

A POOLED ANALYSIS OF MAGNETIC FIELDS AND CHILDHOOD LEUKAEMIA

by

Anders Ahlbom¹, Nick Day², Maria Feychting¹, Eve Roman³, Jane Skinner², John Dockerty⁴, Manna Linet⁵, Mary McBride⁶, Jorg Michaelis⁷, Jorgen H. Olsen⁸, Tore Tynes⁹ & Pia K Verkasalo^{10,11,12}

¹Division of Epidemiology, National Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institute, Sweden

²Strangeways Research Laboratory, University of Cambridge, United Kingdom

³Leukaemia Research Fund Centre for Clinical Epidemiology, University of Leeds, United Kingdom

⁴Childhood Cancer Research Group, University of Oxford, United Kingdom

⁵Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, USA

⁶Cancer Control Research Programme, British Columbia Cancer Agency, Canada

⁷Institute of Medical Statistics and Documentation, University of Mainz, Germany

⁸Institute of Cancer Epidemiology, Danish Cancer Society, Denmark

⁹Institute of Epidemiological Cancer Research, Norway

¹⁰Department of Public Health, University of Helsinki, Finland

¹¹Finnish Cancer Registry

¹²Department of Public Health, University of Turku, Finland

Acknowledgements:

We are indebted to the following scientists for input during the planning: Ben Armstrong, Anssi Auvinen, Ray Cartwright, Gerald Draper, Elisabeth Hatch, Kauko Heikkila, Kiea Katsouyanni, Ruth Kleinerman, Markku Koskenvuo, Corrado Magnani, Rolf Meinert, Sam Pattenden, Eero Pukkala, Alberto Salvan, Joachim Schuez, Lorenzo Simionato, and Sholom Wacholder

The study was supported by funding from the Commission of the European Communities, Contract n° BMH4-CT96-0186 and the Swedish Medical Research Council.

Correspondence to:

Dr. Anders Ahlbom, National Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institute, Box 210, 171 77 Stockholm, Sweden. Phone: +4687287470; Fax: +458313961

E-mail: anders.ahlbom@imm.ki.se

Un'analisi integrata degli studi sui campi magnetici e leucemia infantile.

Ahlbom A., Day N., Feychting M., Roman E., Skinner J., Dockerty J., Linet M., McBride M., Michaelis J., Olsen J.H., Tynes T., Verkasalo PK.

Studi precedenti hanno suggerito un'associazione fra l'esposizione a campi magnetici a 50-60 Hz e la leucemia infantile. Abbiamo condotto un'analisi integrata basata sui records individuali di nove studi, inclusi quelli più recenti.

Sono stati inclusi studi con misurazioni di 24- 48 ore di campi magnetici o con stime del campo magnetico ottenute attraverso modelli. Abbiamo specificato quali tipi di analisi dei dati avevamo pianificato di effettuare, e come condurle prima di iniziare il lavoro. L'uso dei risultati individuali ci ha consentito di utilizzare le medesime definizioni di esposizione e il gran numero di soggetti ha permesso una stima più precisa dei rischi ad alti livelli espositivi. Per i 3203 bambini con leucemia e i 10338 bambini controllo con livelli espositivi a campo magnetico residenziale stimato < 0.4 microTesla, abbiamo osservato stime di rischio prossime al livello di assenza di effetto, mentre per i 44 bambini con leucemia e i 62 bambini controllo con esposizioni a campo magnetico residenziale stimato ≥ 0.4 microTesla la stima del rischio relativo era 2.00 (1.27-3.13), $P = 0.002$). La correzione per le variabili di potenziale confondimento non ha cambiato significativamente i risultati. Per i soggetti nordamericani le cui residenze erano nella categoria di più elevato "wire code"¹, il rischio relativo stimato era di 1.24 (0.82-1.87). Perciò non abbiamo trovato nessuna evidenza nei dati combinati per l'esistenza del cosiddetto paradosso del wire code.

¹ Letteralmente: codice di cavo, costituisce un sistema di codifica della configurazione di corrente delle case.

Riassunto

In sintesi il 99.2% dei bambini residenti in abitazioni con livelli di esposizione < 0.4 microTesla aveva stime compatibili con assenza di aumento di rischio, mentre lo 0.8 % dei bambini con esposizioni \geq 0.4 microTesla aveva una stima di rischio relativo di circa 2, che è improbabile possa essere dovuto a variabilità casuale. La spiegazione dell'elevato rischio è sconosciuta, ma una distorsione nella selezione potrebbe spiegare parte dell'incremento.

Introduzione

Sono trascorsi venti anni da quando Wertheimer e Leeper (1979) hanno pubblicato il primo studio che suggeriva una associazione fra l'esposizione residenziale a campi magnetici a frequenza estremamente bassa e cancro infantile. Da allora, questo è stato un tema controverso con i risultati di diversi, ma non tutti, gli studi epidemiologici successivi concordi con una associazione, particolarmente riguardo all'esposizione residenziale e la leucemia infantile (Portier & Wolfe, 1998). Tuttavia, molti dei lavori si sono basati su di un numero limitato di casi esposti, e, malgrado approfondite ricerche sperimentali, non è stato dimostrato nessun meccanismo biofisico conosciuto per spiegare l'effetto.

