

Leucemia infantile ed esposizione a campi magnetici a 50/60 Hz: una rassegna delle evidenze epidemiologiche al 2000

Susanna LAGORIO (a) e Alberto SALVAN (b)

(a) *Laboratorio di Igiene Ambientale, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *LADSEB - Consiglio Nazionale delle Ricerche, Padova*

Riassunto. - Vengono qui sintetizzate le evidenze epidemiologiche sulla leucemia infantile e l'esposizione residenziale a campi magnetici a 50/60 Hz. La possibilità di effetti cancerogeni dei campi magnetici a bassissima frequenza (ELF), per esposizioni ad intensità inferiori alle unità di micro tesla (μT), è stata sollevata per la prima volta nel 1979 da uno studio caso-controllo sui tumori infantili realizzato a Denver, USA. In questo studio si osservavano eccessi di rischio per tutti i tumori e, in particolare per la leucemia, tra i bambini che avevano vissuto in case situate in prossimità a linee ed installazioni elettriche definite "ad alta configurazione di corrente". Da allora sono stati realizzati molti altri studi epidemiologici, caratterizzati da un progressivo miglioramento delle procedure di valutazione dell'esposizione, nei limiti in cui ciò era possibile. Alla fine del 2000, l'evidenza epidemiologica a favore di un'associazione tra esposizione a campi ELF e rischio di leucemia infantile è meno consistente di quanto non apparisse a metà degli anni '90. Parallelamente, si sono raccolte evidenze sperimentali che non evidenziano un effetto cancerogeno, diretto o di co-promozione, dei campi magnetici a 50/60 Hz. Queste evidenze sperimentali negative limitano fortemente le interpretazioni in senso causale degli studi epidemiologici "positivi".

Parole chiave: campi magnetici a 50 Hz, leucemia infantile.

Summary (*Childhood leukemia and exposure to 50/60 Hz magnetic fields: a review of the epidemiological evidence up to the year 2000*). - We review the epidemiological evidence on childhood leukemia and residential exposure to 50/60 Hz magnetic fields. The possibility of carcinogenic effects of power frequency magnetic fields (ELF-EMF), at levels below units of micro tesla (μT), was first raised in 1979 by a case-control study on childhood cancer carried out in Denver, USA. In that study, excess risks of total cancer and leukemia were observed among children living in homes with "high or very high current configuration", as categorised on the basis of proximity to electric lines and transformers. Many other epidemiological studies have been published since then, characterised by improved – although still not optimal - methods of exposure assessment. At the end of 2000, the epidemiological evidence to support the association between exposure to extremely-low-frequency magnetic fields and the risk of childhood leukemia is less consistent than what was observed in the mid 90s. At the same time, a growing body of experimental evidence has accumulated against both a direct and a promoting carcinogenic effect of ELF-EMF. Such "negative" experimental evidence hampers a causal interpretation of the "positive" epidemiological studies.

Key words: 50/60 Hz magnetic fields, childhood leukemia.

Introduzione

La possibile cancerogenicità dei campi elettrici e magnetici a 50/60 Hz è un problema controverso, sia all'interno della comunità scientifica che nell'ambito sociale più vasto dei paesi industrializzati.

Questo articolo vuole contribuire al dibattito in corso in Italia presentando un quadro aggiornato al 2000 della letteratura epidemiologica sull'argomento, con particolare riferimento agli studi sulla leucemia infantile, che tenga conto delle evoluzioni in atto nelle evidenze scientifiche e nell'interpretazione di tali evidenze in una prospettiva di sanità pubblica.

L'argomento è connotato da un grado molto elevato di incertezza scientifica. L'incertezza scientifica è comune alla valutazione del possibile impatto sanitario di

molte esposizioni ambientali ad agenti chimici, fisici e biologici. Tutte le valutazioni di cancerogenicità, infatti, implicano la sintesi di evidenze scientifiche che derivano da diversi ambiti di ricerca e ciascun insieme di evidenze è caratterizzato da limiti intrinseci al proprio sistema di osservazione. Tuttavia, nel caso della possibile cancerogenicità dei campi ELF, si osserva un inusuale livello di contraddizione tra le osservazioni sull'uomo e le evidenze sperimentali.

Lo spettro della radiazione elettromagnetica non ionizzante è ampio e contempla bande di frequenza molto diverse sia per applicazioni tecnologiche, sia per meccanismi d'interazione con i tessuti biologici. Ciò che, tuttavia, accomuna le onde elettromagnetiche di frequenza inferiore alla banda dell'ultravioletto è l'energia fotonica insufficiente a provocare rotture dei legami

chimici molecolari. Infatti, le evidenze raccolte in ripetuti studi sperimentali, depongono contro una mutagenicità diretta dei campi magnetici sinusoidali a 50 o 60 Hz [1].

I risultati degli studi di cancerogenicità a lungo termine in roditori (studi di iniziazione/promozione, studi su animali transgenici e studi di proliferazione tumorale) sono quasi uniformemente negativi riguardo alla possibilità che l'esposizione a campi magnetici sinusoidali a 50 o 60 Hz induca la leucemia e indeboliscono la possibile associazione nell'uomo tra esposizione a campi magnetici e leucemia che gli studi epidemiologici hanno suggerito [2].

