'incidenza di tumori tra 51.721 veterani inglesi della Guerra del Golfo su 11 anni di follow-up è risultata identica a quella osservata nella coorte di controllo di 50.755 militari con analoghe caratteristiche ma non partecipanti alla missione.¹⁷ Il confronto teneva conto dell'esposizione a fumo e ad alcool, fattori di rischio noti per i tumori. Inoltre, non si osservavano eccessi di rischio nel sottogruppo di veterani che avevano riferito un'esposizione a uranio impoverito o a pesticidi.

L'incidenza di tumori tra i militari svedesi inviati nei Balcani nell'insieme risultava di poco superiore all'attesa (tabella 2).¹⁸ L'analisi per specifiche sedi tumorali scontava il limite dell'esiguità dei casi osservati. Non si osservavano casi di leucemia acuta, veniva identificato un solo caso di leucemia mieloide cronica e il rischio relativo per l'insieme delle neoplasie linfomopoietiche era 1,4 (IC 95% 0,5-3,3), basato su 5 osservati e 3,5 attesi. Per i tumori del testicolo si osservava un incremento di rischio non statisticamente significativo, basato su 8 casi osservati contro 4,6 attesi (tabella 6). Tuttavia, la latenza osservata era troppo breve per far pensare a una relazione eziologica. Inoltre, solo uno dei casi si era verificato nel sottogruppo di soldati coinvolti in operazioni di sminamento, per i quali era maggiore il potenziale di contatto con uranio impoverito. Il rischio di tumori era più elevato dell'atteso nel sottogruppo di militari addetto ai convogli, ma l'eccesso si basava su solo 5 casi osservati in 4 diverse sedi. Gli autori concludono sostenendo che lo studio non supporta l'ipotesi che il servizio nei Balcani comporti un aumento d'incidenza delle neoplasie ematologiche nel breve termine. Viene sottolineato il limite legato alla mancanza di una valutazione dell'esposizione a uranio impoverito e ad altri potenziali fattori di rischio. Si ravvisa la necessità di aggiornare lo studio con un follow-up più lungo.

Lo studio pilota americano sull'incidenza di tumori tra i veterani del Golfo ha evidenziato un incremento di rischio per tumori del testicolo (tabella 6), ma non di linfomi non-Hodgkin (tabella 4) o di tumori cerebrali (tabella 5).¹⁹

L'incidenza di tumori tra i militari danesi inviati nei Balcani era leggermente inferiore all'attesa tra gli uomini (tabella 2) e superiore all'attesa tra le donne (SIR 1,7; IC 95% 0,9-3,0).²⁰ Solo per i tumori dell'osso tra gli uomini si osservava un ec-

cesso di rischio (tabella 3), basato su 4 casi osservati. Tuttavia, 3 dei 4 casi erano insorti durante il primo anno di follow-up, il che rende, secondo gli autori, poco verosimile un rapporto eziologico con l'eventuale esposizione a uranio impoverito durante la missione nei Balcani.

Sintesi delle stime del rischio per specifiche neoplasie

Una sintesi dei risultati degli studi considerati per specifiche neoplasie viene presentata in tabella 2 (tutti i tumori), tabella 3 (neoplasie da considerare possibili target dell'esposizione a uranio impoverito: tumore del polmone, leucemie, tumore del rene, tumore dell'osso), tabella 4 (linfomi), tabella 5 (tumori cerebrali) e tabella 6 (tumori del testicolo). L'attenzione per i linfomi, tumori cerebrali e tumori del testicolo (tabelle 4-6) è dovuta al fatto che tali neoplasie sono le sedi tumorali relativamente più frequenti tra i giovani adulti. Inoltre, per queste neoplasie sono stati segnalati eccessi in alcuni degli studi pubblicati ed è utile esaminare per ciascuna sede tutte le stime di rischio disponibili.

Per quanto concerne il rischio di tumori maligni nel complesso (tabella 2), otto dei nove studi con stime disponibili non evidenziano differenze tra veterani del Golfo e coorti di veterani di controllo^{9-13,17} o tra militari inviati nei Balcani e tassi nella popolazione generale,^{18,20} mentre lo studio italiano¹⁶ mostra un deficit statisticamente significativo. Un deficit significativo di mortalità per tutti i tumori in relazione ai tassi della popolazione generale americana era stato osservato anche nello studio di mortalità di Kang e Bullman⁹, sia nella coorte di veterani del Golfo (SMR 0,32; IC 95% 0,27-0,38), sia nella coorte di controllo (SMR 0,38; IC 95% 0,33-0,44); gli autori lo ascrivono a un «effetto soldato sano».