Abbiamo condotto una analisi integrata basata su dati originali di nove studi su EMF e leucemia infantile, ponendoci tre quesiti specifici:

- 1) Possono i risultati combinati di questi studi indicare che esiste una associazione tra esposizione a EMF e rischio di leucemia infantile, maggiore di quella che ci si può aspettare dalla variabilità casuale ?
- 2) Può la correzione per i fattori di confondimento derivanti dalla classe socioeconomica, mobilità, livello di urbanizzazione, abitazioni singole e non, e il livello di inquinamento da traffico cambiare i risultati ?
- 3) Possono i dati combinati dimostrare l'esistenza del cosiddetto paradosso del "wire code" ?, cioè che c'è una più forte associazione tra misure indirette delle EMF e cancro rispetto a misure dirette e cancro ?

Metodi

Il piano originale di questo progetto era di includere tutti gli studi europei che affrontavano il problema di una associazione fra EMF e leucemia infantile ed erano basati su misurazioni di 24-48 ore dei campi magnetici o su stime ottenute mediante calcoli. All'epoca erano riportati cinque studi (Olsen et al.,1993; Verkasalo et al., 1993; Michaelis et al., 1998; Tynes & Haldorsen, 1997; Feychting & Ahlbom, 1993). Inoltre uno studio nazionale sul cancro infantile era in corso e vicino al completamento nel Regno Unito (UKCCS, 1999). Dal momento che non eravamo a conoscenza di alcun altro studio europeo in procinto di essere pubblicato a breve termine, l'inclusione dello studio del Regno Unito ci avrebbe fornito una serie completa degli studi europei. Abbiamo pensato che se avessimo potuto incorporare nuovi studi di Stati non europei questa analisi integrata sarebbe risultata aggiornata e presumibilmente sarebbe rimasta tale per diversi anni. Eravamo al corrente di tre ulteriori studi in altre parti del mondo con informazioni compatibili che erano tutte quasi completate o recentemente completate, quindi abbiamo potuto includere anche quelle (Linnet et al., 1997; Dockerty et al., 1998 e 1999; McBride et al., 1999). La Tabella I elenca gli studi e le loro caratteristiche rilevanti. Un quarto studio era vicino al completamento in Ontario, Canada, ma si decise che poiché questo studio non prevedeva misurazioni indoor per 24 ore , o niente di simile a ciò, l'informazione sull'esposizione in questo studio non era sufficientemente simile da giustificare l'inclusione (Green et al., 1999 a,b). In effetti, tutti gli studi su larga scala pubblicati con estese misurazioni indoor o campi calcolati sono stati inclusi nell'analisi integrata, fatta eccezione per alcuni studi che non erano basati su dati di popolazione.

Le analisi principali qui riportate sono state discusse e concordate prima dell'inizio del lavoro. Questo includeva le categorie diagnostiche, le definizioni di esposizione, la durata del periodo di valutazione, i "cut points"², fattori di confondimento, e metodi statistici. Inoltre alcuni tipi di analisi sono state eseguite per confermare che i risultati di queste analisi principali non erano dipendenti da quelle specificazioni e ancora altre analisi sono state realizzate a scopo esplorativo.

Questa analisi integrata è focalizzata sulla leucemia infantile, sebbene alcuni degli studi includevano altri tipi di diagnosi per cancro. Lo studio US includeva solo la Leucemia Linfocitaria Acuta (ALL). Noi abbiamo indagato sia per le leucemie in toto che per ALL, ma, per brevità, i

² Valori che definiscono gli estremi delle categorie di esposizione

risultati più dettagliati sono forniti per le leucemie in toto. Vi erano alcune variazioni circa i gruppi di età negli studi, ed abbiamo deciso di usare l'intervallo di età 0-14 anni.

Poiché noi volevamo che i dati fra i vari studi fossero più coerenti possibile, i dati di un particolare studio da noi usati sono stati, a volte, differenti da quelli che hanno formato le basi per la pubblicazione di quello studio. Questo, in particolare, è stato il caso delle variabili di esposizione (Tabella I). In effetti, i risultati studio-specifici che noi riportiamo in questo articolo, differiscono in grado variabile dai risultati riportati nelle pubblicazioni originali. Queste differenze sono maggiori per lo studio statunitense. Confrontati con i risultati pubblicati dello studio statunitense, l'analisi di gruppo ha incluso meno casi e controlli (34 casi e 90 controlli sono stati esclusi perché mancavano le misurazioni di 24-48 ore), ha limitato il periodo di studio all'anno precedente la diagnosi invece dei cinque anni immediatamente precedenti alla diagnosi, ha limitato il numero di residenze per cui furono utilizzate misurazioni ad uno per soggetto, piuttosto che tutte le abitazioni usate durante i cinque anni immediatamente precedenti la diagnosi, ed abbiamo usato medie geometriche invece di medie aritmetiche.

Negli studi con misurazioni prolungate del campo magnetico (24-48 ore), queste sono state scelte come misura fondamentale di esposizione. La pubblicazione dello studio canadese usa misure personali, ma per assicurare coerenza con gli altri studi noi, invece, abbiamo deciso di usare le misurazioni fisse nelle case. Nel Regno Unito, fu usata una strategia di misurazione in due fasi, conformemente alle quali furono effettuate le misurazioni di 48 ore quando una misurazione breve (108 minuti) oppure una caratteristica della residenza indicava che l'esposizione a EMF era elevata. Queste misurazioni sono state tutte trattate come misurazioni prolungate perché quasi tutte le elevate letture deriverebbero da misurazioni di 48 ore. Nessuna delle correzioni alle esposizioni misurate che furono presentate nell'analisi dell'UKCCS sono state usate nell'analisi integrata (si dovrebbe notare che queste correzioni hanno avuto effetti trascurabili).