Analogamente, l'insieme delle evidenze di laboratorio non avvalorano l'ipotesi che l'esposizione a campi magnetici a 50/60 Hz aumenti l'incidenza di carcinoma mammario nei roditori e non forniscono, dunque, supporto sperimentale alla possibile associazione epidemiologica tra esposizione a campi magnetici e aumentato rischio di tumore della mammella [3].

Sono stati ipotizzati diversi meccanismi attraverso cui l'esposizione a campi ELF potrebbe influenzare fasi della cancerogenesi successive all'induzione, ma per nessuna di queste ipotesi sono attualmente disponibili evidenze scientifiche solide [4].

Per quanto riguarda le evidenze epidemiologiche, invece, numerose revisioni della letteratura concordano nel ritenere che esse depongano per un'associazione, sia pure di lieve entità, tra esposizione a campi magnetici a 50/60 Hz e leucemia infantile. Esamineremo queste interpretazioni cercando di collocarle nel contesto storico in cui sono state formulate e riesaminandole alla luce dei contributi scientifici prodotti negli ultimi due anni.

Gli studi epidemiologici dal 1979 ad oggi

E' stato proprio uno studio epidemiologico a sollevare il problema della possibile cancerogenicità dei campi elettrici e magnetici a bassissima frequenza (ELF), venti anni fa. Lo studio condotto a Denver, Colorado [5], evidenziava un eccesso di rischio per tutti i tumori e, in particolare, per le leucemie, tra i bambini che abitavano vicino a linee elettriche definite "ad alta configurazione di corrente" per caratteristiche strutturali e voltaggio.

La Tab. 1 riporta l'elenco degli articoli pubblicati negli ultimi 20 anni sul rischio di tumori infantili in relazione all'esposizione residenziale a campi elettrici e magnetici ELF. L'elenco conta ad oggi 31 indagini epidemiologiche i cui risultati sono stati pubblicati in 40 articoli [5-44]. La discrepanza è dovuta al fatto che in alcuni casi i risultati di diverse analisi condotte sullo stesso insieme di dati sono stati pubblicati separatamente.

I rischi di leucemia infantile (la neoplasia più frequente nell'infanzia) sono stati analizzati in 26 studi i cui risultati sono stati pubblicati in 35 articoli [5-11, 13-21, 23-25, 29-44].

Nella maggior parte di questi studi, l'esposizione dei bambini è stata valutata in modo indiretto e non esaustivo rispetto alla molteplicità di sorgenti di campi magnetici a 50/60 Hz interne ed esterne alle abitazioni (Tab. 2). In particolare, 21 studi hanno stimato l'induzione magnetica attribuibile ad elettrodotti situati in prossimità dell'abitazione mediante procedure diverse (*wire coding*, distanza, calcoli); 3 hanno esaminato l'uso di diversi elettrodomestici (mediante questionario); 11 hanno misurato l'induzione magnetica all'interno della casa (5 con misure estemporanee e 6 con misure di 24 h in più stanze dell'abitazione); 3 hanno stimato l'esposizione personale complessiva del bambino (due mediante dosimetrie personali ed uno mediante misure in casa e nell'ultima scuola frequentata).

Le più recenti revisioni delle evidenze epidemiologiche

E' chiara l'importanza che hanno le valutazioni esaustive e standardizzate delle evidenze scientifiche nelle valutazioni di cancerogenicità. Nel caso dei campi magnetici a 50/60 Hz, sono state condotte diverse valutazioni basate sul giudizio di *panel* di esperti [45-51]. Riporteremo, pertanto, brevemente le caratteristiche e le conclusioni delle revisioni più importanti, per completezza delle pubblicazioni esaminate e dettaglio nella presentazione dei risultati [47-49, 51].

Nel 1997 sono stati pubblicati i risultati del lavoro di una commissione scientifica riunita dal National Research Council degli Stati Uniti [47]. La commissione, nell'ambito di una rassegna delle evidenze epidemiologiche e sperimentali sui possibili effetti a lungo termine dell'esposizione a campi ELF, realizzava una meta-analisi di 11 studi sulla leucemia infantile in relazione all'esposizione residenziale a campi magnetici a 50/60 Hz pubblicati entro il 1993.

Le rassegne quantitative delle evidenze epidemiologiche, o meta-analisi, sono strumenti utili per verificare il grado di omogeneità di tali evidenze, per studiare i determinanti di un'eventuale eterogeneità e, se l'eterogeneità è contenuta entro limiti accettabili, per stimare un rischio relativo combinato che superi i problemi di variabilità casuale dei singoli studi originali.

La meta-analisi del NRC (1997) evidenziava piccoli ma consistenti eccessi di rischio sull'insieme degli studi che avevano stimato l'esposizione in modo indiretto, ma non negli studi che avevano cercato di misurare l'induzione magnetica in casa dei bambini mediante misure di breve durata (*spot measurements*) [47].