Deficit non statisticamente significativi d'incidenza di tumore polmonare si osservano nei tre studi con stime pertinenti disponibili (tabella 3).^{13,17,20}

Per le leucemie (tabella 3) si osserva un incremento non statisticamente significativo e basato su due soli casi nello studio italiano¹⁶, mentre nello studio danese²⁰ osservati e attesi non differiscono significativamente.

Stime del rischio di tumori del rene vengono presentate in un solo studio²⁰ che, peraltro, non evidenzia eccessi (tabella 3). Un solo studio²⁰ osserva un eccesso statisticamente significativo di tumori dell'osso (tabella 3) che tuttavia si riduce se si considera una latenza minima di un anno.

Non si osservano incrementi significativi dell'incidenza dei linfomi non-Hodgkin nei quattro studi con stime disponibili (tabella 4).^{16,18-20}

Un incremento significativo del rischio di linfomi di Hodgkin viene osservato nello studio italiano,¹⁶ ma non negli studi svedese e danese (tabella 4).^{18,20}

Cinque studi presentano stime del rischio per tumori cerebrali^{13,17-20} e in un solo studio si osserva un eccesso statisticamente significativo (tabella 5).¹³

Sei studi presentano stime di rischio per tumori del testico-

Messaggi chiave

- Non c'è evidenza di un incremento del rischio di tumori totali nelle coorti di veterani delle guerre del Golfo o dei Balcani, né vi è evidenza consistente di un incremento del rischio per le neoplasie che potrebbero costituire un target degli effetti dell'esposizione a uranio impoverito.
- Nessuno degli studi esaminati ha permesso di effettuare una valutazione obiettiva dell'esposizioni a uranio impoverito e ad altri potenziali fattori di rischio cancerogeno sperimentate nei teatri operativi considerati.
- Le coorti in studio sono giovani e i periodi di follow-up sono probabilmente troppo brevi in relazione alla latenza delle neoplasie d'interesse.
- E' pertanto raccomandabile la prosecuzione del follow-up delle coorti esaminate e l'avvio di nuovi studi basati su una migliore valutazione dell'esposizione personale a uranio impoverito e ad altri fattori di rischio potenzialmente rilevanti.

lo^{14-15,17-20} e in due si osservano eccessi statisticamente significativi (tabella 6).^{14,19}

Conclusioni

Sull'insieme degli studi esaminati non c'è evidenza di un incremento del rischio di tumori totali nelle coorti di veterani delle guerre del Golfo o dei Balcani, né vi sono evidenze consistenti d'incrementi del rischio per le neoplasie che potrebbero costituire un target degli effetti dell'esposizione a uranio impoverito. Lo studio sulla coorte danese di veterani della guerra dei Balcani ha evidenziato un eccesso di rischio per tumori dell'osso che tuttavia scompariva quando si considerava una latenza minima di un anno.

E' stato osservato un incremento di tumori cerebrali in relazione a una specifica esposizione a gas nervini,¹³ mentre in relazione alla permanenza nei teatri di guerra sono stati sporadicamente segnalati eccessi di linfomi di Hodgkin¹⁶ e di tumori del testicolo.^{14,19}

Queste evidenze vanno interpretate tenendo conto dei limiti di tutti gli studi disponibili riguardo alla valutazione dell'esposizione, al controllo di fattori di confondimento e alla durata del periodo di osservazione. Alcuni studi, inoltre, hanno utilizzato metodi non ottimali per l'accertamento dei casi e per l'analisi statistica.

Innanzitutto, nessuno degli studi esaminati ha avuto la possibilità di effettuare una valutazione obiettiva delle esposizioni a uranio impoverito e ad altri potenziali fattori di rischio cancerogeno sperimentate nei teatri operativi considerati. Per un sottogruppo della coorte inglese di veterani del Golfo sono disponibili stime d'esposizione a uranio impoverito e ad

altri fattori di rischio basate su autodichiarazioni e quindi potenzialmente soggette a distorsioni.^{12,17} In uno studio americano è stato utilizzato un modello di dispersione per stimare l'esposizione ai gas nervini liberati durante la distruzione di un deposito di armi chimiche in Iraq,¹³ ma vi sono incertezze nel modello.⁸ Infine, nella coorte svedese di veterani della guerra dei Balcani, le attività svolte durante la missione sono state aggregate in gruppi a crescente potenzialità di esposizione a uranio impoverito.¹⁸ L'effetto della mancanza d'informazioni sull'esposizione d'interesse, oppure l'eventuale misclassificazione dell'esposizione nei pochi casi in cui è stato possibile stimare un gradiente d'esposizione potenziale,^{13,18} avrebbe come conseguenza una diluizione delle misure d'effetto se vi fosse realmente un'associazione tra esposizione e incidenza di tumori. D'altra parte, negli studi che hanno utilizzato come indicatori di esposizione le dichiarazioni dei soggetti a un'intervista,^{12,17} eventuali incrementi di rischio potrebbero essere il risultato di distorsioni del ricordo.