Come sintesi di tutte le misurazioni per un determinato soggetto, sull'arco delle 24-48 ore, la maggior parte dei centri ha usato medie aritmetiche. Noi abbiamo deciso, tuttavia, di usare medie geometriche per tutti gli studi, perché sono meno influenzate da valori estremi. Per confronto abbiamo anche analizzato i dati usando medie aritmetiche. Perciò, ogni centro ha fornito sia le medie geometriche che quelle aritmetiche, indifferentemente da ciò che avevano usato nella pubblicazione originale.

Tutti i centri senza misurazioni prolungate avevano campi calcolati, cioè, calcoli dei campi magnetici basati sulla distanza fra la casa del soggetto e la linea elettrica più vicina, le caratteristiche della linea, e il carico della linea. Per questi centri i campi calcolati sono stati considerati quali misure fondamentali.

Abbiamo anche analizzato i wire-codes (cioè, una misura indiretta del livello di campo magnetico residenziale, basato sulla distanza e sulla configurazione della linea elettrica più vicina) per tutti gli studi nordamericani. Questi sono stati classificati ed analizzati in conformità allo schema originario Wertheimer-Leeper (Wertheimer & Leeper, 1982). Abbiamo anche sviluppato una versione europea del wire-code, ma alla fine, abbiamo deciso che le differenze fra i sistemi di distribuzione nordamericani ed europeo erano troppo grandi per rendere ciò significativo. Le analisi wire-code, perciò, includono solo gli studi nordamericani.

Riguardo il periodo di riferimento per la caratterizzazione dell'esposizione, ci furono variazioni considerevoli fra gli studi. Dati di misurazione residenziale erano disponibili per vari periodi dalla nascita alla diagnosi. Abbiamo deciso di puntare sulla esposizione media durante l'ultimo anno precedente alla diagnosi per i casi ed sul periodo corrispondente per i controlli. Abbiamo realizzato questo usando l'informazione sulla esposizione per la casa in cui risiedevano i casi all'epoca della diagnosi e per la casa abitata dai controlli appaiati quando avevano la stessa età; quando questa informazione non era disponibile, abbiamo usato, invece, l'ultimo periodo di tempo precedente la diagnosi (Tabella I). Le ragioni furono che tutti gli studi potevano fornire dati espositivi specificati secondo queste modalità e che l'esposizione vicina alla data della diagnosi è rilevante per la ipotesi che gli EMF, se non altro, potrebbero agire come promotori.

Tutti gli studi hanno utilizzato un disegno caso-controllo per dati appaiati, sebbene le variabili per le quali si effettuava l'appaiamento non erano le stesse in tutti gli studi (Tabella I). In Finlandia la pubblicazione originale ha riportato i risultati di uno studio di coorte, ma in preparazione di questa analisi integrata, è stato selezionato un gruppo di controllo e i dati sono stati valutati usando un disegno di caso-controllo per dati appaiati con tre anni aggiuntivi di follow-up. Poiché volevamo usare quanti più possibili casi e controlli per aumentare la flessibilità della analisi, abbiamo deciso di ignorare l'appaiamento dei dati. Invece abbiamo incluso correzioni per l'età ed il sesso in tutte le analisi, con classificazione per età in gruppi di un anno fino a cinque anni di età e poi in gruppi di cinque anni. In tutte le analisi, gli studi delle misurazioni sono stati inoltre corretti per lo stato

socioeconomico, in conformità alle definizioni centro-specifiche (Tabella I). Inoltre, li abbiamo corretti per la residenza nella parte orientale od occidentale della Germania.

Uno degli obiettivi di questo studio era testare se la correzione di ogni covariata disponibile potesse produrre un effetto sulle stime di sintesi del rischio relativo. In aggiunta alle covariate incluse nel modello di base, sono stati disponibili i seguenti fattori: stato socioeconomico, mobilità, livello di urbanizzazione, abitazione singola-non singola, e livello di inquinamento da traffico. Tutte queste variabili non erano disponibili in tutti gli studi (Tabella I). Per la classe socioeconomica, il livello di urbanizzazione, la mobilità residenziale, e gli scarichi da traffico, l'informazione di base e le definizioni erano varianti fra i centri come descritto in Tabella I.

Per valutare un rischio relativo sintetico fra i centri, è stato applicato un modello di regressione logistico ai dati grezzi, con i centri che rappresentavano variabili "dummy". Abbiamo fatto questo per gli studi con misurazione e per quelli con i campi calcolati separatamente, ma anche per tutti gli studi complessivamente. Nelle analisi preliminari, le esposizioni sono state suddivise in quattro categorie di livelli: $< 0.1 \mu\text{T}$; $0.1 - < 0.2 \mu\text{T}$; $0.2 - < 0.4 \mu\text{T}$; $\geq 0.4 \mu\text{T}$ e sono state inserite nel modello con l'uso delle variabili dummy. Le analisi wire-code sono state trattate analogamente. Inoltre, è stata condotta una analisi simile, ma con esposizione continua, i cui risultati sono riportati come rischi relativi per intervalli di $0.2 \mu\text{T}$. Questa analisi di continuità è stata anche la base per il test del rapporto di probabilità dell'omogeneità degli effetti fra gli studi.

Risultati

La Tabella II illustra il numero assoluto di soggetti secondo lo stato di caso/controllo, studio, e livello di esposizione. In totale ci sono 3247 casi e 10400 controlli. Il Regno Unito ha fornito di gran lunga il più alto numero di casi, mentre la Danimarca ha avuto il maggior numero di controlli. Nella categoria di esposizione più alta ($\geq 0.4 \mu\text{T}$) ci sono stati 44 casi e 62 controlli, con il più alto numero di casi dagli U.S.A. e il più alto numero di controlli dalla Svezia. Tra i 3247 casi, 2704 (83%) sono casi di ALL. Lo studio statunitense era limitato alla ALL e ciò spiega perché i numeri relativi agli U.S.A. sono gli stessi nella lista di dx e quella di sx della Tabella II.