Questo risultato, che divenne noto in seguito come *wire code paradox*, veniva definito un enigma e, nell'opinione dei membri della Commissione, poteva dipendere sia da distorsioni nelle stime prodotte dagli studi che utilizzavano indicatori indiretti di esposizione,

Tabella 1. - Studi sull'associazione tra tumori infantili ed esposizione residenziale a campi elettrici e magnetici a 50/60 Hz (1979-2000) in relazione al tipo di neoplasia esaminata

Studi	Rif. Bibl.	Neoplasie			
		Leucemie	Tumori cerebrali	Altre	Tumori totali
1. Wertheimer & Leeper, 1979	[5]	*	*	*	*
2. Fulton <i>et al.</i> , 1980	[6]	*			
3. McDowall, 1986	[7]	*	*	*	
4. Tomenius, 1986	[8]	*	*	*	*
5. Savitz <i>et al.</i> , 1988	[9]	*	*	*	*
6. Coleman <i>et al.</i> , 1989	[10]	*			
7. Lin & Lu, 1989	[11]	*			
8. Myers <i>et al.</i> , 1990	[12]				*
9. Savitz <i>et al.</i> , 1990 (vd. 5)	[13]	*	*	*	*
10. London <i>et al.</i> , 1991	[14]	*			
11. Lowenthal <i>et al.</i> , 1991	[15]	*			
12. Fajardo-Gutierrez <i>et al.</i> , 1993	[16]	*			
13. Feychting & Ahlbom, 1993	[17]	*	*	*	*
14. Olsen <i>et al.</i> , 1993	[18]	*	*	*	*
15. Petridou <i>et al.</i> , 1993	[19]	*			
16. Schreiber <i>et al.</i> , 1993	[20]	*	*	*	*
17. Verkasalo <i>et al.</i> , 1993	[21]	*	*	*	*
18. Bunin <i>et al.</i> , 1994	[22]		*		
19. Bowman <i>et al.</i> , 1995 (vd. 10)	[23]	*			
20. Wertheimer <i>et al.</i> , 1995 (vd. 5)	[24]	*			
21. Coghill <i>et al.</i> , 1996	[25]	*			
22. Gurney <i>et al.</i> , 1996	[26]		*		
23. Preston-Martin <i>et al.</i> , 1996a	[27]		*		
24. Preston-Martin <i>et al.</i> , 1996b	[28]		*		
25. Linet <i>et al.</i> , 1997	[29]	*			
26. Michaelis <i>et al.</i> , 1997	[30]	*			
27. Tynes & Haldorsen, 1997	[31]	*	*	*	*
28. Dockerty <i>et al.</i> , 1998	[32]	*	*	*	*
29. Hatch <i>et al.</i> , 1998 (vd. 25)	[33]	*			
30. Li <i>et al.</i> , 1998	[34]	*			
31. Michaelis <i>et al.</i> , 1998 (vd. 26)	[35]	*			
32. Dockerty <i>et al.</i> , 1999 (vd. 28)	[36]	*			
33. Green <i>et al.</i> , 1999a	[37]	*			
34. Green <i>et al.</i> , 1999b (vd. 33)	[38]	*			
35. McBride <i>et al.</i> , 1999	[39]	*			
36. Sorahan <i>et al.</i> , 1999	[40]	*	*		*
37. UKCCS, 1999	[41]	*	*	*	*
38. Bianchi <i>et al.</i> , 2000	[42]	*			
39. Hatch <i>et al.</i> , 2000 (vd. 25)	[43]	*			
40. Kleinerman <i>et al.</i> , 2000 (vd. 25)	[44]	*			
Tot. articoli		35	16	12	14
Tot. studi		26	15	11	13

*: neoplasie considerate.

Tabella 2. - Studi sull'associazione tra leucemia infantile ed esposizione residenziale a campi elettrici e magnetici a 50/60 Hz (1979-2000) in relazione alle sorgenti di campi considerate e agli indicatori di esposizione utilizzati

Sorgente	Indicatore	n. studi
Elettrodotti	Wire codes	6
	Distanza	11
	Calcoli	5
	Totale	21
Elettrodomestici	Frequenza d'uso (questionario)	4
Sorgenti domestiche	Misure spot	5
	Misure 24-48 h	6
	Totale	11
Tutte le sorgenti	Misure personali o misure casa e scuola	3

sia da una scarsa affidabilità delle misure *spot* come stima dell'esposizione pregressa dei bambini [47].

Nel 1998 venivano pubblicate le linee guida dell'International Commission for Non-Ionising Radiation Protection (ICNIRP) sull'esposizione a campi elettrici e magnetici variabili nel tempo, nelle bande di frequenza fino a 300 GHz [48]. A seguito di un'ampia rassegna delle evidenze, il comitato internazionale definiva limiti di esposizione e livelli di riferimento volti a tutelare la popolazione generale nei confronti degli effetti acuti, basati su meccanismi noti, dell'esposizione. L'Unione Europea (con la risoluzione del 7/7/1999) ha adottato i limiti raccomandati dall'ICNIRP [48] come riferimento per le legislazioni dei paesi membri sulla regolamentazione delle esposizioni a radiazioni non ionizzanti.