La maggior parte degli studi esaminati controlla nell'analisi solo il ruolo dell'età, del sesso e del periodo di calendario come potenziali fattori di confondimento. In alcuni casi le misure di effetto sono aggiustate anche per etnia, branca di servizio, grado e tipo di unità,^{9,13,17} oppure per etnia e mansione professionale.¹⁵ Solo nello studio sull'incidenza di tumori tra i veterani inglesi della Guerra del Golfo, grazie a informazioni raccolte su un sottogruppo della coorte che aveva partecipato a indagini trasversali sullo stato di salute, è stato possibile controllare per l'effetto dell'esposizione a fumo e ad alcool.¹⁷ Il mancato controllo di potenziali confondenti sulle misure d'effetto è un limite molto frequente negli studi di coorte retrospettivi, che rende difficile l'interpretazione di eventuali associazioni osservate.

I periodi di follow-up variano negli studi esaminati tra 1 e 13 anni e sono troppo brevi in relazione alla latenza delle neoplasie d'interesse.

Nel primo studio di mortalità sui veterani della Guerra del Golfo realizzato negli Stati Uniti è stato utilizzato un metodo di accertamento dei decessi tra i soggetti in studio mediante *linkage* con i sistemi informativi previdenziali del Department of Veteran Affairs, potenzialmente non esaustivo; tuttavia, in uno studio collaterale di validazione che utilizzava il *linkage* con il National Death Index (esaustivo a livello nazionale) la completezza dell'accertamento risultava pari all'89% senza differenze tra coorte dei veterani e coorte di controllo.⁹

Tra i Paesi in cui sono stati condotti gli studi esaminati nella presente rassegna ve ne sono alcuni, in particolare Stati Uniti e Italia, privi di registri tumori a copertura nazionale. Pertanto, negli studi d'incidenza condotti in questi Paesi sono state utilizzate fonti alternative di accertamento dei casi incidenti di tumore tra i membri delle coorti in studio. Due studi americani^{14,15} hanno utilizzato il sistema informativo sui ricoveri negli ospedali militari. In un altro studio realiz-

zato negli Stati Uniti,¹⁹ l'accertamento dei casi di tumore nelle coorti di veterani del Golfo e militari di controllo è stato realizzato mediante *record-linkage* con i dati dei registri tumori di due soli stati; poiché l'accertamento dei casi era chiaramente incompleto, è stato necessario realizzare un'analisi d'incidenza proporzionale. Nello studio italiano¹⁶ i casi di tumore sono stati accertati mediante notifica da parte delle strutture sanitarie militari (ospedali militari e strutture sanitarie periferiche).

Nella maggior parte dei lavori esaminati la mortalità o l'incidenza di tumori osservata nella coorte in studio è stata confrontata con le analoghe esperienze di una coorte di militari di controllo (non partecipanti a quella missione e selezionati stratificando su tipo di servizio, arma e grado). Inoltre, negli studi inglesi,^{11-12,17} i membri della coorte di controllo erano anche appaiati ai membri della coorte di veterani per livello di forma fisica. Nel primo studio di mortalità americano⁹ erano anche stati effettuati confronti con i tassi della popolazione generale ed erano stati osservati deficit di rischio per tutti i tumori che gli autori attribuivano a un «effetto soldato sano». Nei tre studi sui veterani delle missioni nei Balcani, condotti in Italia, Svezia e Danimarca,^{16,18,20} come popolazione di riferimento è stata utilizzata solo quella generale dei rispettivi Paesi; nello studio italiano, ma non negli studi svedese e danese, si osservava un deficit statisticamente significativo di rischio per tutti i tumori. Pertanto, una spiegazione possibile dei deficit di rischio osservati, alternativa all'ipotesi dell'effetto soldato sano, potrebbe consistere in un sottoaccertamento dei casi nella coorte in studio. A causa delle difficoltà interpretative legate ai limiti degli studi, l'evidenza relativa al rischio di tumori tra i militari impegnati nella Guerra del Golfo e nei Balcani non può considerarsi conclusiva.

E' raccomandabile la prosecuzione del follow-up delle coorti esaminate e l'avvio di nuovi studi basati, possibilmente, su una migliore valutazione dell'esposizione personale a uranio impoverito e ad altri fattori di rischio potenzialmente rilevanti.

Conflitti d'interesse: nessuno.