Nella Tabella III riassumiamo i risultati più importanti per la leucemia totale. Per ciascun centro i rischi relativi sono stimati tenendo conto del livello di esposizione e con correzione per i potenziali

fattori di confondimento di base. Alcuni degli studi sono basati su piccoli numeri, in particolare le categorie a più alta esposizione, e a volte non ci sono casi o controlli. Sebbene alcune delle valutazioni dei rischi relativi dei centri specifici siano di per sé di scarso interesse, particolarmente per le categorie più alte, tutti gli studi, comunque, forniscono informazioni utili alle misure di sintesi. L'ultima colonna della Tabella presenta i risultati dell'analisi di regressione logistica con esposizione continua. Il test di omogeneità basato sull'analisi di continuità fra tutti i nove centri è risultata con un χ^2 con otto gradi di libertà corrispondente ad un valore di **p** pari a 0.22. L'interpretazione è che la variazione fra gli studi per le stime puntiformi, non è maggiore di quanto ci si potrebbe aspettare dalla variabilità casuale. Abbiamo confrontato i risultati fra analisi appaiate e non appaiate per confermare che ignorare l'appaiamento non causa distorsione. Poiché i risultati erano simili, riportiamo unicamente i risultati non appaiati. Fra gli studi con misure, il rischio relativo complessivo è stimato a 1.87 (95% CI: 1.10-3.18) nella categoria di esposizione più alta, con un valore di **p** pari a 0.01. Le due categorie più basse hanno stime vicine all'unità. Per gli studi con i campi calcolati la misurazione complessiva per la categoria d'esposizione più alta è 2.13 (0.93 – 4.88), con un valore di **p** di 0.04.

Nell'ultimissima riga della Tabella III, forniamo il rischio relativo complessivo valutato fra tutti gli studi, senza tener conto se lo studio è uno studio di misurazione o uno studio di campo calcolato. Consideriamo questa una analisi basata sulla misurazione dell'esposizione che è più vicina alla misurazione del campo magnetico specificata e al periodo di studio definito per l'analisi integrata. Le stime del rischio relativo nelle due categorie di esposizione intermedia sono vicine al valore di non effetto, mentre nella categoria più alta ($\geq 0.4 \mu T$) la stima del rischio relativo è 2.00 (CI=1.27-3.13), con una **p** di 0.002. L'analisi continua fornisce una stima del rischio relativo per $0.2 \mu T$ pari a 1.15 (1.04-2.45), con un valore del test per il trend di **p** pari a 0.004.

Negli studi di misurazione, poiché alcune stime del rischio relativo erano più alte quando venivano utilizzate medie geometriche piuttosto che medie aritmetiche, i dati sono stati rianalizzati usando medie aritmetiche. Sebbene il rischio relativo complessivo per tutti gli studi con misurazione era ancora elevato 1.59 (1.04-2.45), esso era più basso di quello ottenuto quando le analisi erano basate su medie geometriche.

Mentre le analisi primarie per categorie di esposizione erano basate sui valori soglia predeterminati, abbiamo valutato la robustezza dei risultati usando anche altri valori soglia. Con $0.3 - < 0.4$, $0.4 - < 0.5$ e $\geq 0.5 \mu T$, quali tre categorie più alte, abbiamo trovato, fra tutti gli studi per leucemie in toto, rischi relativi di 1.60, 2.54, e 1.75, rispettivamente.

Gli studi più vasti e perciò gli studi che possiedono il peso maggiore nelle conclusioni sono quelli degli U.S.A., del Canada, e del Regno Unito. Se lo studio statunitense fosse da escludere, la stima complessiva per la categoria di esposizione più elevata si ridurrebbe da 2.00 a 1.68 (1.00-2.83; $p = 0.03$). L'esclusione del Canada incrementerebbe le stime complessive a 2.14 (1.27- 3.61), mentre l'esclusione dello studio del Regno Unito lo incrementerebbe a 2.29 (1.43-3.74). La Tabella III fornisce anche il numero dei casi attesi per l'ipotesi nulla. Il numero totale dei casi in eccedenza nella categoria più elevata fra tutti gli studi è 20, con il maggior contributo fornito dallo studio statunitense.

Abbiamo, quindi, ristretto queste analisi alla ALL. Dal momento che i casi di ALL rappresentano fino all'83% di tutti i casi e poiché i controlli sono gli stessi, i risultati per ALL devono essere simili ai risultati per la leucemia in toto. I risultati nella Tabella IV mostrano che è così, ma nella categoria di esposizione più alta i rischi relativi per ALL sono un po' maggiori di quelli per le leucemie in toto.

Abbiamo anche considerato separatamente altre leucemie per controllare se l'eccesso di rischio osservato era limitato al gruppo ALL. Il rischio relativo complessivo per altre leucemie era 1.42 nella categoria ad esposizione più alta, ma basandosi solo su 4 casi esposti.

In seguito abbiamo discusso circa il possibile effetto di una correzione per più covariate. I risultati di questa analisi sono forniti in Tabella V. Inoltre, per centri che usano differenti definizioni di potenziali fattori di confondimento abbiamo anche affrontato il problema che tutti i centri non hanno i dati su tutti i potenziali confondenti. Quando abbiamo corretto per un particolare fattore di confondimento, perciò, abbiamo incluso solo quegli studi che hanno dati su quel fattore di confondimento. A causa delle differenze dei singoli centri riguardo i rischi relativi non abbiamo

potuto confrontare i risultati corretti calcolati solo da un sottogruppo degli studi con i risultati del modello di base calcolato con tutti gli studi. Perciò, nella Tabella V, presentiamo i risultati con e senza correzione per un potenziale confondente per il gruppo degli studi su cui sono basate le valutazioni. Come si può vedere nella Tabella V, per nessuno dei potenziali confondenti la correzione determina qualcosa se non variazioni secondarie in ognuna delle stime di rischio relativo.