Nel 1998 sono stati anche pubblicati i risultati di una valutazione condotta nell'ambito del programma *EMF-RAPID*, coordinato dal National Institute for Environmental Health Sciences (NIEHS) degli Stati Uniti. Obiettivi e risultati delle attività di ricerca ed informazione condotte nel quadro del "*Electric and magnetic fields research and public information dissemination program*" (EMF-RAPID) sono disponibili sul sito: www.niehs.nih.gov/emfrapid/home.htm. Nell'ambito di tale attività, è stato riunito un *panel* internazionale di esperti che ha valutato le evidenze scientifiche relative all'eventuale cancerogenicità dei campi elettrici e magnetici a 50/60 Hz, esaminando nel dettaglio i risultati prodotti in numerosi ambiti disciplinari [49]. Per la valutazione delle evidenze, è stato utilizzato il sistema di classificazione elaborato dalla International Agency for Research on Cancer (IARC), che prevede le seguenti cinque categorie di cancerogenicità per l'uo-

mo: 1: cancerogeno; 2A: probabile cancerogeno; 2B: possibile cancerogeno; 3: evidenze inadeguate ad esprimere un giudizio; 4: non cancerogeno.

L'esposizione a campi magnetici a 50/60 Hz è stata classificata nel gruppo 2B (possibili cancerogeni per l'uomo) con votazione a maggioranza (19/28). Gli altri 9 partecipanti al gruppo di lavoro ritenevano che il giudizio più appropriato fosse di inadeguatezza delle evidenze - gruppo 3 - (8/28), ovvero di non cancerogenicità - gruppo 4 - (1/28). Nel giudizio complessivo espresso dal gruppo di lavoro si legge: "*La maggioranza dei partecipanti ritiene che la classificazione dei campi elettrici e magnetici ELF come possibili cancerogeni (gruppo 2B) sia una decisione conservativa di sanità pubblica, basata su una limitata evidenza di incremento del rischio di leucemia infantile associato all'esposizione residenziale e di aumento dell'incidenza di leucemia linfatica cronica in relazione all'esposizione professionale. Per queste specifiche neoplasie, i risultati degli studi in vivo, in vitro e sui meccanismi d'azione non confermano né smentiscono i risultati degli studi epidemiologici. L'insieme delle evidenze costituisce la base su cui sviluppare ulteriori ricerche...*" [49].

Nel marzo del 2001 il National Radiological Protection Board inglese ha pubblicato il rapporto di un gruppo di esperti, presieduto da Sir Richard Doll, sul rischio di tumori in relazione ai campi elettromagnetici a bassissima frequenza [51]. Il rapporto consiste in una rassegna dettagliata della letteratura scientifica pertinente, con particolare riferimento alle acquisizioni più recenti riguardo alle sorgenti e ai metodi di misura dei campi magnetici a 50 Hz, agli studi su sistemi cellulari *in vitro* attinenti alla cancerogenesi, agli studi di mutagenesi *in vivo*, di cancerogenesi e di co-cancerogenesi nei roditori, agli studi epidemiologici sulle esposizioni residenziali e professionali. Nelle conclusioni generali, il gruppo di esperti afferma: "*Gli esperimenti di laboratorio non hanno fornito alcuna buona dimostrazione che i campi elettromagnetici a bassissima frequenza siano in grado di provocare tumori, né gli studi epidemiologici sull'uomo suggeriscono nel complesso che essi causino il cancro. C'è tuttavia una qualche evidenza epidemiologica che l'esposizione prolungata ai livelli più elevati di campi magnetici a frequenza industriale sia associata con un piccolo rischio di leucemia nei bambini. Da un punto di vista pratico, la popolazione generale nel Regno Unito sperimenta molto raramente tali livelli di esposizione. In assenza di una chiara evidenza di un effetto cancerogeno negli adulti, o di un plausibile meccanismo d'azione sostenuto da evidenze sperimentali sugli animali o su sistemi cellulari, l'evidenza epidemiologica non è al momento abbastanza forte per concludere con certezza che tali campi siano una causa di leucemia nei bambini. D'altra parte, fino a quando ulteriori ricerche non indicheranno che l'osservazione è dovuta al caso o a qualche artefatto*

attualmente non riconosciuto, resta aperta la possibilità che l'esposizione intensa e prolungata a campi magnetici possa aumentare il rischio di leucemia nei bambini" [51].

In un recente rapporto dell'Istituto Superiore di Sanità abbiamo descritto gli studi epidemiologici pubblicati entro la metà del 1998 sul rischio di tumori e di malattie neurodegenerative in relazione all'esposizione a campi magnetici a 50/60 Hz [52]. In questo rapporto e in una pubblicazione scientifica a più ampia divulgazione [53], abbiamo presentato i risultati di una meta-analisi in tutto simile a quella condotta dal NRC [47], includendo però i nuovi articoli pubblicati entro la metà del 1998.