Bibliografia

- Schmid E, Wirz Ch. Depleted uranium. May 2000 – Updated 8 February 2001 (<http://www.nato.int/du/docu/d000500e.htm>).
- NATO. Data concerning the locations of depleted uranium ordnance expended during Allied Operations Deny Flight-Deliberate Force, 1993-95 in Bosnia (grid co-ordinates). www.nato.int/du/docu/d010124b.htm.
- NATO. Data concerning the locations of depleted uranium ordnance expended during Operation Allied Force (grid co-ordinates) <http://www.nato.int/du/docu/d010124a.htm>.
- Bleise A, Danesi PR, Burkart W. Properties, use and health effects of depleted uranium (DU): a general overview. *J Environ Radioact* 2003; 64(2-3): 93-112.
- UNEP. Depleted uranium in Kosovo. Post-conflict environmental assessment. United Nations Environment Programme, 2001. <http://post-conflict.unep.ch/publications.php?prog=du>.

6. UNEP. Depleted uranium in Bosnia and Herzegovina. Post-conflict environmental assessment. United Nations Environment Programme, 2003. <http://postconflict.unep.ch/publications.php?prog=du>.
7. Royal Society Royal Society working group on the health hazards of depleted uranium munitions. The health hazard of depleted uranium. Part I. The Royal Society: London (UK), 2001: <http://www.royalsoc.ac.uk/displaypagedoc.asp?id=11496>
8. Institute of Medicine of the National Academies. Committee on Gulf war and health: A Review of the Medical Literature Relative to the Gulf War Veterans' Health. Washington, DC: The National Academies Press, 2006. Gulf War and Health, Vol. 4 Health effects of serving in the Gulf war. www.nap.edu/catalog/11729.html
9. Kang HK, Bullman TA. Mortality among U.S. veterans of the Persian Gulf war. *N Engl J Med* 1996; 335(20): 1498-1504.
10. Kang HK, Bullman TA. Mortality among US veterans of the Persian Gulf war: 7-year follow-up. *Am J Epidemiol* 2001; 154(5): 399-405.
11. Macfarlane GJ, Thomas E, Cherry N. Mortality among UK Gulf War veterans. *Lancet* 2000; 356(9223): 17-21.
12. Mcfarlane GJ, Hotopf M, Maconochie N, Blatchley N, Richards A, Lunt M. Long-term mortality amongst Gulf war veterans: is there a relationship with experiences during deployment and subsequent morbidity? *Int J Epidemiol* 2005; 34(6): 1403-08.
13. Bullman TA, Mahan CM, Kang HK, Page WF. Mortality in US army Gulf war veterans exposed to 1991 Khamisiyah chemical munitions destruction. *Am J Public Health* 2005; 95(8): 1382-88.
14. Gray GC, Coate BD, Anderson CM et al. The postwar hospitalization experience of U.S. veterans of the Persian Gulf War. *N Engl J Med* 1996; 335(20): 1505-13.
15. Knoke JD, Gray GC, Garland FC. Testicular cancer and Persian Gulf war service. *Epidemiology* 1998; 9(6): 648-53.
16. Mandelli F, Biagini C, Grandolfo M, Mele A, Onufrio G, Tricarico VA. Seconda relazione della Commissione istituita dal Ministro della difesa sull'incidenza di neoplasie maligne tra i militari impiegati in Bosnia e Kosovo. *Epidemiol Prev* 2001; 25 (3): 105-112.
17. Macfarlane GJ, Biggs AM, Maconochie N, Hotopf M, Doyle P, Lunt M. Incidence of cancer among UK Gulf war veterans: cohort study. *BMJ* 2003; 327(7428): 1373-78.
18. Gustavsson P, Talbäck M, Lundin A Lagercrantz B, Gyllestad PE, Fornell L. Incidence of cancer among Swedish military and civil personnel involved in UN missions in the Balkans 1989-99. *Occup Environ Med* 2004; 61(2): 171-73.
19. Levine PH, Young HA, Simmens SJ et al. Is testicular cancer related to Gulf war deployment? Evidence from a pilot population-based study of Gulf war era veterans and cancer registries. *Mil Med* 2005; 170(2): 149-53.
20. Storm HH, Jørgensen HO, Kejs AMT, Engholm G. Depleted uranium and cancer in Danish Balkan veterans deployed 1992-2001. *Eur J Cancer* 2006; 42(14): 2355-58.
21. Kang HK, Bullman TA, Macfarlane GJ, Gray GC. Mortality among US and UK veterans of the Persian Gulf war: a review. *Occup Environ Med* 2002; 59: 794-99.

abbonamenti@inferenze.it

tel. 02-48702283

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE 2008

ABBONARSI
E' NECESSARIO