Il problema finale è il cosiddetto paradosso wire-code. La Tabella VI presenta i risultati secondo le categorie wire-code includendo una stima complessiva per i due studi nord americani. Nella Tabella, inoltre, forniamo i livelli di campo magnetico per ciascuna categoria wire-code. Il rischio relativo per la categoria wire-code più elevata è 1.24 (0.82-1.87) per cui queste analisi non forniscono evidenza per l'esistenza di tale paradosso.

Discussione

Noi non abbiamo trovato alcuna evidenza di aumentato rischio di leucemia infantile per livelli residenziali di campo magnetico $< 0.4 \mu T$. Abbiamo invece rilevato un rischio relativo statisticamente significativo pari a due per leucemia infantile nei bambini con esposizione residenziale a EMF $\geq 0.4 \mu T$ durante l'anno precedente la diagnosi. Meno dell' 1% dei soggetti era in questa categoria di più alta esposizione. I risultati non cambiano con successiva correzione per i potenziali fattori di confondimento. In aggiunta, non si è potuto confermare l'esistenza del cosiddetto paradosso wire-code.

Precedenti analisi sull'ipotesi di un associazione fra EMF e cancro sono state talvolta criticate col pretesto che i risultati potrebbero essere una conseguenza del cosiddetto "dragaggio" dei dati. Allo scopo di evitare ciò e poiché questo lavoro è stato uno sforzo di collaborazione di un gruppo di investigatori abbastanza grande abbiamo specificato quali analisi principali abbiamo deciso di condurre e come farle prima di cominciare l'analisi; ciò è avvenuto prima che i risultati di alcuni dei singoli studi venissero conosciuti.

Il fatto che abbiamo avuto accesso ai dati grezzi di ogni studio ci ha fornito due sostanziali vantaggi. In primo luogo questo ci ha permesso di rendere il più possibile compatibili i dati dei vari centri, e ciò è stato particolarmente importante per le variabili di esposizione. Per esempio, è stato possibile usare gli stessi limiti soglia in tutti gli studi, usare medie geometriche delle misurazioni, e focalizzare sull'esposizione durante l'anno precedente la diagnosi. In secondo luogo, abbiamo potuto ordinare i dati in modo che fossero di scarso interesse per alcuni dei singoli centri a causa dei piccoli numeri, ma di notevole interesse per il materiale complessivo. In particolare ciò ha reso possibile analizzare, in maniera consistente, valori soglia più alti rispetto al più comunemente usato di 0.2 μ T.

Per gli studi con misurazioni, i risultati potrebbero aver rispecchiato gli effetti di una selezione viziata da non partecipazione. Sono state osservate differenze in alcune misure dello stato socioeconomico tra casi e controlli, in particolare negli studi statunitensi, con controlli generalmente caratterizzati da stato socioeconomico generalmente più elevato rispetto ai casi.

In una analisi recente, Hatch et al. hanno trovato che l'esclusione dei partecipanti parziali o non collaboranti dalle analisi, sia delle misurazioni dei campi magnetici all'interno delle abitazioni, sia dei wire codes tendeva ad aumentare il rischio stimato per la leucemia infantile nello studio statunitense (Hatch et al., 2000). Questo è stato confermato nello studio del Regno Unito nel quale c'è stata una moderata associazione fra l'indice di deprivazione e i campi magnetici misurati (UKCCS, 1999). Ciò suggerisce che, in definitiva, parte dell'aumento delle stime di rischio derivi dal differente grado di partecipazione fra casi e controlli.

Misurazioni di esposizione sia da studi di campi calcolati che misurati sono soggette ad errore. La media tempo pesata in un singolo periodo di 24-48 ore immediatamente prima della diagnosi potrebbe non rappresentare livelli tipici o la metrica appropriata al periodo di tempo rilevante per la stima di leucemia (se c'è) e potrebbero non rispecchiare l'esposizione di un bambino che vive in casa. I campi calcolati sono, inoltre, medie su intervalli temporali e non prendono in considerazione le caratteristiche specifiche delle abitazioni. Dal momento che rischi elevati sembrano limitati solo

alla ristretta frazione di bambini che sono maggiormente esposti e dal momento che non abbiamo basi per determinare il modello degli errori di misurazione in ogni studio, non possiamo affidabilmente dedurre la funzione del rischio soggiacente che potrebbe essere coerente con il modello di rischio osservato.

Una caratteristica dei nostri risultati è l'alto grado di coerenza fra il gruppo di studi con campi misurati e il gruppo di studi con campi calcolati. Ciò potrebbe essere significativo se si considerano i potenziali fattori di confondimento perché negli studi di campi calcolati, la sorgente dominante di esposizione è rappresentata dalle linee ad alta tensione, mentre negli studi di campi misurati potrebbero predominare sorgenti interne (come correnti di terra, impianti elettrici nella casa, ed esposizioni ad elettrodomestici).

In effetti non ci si dovrebbe aspettare che gli stessi confondenti cooperino in questi due tipi di studi. Ciò potrebbe, inoltre, essere significativo quando consideriamo i problemi di distorsioni della selezione, poiché gli studi di campi calcolati si servono di registrazioni della popolazione in modo da rendere le distorsioni della selezione un problema minore. In questo confronto fra gli studi di misurazione e gli studi di campi calcolati, bisogna ricordare, comunque, che gli studi dei campi calcolati sono piccoli e basati solo su di un totale di 8 casi con esposizione nella categoria a più alta esposizione.