Abbiamo calcolato i rischi relativi combinati (RRc), come medie dei logaritmi naturali delle singole stime di rischio pesate per l'inverso della varianza, per categorie omogenee di indicatori di esposizione: a) *wire codes*; b) distanza delle abitazioni dalle linee ad alto voltaggio; c) calcoli dei campi magnetici basati sulla distanza delle abitazioni dalle linee ad alta tensione, sulle caratteristiche ed il carico delle linee stesse; (d) misure dirette estemporanee (*spot*) dei campi magnetici; (e) misure dirette sulle 24 ore dei campi magnetici. Le stime di RRc sono state calcolate in relazione ad una semplice dicotomizzazione dell'esposizione, basata sulle categorie disponibili nella maggior parte dei lavori originali, senza quindi valutare andamenti dose-risposta.

I risultati della nostra meta-analisi [53] si possono riassumere come segue:

a) gli studi che avevano analizzato il rischio di leucemia infantile in funzione della distanza dagli elettrodotti mostravano elevata eterogeneità nei risultati;

b) la stima del RRc per i 5 studi che avevano impiegato l'indicatore *wire code* indicava un 30% di rischio in eccesso tra gli esposti, con un notevole grado di eterogeneità statistica tra i singoli studi;

c) per quanto riguarda i 4 studi scandinavi basati su calcoli teorici dei campi magnetici, si osservava un RRc pari a 1,57 (IC 95% 0,9-2,8) senza evidenza di eterogeneità tra studi;

d) la combinazione degli studi basati su misure estemporanee dei campi magnetici non evidenziava alcuna associazione tra tali indicatori e rischio di leucemia infantile (RRc = 0,99; IC 95% 0,6-1,7);

e) l'analisi combinata dei tre studi che avevano utilizzato misure di campo magnetico sulle 24 ore indicava un modesto eccesso di rischio (dal 40 al 60%), compatibile con incrementi tra 0 e 130%.

La rassegna della letteratura e la meta-analisi da noi pubblicate [52, 53] sono diventate presto obsolete. Nel periodo 1998-2000, infatti, sono stati pubblicati i risultati di altri 6 studi [36-42], due dei quali particolarmente attesi per dimensioni e accuratezza nei metodi di valutazione dell'esposizione [39, 41]. Sono stati inoltre pubblicati i risultati di due analisi combinate di dati ori-

ginali [54, 55], pianificate nell'ambito di importanti programmi di ricerca: il già citato programma statunitense EMF-RAPID e l'International EMF Project coordinato dalla World Health Organization. Per avere un quadro complessivo delle attività dell'International EMF Project si può consultare il sito www.who.int/peh-emf.

Gli studi epidemiologici più recenti (1997-2000)

La maggior parte degli studi più recenti [29, 30, 36-39, 41] sono studi caso-controllo di popolazione, con accertamento completo dei casi e controlli rappresentativi della base dello studio, caratterizzati da procedure di valutazione dell'esposizione basate su misure di lunga durata (24-48 h) dell'induzione magnetica indoor o dell'esposizione personale del bambino.

Vi sono, tuttavia, alcune eccezioni a questa linea di tendenza. In particolare, tre degli studi più recenti sembrano non tener conto delle evoluzioni metodologiche nell'ambito della valutazione dell'esposizione a campi magnetici ELF e prendono in considerazione una sola sorgente di esposizione: i campi magnetici generati dalle linee elettriche ad alta tensione [34, 42] o l'esposizione professionale della madre durante la gravidanza e dopo la nascita [40].

Le possibili distorsioni legate a tale accertamento non esaustivo delle sorgenti di esposizione a campi magnetici a bassissima frequenza (ELF) sono state segnalate da Loomis e Savitz [56].

Lo studio di Li *et al.* [34] è un'analisi geografica, condotta a Taiwan, che correla i tassi standardizzati di leucemia infantile alla distanza delle residenze da linee elettriche ad alto voltaggio (più o meno di 100 m) e, per disegno, non fornisce un contributo appropriato alla valutazione di nessi eziologici.

Lo studio di Sorahan *et al.* [40] non analizza l'esposizione residenziale dei bambini a campi magnetici a 50 Hz, ma solo quella professionale della madre in gravidanza e dopo la nascita del bambino.

Lo studio di Bianchi *et al.* [42], come recentemente sottolineato dalla D.ssa Maria Feychting "*presenta problemi nel disegno, nella selezione dei controlli e nella valutazione dell'esposizione*" (*Microwave News* 2000; 20 (5): 11). I casi, in questa indagine, vengono identificati attraverso il Registro Tumori di Varese, restringendone l'eligibilità ai residenti nei comuni della provincia attraversati da linee elettriche ad alto voltaggio. Rispondono ai criteri di eligibilità 103 casi, diagnosticati tra il 1976 ed il 1992. La casa "indice" per la valutazione dell'esposizione a campi magnetici generati dagli elettrodotti è quella di residenza alla diagnosi. Come controlli, vengono selezionati 412 soggetti, estratti in modo casuale dal Registro regionale degli iscritti al Servizio Sanitario Nazionale (SSN) nel 1996, appaiati ai casi per sesso, data di nascita e residenza nell'area in studio. La sorgente utilizzata per campionare i controlli, dunque, non rappresenta la base dello studio. Come casa