Uno dei nostri obiettivi è stato capire se controllare il maggior numero possibile di fattori di confondimento apparenti avrebbe potuto cambiare i risultati, ma nessuna delle covariate a cui avevamo accesso ha modificato i risultati in alcun modo sostanziale quando inclusa nei modelli.

D'altra parte nessuno di questi è un fattore di rischio accertato per la leucemia infantile. In effetti le conoscenze sui fattori di rischio per la leucemia infantile è molto limitata perciò non si può escludere la possibilità che la correzione di qualche altra variabile potrebbe avere un effetto. Per il momento noi possiamo solamente concludere che la mobilità, l'inquinamento da traffico, il tipo di abitazione, e la residenza urbana/rurale non sono fattori di confondimento importanti nello studio dei EMF e della leucemia infantile.

Un interessante risultato della nostra analisi ha a che fare con il cosiddetto paradosso del wire code. In una precedente rassegna, un comitato esperto aveva notato, sulla base di studi precedenti, che esiste una associazione più forte fra markers per l'esposizione ad EMF e rischio di leucemia rispetto a quella fra misurazioni dirette e rischio per leucemia (National Research Council, 1996). I nostri dati basati su studi successivi non supportano ciò. Infatti i due studi nordamericani non mostrano alcuna evidenza di aumentato rischio associato alla permanenza in abitazioni per alte categorie di wire code. E' inoltre irrilevante il fatto che campi magnetici misurati sono bassi in tutte le categorie wire code.

Le ragioni per le stime di rischio elevato per categorie di alto wire code nei primi studi nordamericani non sono chiare, nonostante una considerevole potenziale tendenza sia stata notata per entrambi gli studi realizzati a Denver (Portier & Wolfe, 1998)

I risultati di numerosi esperimenti su animali e studi di laboratorio che esaminavano gli effetti biologici di campi magnetici non hanno prodotto alcuna evidenza a supporto di un ruolo eziologico dei campi magnetici per la genesi leucemica. Quattro esperimenti di esposizione a vita non hanno prodotto alcuna evidenza che i campi magnetici, persino a livelli espositivi di 2000 μT , siano coinvolti nello sviluppo di malignità linfopoietica. Diversi esperimenti su roditori progettati per scoprire gli effetti promotori dei campi magnetici sull'incidenza di leucemia o linfoma sono risultati concordemente negativi. Non ci sono scoperte di laboratorio riproducibili che dimostrino gli effetti di campi elettromagnetici al di sotto di 100 μT .

I nostri risultati contengono chiare indicazioni per gli studi futuri. Il livello di significatività che abbiamo notato per l'eccesso di rischio ed esposizione elevata rende improbabile il ruolo del caso come spiegazione. Studi futuri saranno utilizzabili solo se l'operazione di impostazione della soluzione ed i fattori di confondimento risulteranno adeguatamente indirizzati, e se ci saranno sufficienti numeri di casi con esposizione superiore a 0.4 μT .

In sintesi, per esposizione fino a 0.4 μT i nostri dati dimostrano rischi relativi vicini al livello di assenza di effetto. Per la percentuale molto limitata (0.8 %) dei soggetti con esposizione superiore a

0.4 μT i dati mostrano un incremento doppio, che è improbabile possa essere dovuto ad una variabilità casuale. La spiegazione per le stime di rischio elevato è sconosciuta, ma la distorsione della selezione potrebbe giustificare parte dell'incremento.

Tabella I. Caratteristiche rilevanti per gli studi inclusi nella analisi integrata

	Soggetti			Misure di Esposizione			Variabili testate			Fattori di Confondimento potenziali							
										Comuni		Studio Specifici (n.ro di gruppi)					
	Casi	Controlli	Anno di Diagnosi	Misurazioni Prolungate	Campi calcolati	Wire codes	Sesso	Anno di Nascita	Area di diagnosi	Abitazione singola o altro	Quintile di mobilità	Misura dello stato sociale			Urbanizzazione	Gas di scarico automobilistico	Altro
												Gruppo sociale	Educazione materna	Reddito			
Canada	272	304	1990-94	+		+	+	+	+	+	+		3		2		
Danimarca	833	4746	1968-86		+		+	+			+	5			4		
Finlandia^a	29	1027	1974-93		+		+	+							2		
Germania	175	409	1992-95	+			+	+	+	+	+	2			3	2	2 ^c
Nuova Zelanda	86	80	1990-93	+			+	+			+		5		2		
Norvegia	148	572	1965-89		+		+	+	+	+	+	6			2		
Svezia	36	508	1960-85		+		+	+	+	+	+	4			2	3	
USA^b	595	530	1989-94	+		+	+	+	+	+	+			6	4		
Regno Unito	1073	2224	1992-96	+			+	+	+			7					

^a dati caso-controllo generati dalla coorte originaria ^b solo leucemia linfoblastica acuta ^c Germania Est/Ovest

Tabella I, continuazione

Descrizione dell'informazione di esposizione selezionata per l'analisi integrata

Canada	Ultima casa abitata prima della diagnosi per la quale era disponibile la misurazione per 24 ore della camera da letto (potrebbe non essere la stessa casa per misurazione prolungata o wire code)
Danimarca	Ultima casa abitata prima della diagnosi per la quale era disponibile il campo calcolato
Finlandia	Campo calcolato per i 12 mesi anteriori alla diagnosi era fornito specificamente per questo scopo (potrebbe essere la media per più di una abitazione)
Germania	Ultima casa abitata prima della diagnosi (era la casa all'epoca della diagnosi per quasi tutti i singoli individui)
Nuova Zelanda	Casa abitata all'epoca della diagnosi
Norvegia	Ultima casa abitata prima della diagnosi nella quale il bambino aveva vissuto all'interno del corridoio della linea elettrica, campo calcolato per l'intero periodo
Svezia	Ultima casa abitata prima della diagnosi nella quale il bambino aveva vissuto all'interno del corridoio della linea elettrica, campo calcolato per l'intero periodo
USA	Ultima casa abitata prima della diagnosi per la quale era disponibile un record (potrebbe non essere la stessa casa per misurazione prolungata o wire code)
Regno Unito	Casa abitata all'epoca della diagnosi (la selezione UKCCS prevedeva che il bambino doveva essere vissuto lì per i 12 mesi anteriori alla diagnosi)

Tabella II. Numeri assoluti dei casi e dei controlli di leucemia infantile secondo lo studio e il livello di esposizione

Studi di misurazione

Casi Leucemia	< 0.1	0.1-0.2	0.2-0.4	≥ 0.4	TOTALE	Tutti i casi	< 0.1	0.1-0.2	0.2-0.4	≥ 0.4	TOTALE
Canada	174	56	29	13	272	151	50	26	12	239	
Germania	156	12	5	2	175	130	10	5	2	147	
Nuova Zelanda	76	6	4	0	86	64	5	3	0	72	
Regno Unito	1018	38	13	4	1073	859	34	10	3	906	
USA	418	111	49	17	595	418	111	49	17	595	
TOTALE	1842	223	100	36	2201	1622	210	93	34	1959	
Controlli	< 0.1	0.1-0.2	0.2-0.4	≥ 0.4	TOTALE						
Canada	215	53	26	10	304						
Germania	380	21	6	2	409						
Nuova Zelanda	72	8	0	0	80						
Regno Unito	2099	91	26	8	2224						
USA	386	95	44	5	530						
TOTALE	3152	268	102	25	3547						

Studi con campi calcolati

Casi Leucemia	< 0.1	0.1-0.2	0.2-0.4	≥ 0.4	TOTALE	Tutti i casi	< 0.1	0.1-0.2	0.2-0.4	≥ 0.4	TOTALE
Danimarca	830	1	0	2	833	596	0	0	2	598	
Finlandia	27	0	1	1	29	25	0	1	1	27	
Norvegia	140	6	2	0	148	92	5	2	0	99	
Svezia	27	3	1	5	36	17	1	0	3	21	
TOTALE	1024	10	4	8	1046	730	6	3	6	745	
Controlli	< 0.1	0.1-0.2	0.2-0.4	≥ 0.4	TOTALE						
Danimarca	4736	2	8	0	4746						
Finlandia	991	19	10	7	1027						
Norvegia	542	13	7	10	572						
Svezia	438	30	20	20	508						
TOTALE	6707	64	45	37	6853						

Tabella III. Leucemie in toto. Rischi Relativi (95% C.I.) secondo il livello di esposizione e con esposizione quale variabile continua (RR per 0.2 μ T) con aggiustamento per età, sesso, e stato socio economico (studi di misurazione) e Est / Ovest in Germania. Livello di riferimento: < 0.1 μ T. Numero dei casi \geq 0.4 μ T Osservati (O) e Attesi (E), con numero di Attesi fornito dal calcolo di probabilità di appartenenza a ciascuna categoria espositiva basata sulla distribuzione dei controlli comprese le covariate.

Studi di misurazione	0.1 - < 0.2 μ T	0.2 - < 0.4 μ T	\geq 0.4 μ T	O	E	Analisi Continua
Canada	1.29 (0.84-1.99)	1.39 (0.78-2.48)	1.55 (0.65-3.68)	13	10.3	1.21 (0.96-1.52)
Germania	1.24 (0.58-2.64)	1.67 (0.48-5.83)	2.00 (0.26-15.17)	2	0.9	1.31 (0.76-2.26)
Nuova Zelanda	0.67 (0.20-2.20)	4 casi / 0 controlli	0 casi / 0 controlli	0	0	1.36 (0.40-4.61)
Regno Unito	0.84 (0.57-1.24)	0.98 (0.50-1.93)	1.00 (0.30-3.37)	4	4.4	0.93 (0.69-1.25)
USA	1.11 (0.81-1.53)	1.01 (0.65-1.57)	3.44 (1.24-9.54)	17	4.7	1.30 (1.01-1.67)
Studi con campi calcolati						
Danimarca	2.68 (0.24-30.45)	0 casi / 8 controlli	2 casi / 0 controlli	2	0	1.50 (0.85-2.65)
Finlandia	0 casi / 19 controlli	4.11 (0.48-35.1)	6.21 (0.68-56.9)	1	0.2	1.15 (0.79-1.66)
Norvegia	1.75 (0.65- 4.72)	1.06 (0.21-5.22)	0 casi / 10 controlli	0	2.7	0.78 (0.50-1.23)
Svezia	1.75 (0.48-6.37)	0.57 (0.07-4.65)	3.74 (1.23-11.37)	5	1.5	1.31 (0.98-1.73)
Sintesi						
Studi di misurazione	1.05 (0.86-1.28)	1.15 (0.85-1.54)	1.87 (1.10-3.18)	36	20.1	1.17 (1.02-1.34)
Studi con campi calcolati	1.58 (0.77-3.25)	0.79 (0.27-2.28)	2.13 (0.93-4.88)	8	4.4	1.11 (0.94-1.30)
Studi in toto	1.08 (0.89-1.31)	1.11 (0.84-1.47)	2.00 (1.27-3.13)	44	24.2	1.15 (1.04-1.27)

Tabella IV. Leucemia Linfocitica Acuta. Rischi Relativi (95% C. I.) secondo il livello di esposizione con aggiustamento per età, sesso, e stato socio economico (studi di misurazione) e Est / Ovest in Germania. Livello di riferimento: < 0.2 μ T.