“indice” per il gruppo di controllo viene individuata la residenza dei soggetti registrata sul Registro regionale degli iscritti al SSN nel 1996. Questa scelta comporta di necessità che la valutazione dell’esposizione, nonostante l’appaiamento di casi e controlli per data di nascita, si applichi ad età molto diverse dei casi e dei rispettivi controlli, tanto più diverse quanto più remota è la diagnosi del caso. Le procedure di valutazione dell’esposizione prevedono il calcolo teorico dell’induzione magnetica indoor sulla base della distanza e del carico medio annuale delle linee ad alto voltaggio in prossimità delle abitazioni. Tuttavia, Bianchi *et al.* [42] stimano l’esposizione da sorgenti *outdoor* solo per 20 dei 513 bambini inclusi nello studio. In particolare, per 9 casi e 11 controlli le cui abitazioni erano situate a meno di 300 metri dagli elettrodotti. I restanti 92 casi e 412 controlli vengono classificati come “non esposti”.

Per tutte queste ragioni, abbiamo scelto di concentrare l’attenzione, nell’ambito degli studi caso-controllo di popolazione più recenti, su quelli basati su misure di lunga durata dell’esposizione personale complessiva del bambino (Tab. 3).

Queste indagini hanno dimensioni variabili, da un massimo di 906 coppie di casi e controlli dello studio inglese [41] ad un minimo di 40 casi e 40 controlli dello studio neozelandese [32, 36].

I protocolli di valutazione dell’esposizione sono molto elaborati: misure di 24 h in più ambienti della casa [29, 30, 32, 35-36, 38]; misure nelle abitazioni e nelle scuole frequentate dal bambino [41]; dosimetrie personali della durata di 24 h [37] o di 48 h [39].

Rispetto ai primi studi che avevano introdotto l’uso di misure dirette dell’induzione magnetica nei protocolli di valutazione dell’esposizione per una piccola parte dei soggetti in studio, ad esempio il 35% [9] o il 50% [14], si nota una tendenza all’aumento dell’adesione alle fasi di valutazione dell’esposizione mediante misure dirette da parte delle famiglie dei bambini in studio. I tassi di partecipazione, tuttavia, sono spesso più elevati per i casi rispetto ai controlli.

Per quanto riguarda i risultati (Tab. 4), nella maggior parte dei casi vengono presentati rischi relativi per categorie crescenti d’intensità d’esposizione e non analisi dicotomiche. A volte si tratta di categorie *a priori*, in altri casi di percentili della distribuzione.

Osservando la proporzione di controlli nelle varie categorie di esposizione (Tab. 4), si nota che i profili di esposizione variano nelle diverse popolazioni in studio, con differenze rilevanti tra le indagini nordamericane e quelle europee. Queste differenze hanno ripercussioni sulle categorie di esposizione definite per l’analisi, non strettamente comparabili.

Tabella 3. - Studi sulla leucemia infantile basati su misure di lunga durata del campo magnetico (almeno 24 ore) e con analisi dell’andamento del rischio in funzione di livelli crescenti di esposizione: caratteristiche principali

Studio	Rif. Bibl.	Paese (tipo leucemia)	Casi : controlli	Valutazione esposizione (indicatori)
Linnet, 1997	[29]	Stati Uniti (LLA)	629 : 619	<i>Misure indoor 24 h</i> Media misure varie stanze e varie case pesata per permanenza e durata residenza
Michaelis, 1997	[30]	Germania (Bassa Sassonia) (Tutti i tipi istologici)	129 : 328	<i>Misure indoor 24 h</i> Media o mediana misure nella stanza da letto del bambino
Dockerty, 1999	[36]	Nuova Zelanda (Tutti i tipi istologici)	40 : 40	<i>Misure indoor 24 h</i> Media misure stanza bambino e soggiorno
Green, 1999	[37]	Canada (Ontario) (LLA e altri tipi istologici)	76 : 113	<i>Misure personali 24 h</i> Media misure personali
McBride, 1999	[39]	Canada (5 province) (LLA e altri tipi istologici)	293 : 339	<i>Misure personali 48 h</i> Media delle misure personali
UKCCS, 1999	[41]	Inghilterra (1991-96) (LLA e altri tipi istologici)	906 : 906	<i>Misure indoor spot o 48 h</i> <i>e calcoli</i> Media pesata misure stanza da letto del bambino, soggiorno e scuola ultimo anno e dei calcoli

Tabella 4. - Studi sulla leucemia infantile basati su misure di lunga durata del campo magnetico (almeno 24 ore) e con analisi dell'andamento del rischio in funzione di livelli crescenti di esposizione: risultati