Studi di misurazione	0.1 - < 0.2 m T	0.2 - < 0.4 m T	³ 0.4 m T
Canada	1.33 (0.85-2.07)	1.44 (0.79-2.60)	1.65 (0.68-4.01)
Germania	1.29 (0.58-2.89)	2.19 (0.62-7.71)	2.21 (0.29-16.7)
Nuova Zelanda	0.71 (0.21-2.44)	3 casi / 0 controlli	0 casi / 0 controlli
Regno Unito	0.89 (0.59-1.34)	0.87 (0.42-1.84)	0.88 (0.23-3.39)
USA	1.11 (0.81-1.53)	1.01 (0.65-1.57)	3.44 (1.24-9.54)
Studi con campi calcolati			
Danimarca	0 casi / 2 controlli	0 casi / 8 controlli	2 casi / 0 controlli
Finlandia	0 casi / 19 controlli	4.31 (0.50-37.2)	6.79 (0.74-62.6)
Norvegia	2.25 (0.78-6.55)	1.49 (0.30-7.45)	0 casi / 10 controlli
Svezia	0.88 (0.11-7.19)	0 casi / 20 controlli	3.46 (0.84-14.3)
Sintesi			
Studi di misurazione	1.07 (0.87-1.31)	1.15 (0.84-1.56)	1.95 (1.14-3.35)
Studi con campi calcolati	1.42 (0.58-3.45)	0.84 (0.25-2.81)	2.23 (0.88-5.65)
Studi in toto	1.08 (0.88-1.32)	1.12 (0.84-1.51)	2.08 (1.30-3.33)

Tabella V. Sintesi dei Rischi Relativi (95% C.I.) per leucemie in toto secondo il livello di esposizione basato sulla misura migliore disponibile con aggiustamento per i potenziali fattori di confondimento. La Germania include anche aggiustamento per Est / Ovest. Livello di riferimento: < 0.1 μ T

	0.1 - < 0.2 m T	0.2 - < 0.4 m T	³ 0.4 m T
Tutti gli studi tranne Finlandia			
Età, sesso	1.07 (0.88-1.29)	1.11 (0.84-1.47)	1.19 (1.21-2.99)
Età, sesso, stato socio-economico	1.08 (0.89-1.31)	1.10 (0.82-1.46)	1.92 (1.22-3.02)
Tutti gli studi tranne Regno Unito			
Età, sesso, stato socio-economico	1.18 (0.94-1.48)	1.15 (0.84-1.58)	2.28 (1.40-3.71)
Età, sesso, stato socio-economico, urbanizzazione	1.13 (0.90-1.42)	1.09 (0.79-1.50)	2.24 (1.37-3.67)
Tutti gli studi tranne Regno Unito, Danimarca, Finlandia e Nuova Zelanda			
Età, sesso, stato socio-economico	1.20 (0.96-1.52)	1.15 (0.83-1.58)	1.97 (1.19-3.25)
Età, sesso, stato socio-economico, tipo abitazione	1.21 (0.96-1.52)	1.15 (0.83-1.59)	1.97 (1.19-3.26)
Tutti gli studi tranne Regno Unito e Finlandia			
Età, sesso, stato socio-economico	1.19 (0.95-1.49)	1.13 (0.83-1.55)	2.20 (1.34-3.61)
Età, sesso, stato socio-economico, mobilità	1.18 (0.94-1.48)	1.14 (0.83-0.56)	2.20 (1.34-3.61)
Svezia e Germania			
Età, sesso, stato socio-economico	1.37 (0.71-2.64)	1.28 (0.47-3.51)	3.30 (1.24-8.81)
Età, sesso, stato socio-economico, gas di scarico auto	1.36 (0.70-2.73)	1.27 (0.46-3.49)	3.24 (1.22-8.63)

Tabella VI. Leucemia in toto. Rischi relativi (95% C.I.) secondo il wire-code con aggiustamento per età, sesso, stato socio-economico (definizioni locali) e mobilità, numero dei soggetti, e livelli di EMF ordinati per sottogruppi di soggetti con misurazione domestica usata nelle analisi wire-code.

Studi nordamericani	UG / VLCC¹	OLCC²	OHCC³	VHCC⁴
Canada	1	0.98 (0.66-1.46)	0.75 (0.52-1.10)	1.59 (0.90-2.82)
Caso / controllo	151 / 154	77 / 77	83 / 105	39 / 23
USA	1	1.03 (0.73-1.44)	1.04 (0.71-1.51)	0.87 (0.47-1.61)
Caso / controllo	177 / 173	119 / 115	88 / 87	24 / 26
Tutti gli studi nordamericani	1	1.01 (0.78-1.30)	0.89 (0.68-1.16)	1.24 (0.82-1.87)
Livello di EMF, mediana nei controlli	0.04	0.05	0.08	0.11

¹ Under Ground / Very Low Current Configuration: configurazione di corrente molto bassa / sotterranea;

² Ordinary Low Current Configuration: comune bassa configurazione di corrente

³ Ordinary High Current Configuration: comune alta configurazione di corrente

⁴ Very High Current Configuration: configurazione di corrente molto alta.