Studio	Rif. Bibl.	Categoria (μT)	Ca	Co	Esposti (%) ^(a)	OR (IC 95%)
Linet, 1997	[29]	< 0,065	267	285	46	1,0 (-)
		0,065-0,099	123	117	19	1,10 (0,81-1,50)
		0,1-0,99	151	143	23	1,10 (0,83-1,48)
		• 0,2	83	70	11	1,24 (0,86-1,79)
		[• 0,3]	[45]	[28]	[5]	[1,72 (1,03-2,86)]
Michaelis, 1997(b)	[30]	< 0,2	125	322	98	1,0 (-)
		• 0,2	4	6	2	1,5 (0,4-5,5)
Dockerty, 1999	[36]	< 0,1	31	33	83	1,0 (-)
		0,1-0,199	4	5	12	1,5 (0,3-7,2)
		• 0,2	5	2	5	3,3 (0,5-23,7)
Green, 1999	[37]	< 0,03	12	30	26	1,0 (-)
		0,03-0,069	15	31	27	1,5 (0,3-6,1)
		0,07-0,139	22	24	21	2,7 (0,7-10,6)
		• 0,14	27	28	25	3,5 (0,9-13,8)
McBride, 1999	[39]	< 0,08	147	147	43	1,0 (-)
		0,08-0,149	59	111	33	0,54 (0,35-0,84)
		0,15-0,269	42	44	13	0,98 (0,57-1,70)
		0,27-1,61	29	37	11	0,62 (0,33-1,17)
UKCCS, 1999	[41]	< 0,1	845	825	91	1,0 (-)
		0,1-0,199	44	63	7	0,69 (0,47-1,03)
		• 0,02	17	18	2	0,90 (0,47-1,79)

(a): le percentuali di esposti sono calcolate tra i controlli; (b): stima riferita all'indicatore di esposizione basato sulla media aritmetica delle misure nella stanza da letto del bambino.

Tutte le stime di rischio sono corrette per l'effetto di altre covariate che risultavano fattori di confondimento nei singoli studi.

In sintesi, le dimensioni degli studi pubblicati tendono ad aumentare, i profili di esposizione sono differenti tra i vari studi e, in particolare, solo negli studi nord-americani si osservano consistenti proporzioni di esposti a induzioni magnetiche superiori a 0,2 μT (10-15%), mentre gli studi europei presentano intervalli di esposizione più contenuti, con una scarsa rappresentazione delle categorie più elevate.

Focalizzando l'attenzione sugli studi di maggiori dimensioni [29, 39, 41], non si osservano associazioni tra esposizione e rischio di leucemia quando la categoria più elevata di esposizione corrisponde a induzioni magnetiche • 0,2 μT . Per quanto riguarda le esposizioni • 0,3 μT , nello studio di Linet *et al.* [29] il rischio relativo è 1,7 (IC 95% 1,0-2,9); nello studio di McBride *et al.* [39] il RR è 0,62 (IC 95% 0,3-1,2); lo studio inglese [41] non è informativo per le categorie di esposizione

più elevate, in quanto meno dell'1% dei bambini rientrava nella classe • 0,3 μT . In nessuno studio si osserva un aumento del rischio in funzione dell'incremento di esposizione: i test per la componente lineare del trend sono sempre negativi (cfr. articoli originali).

Gli *odds ratio* elevati che si osservano nel piccolo studio neozelandese di Dockerty *et al.* [32, 36], come anche nello studio di Bianchi *et al.* [42], potrebbero essere dovuti a distorsione da piccoli numeri. Si tratta di una sovrastima del rischio relativo che può verificarsi nelle analisi basate su poche osservazioni, particolarmente quando si controlla l'effetto di fattori di confondimento. Questo *bias*, discusso originalmente da Jewell [57] e valutato nel contesto epidemiologico da Greenland [58, 59], non può essere corretto semplicemente mediante l'impiego di metodi statistici non asintotici (o "esatti"). Per verificare la presenza di tale distorsione, si possono condurre analisi di sensibilità (ad esempio, si possono ripetere i calcoli dell'*odds ratio* variando i limiti di definizione delle categorie di espo-

sizione), mentre la correzione del *bias* richiede l'impiego di metodi statistici sofisticati [58, 59].

Riteniamo importante sottolineare che i tre studi di maggiori dimensioni pubblicati fino ad oggi sull'argomento [29, 39, 41] non avvalorano l'ipotesi di un'associazione tra esposizione residenziale a campi ELF e rischio di leucemia infantile.

Analisi combinate di dati originali

Uno dei contributi scientifici più recenti al tema che stiamo discutendo è un'analisi *pooled* di 9 studi europei e nordamericani condotta, con il supporto economico della Commissione Europea, nell'ambito dell'International EMF Project della WHO. Lo studio è stato coordinato da Anders Ahlbom e l'articolo è a firma di tutti i responsabili scientifici degli studi epidemiologici inclusi nell'analisi combinata [54]. Lo studio ha utilizzato i dati originali dei 5 studi più recenti con valutazione dell'esposizione basata su misure di lunga durata e dei 4 studi scandinavi basati sul calcolo teorico dei campi da elettrodotti. Tutta la struttura dell'analisi era stata definita *a priori*.

Tre erano i quesiti cui l'analisi tentava di rispondere: 1) i risultati combinati di questi studi depongono per un'associazione tra esposizione a EMF e rischio di leucemia infantile?; 2) il controllo di potenziali confondenti (stato socioeconomico, mobilità, urbanizzazione, abitazioni isolate/appartamenti; traffico) modifica i risultati?; 3) l'analisi combinata avvalora l'ipotesi del *wire-code paradox*?

I risultati principali dell'analisi mostrano un eccesso di rischio di leucemia infantile limitato alla categoria più elevata di esposizione ($> 0,4 \mu\text{T}$), in cui si contano 42 casi e 62 controlli. Per quanto riguarda i commenti, lasciamo la parola agli autori. *"In conclusione, per esposizioni fino a $0,4 \mu\text{T}$ i nostri dati mostrano rischi relativi intorno al valore di nessun effetto. Per la piccolissima proporzione (0,8%) di soggetti con esposizioni superiori a $0,4 \mu\text{T}$, i dati mostrano un raddoppio del rischio, non imputabile a variabilità casuale. Il controllo di potenziali fattori di confondimento non modificava i risultati. Non abbiamo trovato evidenze a supporto del cosiddetto paradosso dei wire codes: infatti la stima di RR per le alte configurazioni di corrente ottenuta combinando i dati dei due studi nordamericani [29, 39] era 1,2 (0,8-1,9). I risultati di numerosi studi su animali e degli studi di laboratorio che hanno esaminato gli effetti biologici dei campi magnetici, non hanno prodotto evidenze a supporto di un ruolo eziologico dei campi magnetici nella leucemogenesi. La spiegazione dell'incremento di rischio osservato è ignota, ma bias di selezione possono essere responsabili di una certa quota dell'incremento"* [54].

Ed effettivamente, un'analisi dello studio del NCI [29] recentemente pubblicata [43] mostra con grande efficacia come distorsioni nella selezione dei controlli, in particolare una bassa partecipazione allo studio dei bambini di controllo più esposti, possano spiegare in parte i risultati dello studio stesso, dell'analisi *pooled* di Ahlbom *et al.*, 2000 [54] i cui risultati per la categoria di esposizione superiore a $0,4 \mu\text{T}$ sono quasi interamente attribuibili ai dati dell'indagine di Linet *et al.* [29] e forse anche di studi precedenti. Hatch e collaboratori hanno potuto analizzare entità e direzione della distorsione nei risultati introdotta da *bias* di selezione grazie al fatto che avevano raccolto informazioni su indicatori di esposizione e diverse covariate (potenziali confondenti dell'associazione d'interesse principale) su un certo numero di partecipanti allo studio che avevano dato un'adesione parziale [43]. Sia i RR per le categorie più alte di *wire codes*, sia quelli per le categorie di induzione magnetica misurata superiori a $0,2$ o a $0,3 \mu\text{T}$, risultavano più elevati se si restringeva l'analisi ai partecipanti completi [43]. Ciò significa che i controlli che hanno partecipato solo parzialmente erano selettivamente più esposti di quelli che hanno aderito *in toto* allo studio. Se tale adesione differenziale dei controlli meno esposti si applicasse anche a coloro che hanno rifiutato del tutto di partecipare allo studio, ci sarebbero tutti i presupposti per un forte *bias* di selezione dato che le percentuali di rifiuto totale erano estremamente diverse tra i casi (4%) e i controlli (25%).

Un altro importante contributo recente alla discussione sulla relazione tra leucemia infantile ed esposizione a campi ELF, è rappresentato dall'analisi *pooled* condotta da Greenland *et al.* [55]. Come già detto, questo studio è stato realizzato nel quadro delle attività di ricerca promosse dal NIEHS degli Stati Uniti nell'ambito del programma EMF-RAPID.

In questa analisi combinata basata su dati originali, vengono inclusi 16 studi sulla leucemia infantile, 12 dei quali con misure di campo magnetico e 8 basati sulla procedura di *wire coding*. Le analisi che gli autori presentano erano state decise *a priori*. L'obiettivo principale dello studio consisteva nel rispondere alla seguente domanda: *"I campi magnetici o i wire codes sono associati in modo consistente con la leucemia infantile?"*. Le restrizioni a priori erano finalizzate ad evitare *"analisi molto influenzate dalla variabilità casuale (piccoli numeri e stime instabili) sia nel rinforzare che nel confutare una particolare ipotesi"* [55]. Gli autori fanno notare che tali restrizioni sono particolarmente importanti nel caso di analisi dose-risposta relative ai campi magnetici, dato che è stato suggerito che *"the entire topic of EMF research is a product of unconstrained data dredging"* (Taubes G. *Atlantic Monthly* 1994; 274: 94-108); vale a dire che tutta la ricerca sui campi elettromagnetici sarebbe il risultato di un'esplorazione incontrollata di dati, con l'implicazione che le associa-

zioni segnalate dagli studi epidemiologici “positivi” sarebbero solo risultati casuali derivanti dal grande numero di confronti effettuati [55].

Greenland *et al.* [55] ritengono particolarmente importanti nel loro studio le analisi della relazione dose-risposta. Nel presentare la rappresentazione grafica della relazione dose-risposta ottenuta dalla regressione *spline* del *floatated case-control ratio* (ossia del rapporto tra gli *odds* di essere un caso o un controllo ad ogni livello di esposizione, indicatore che permette di stimare il rischio relativo cambiando a piacimento le categorie di riferimento) in funzione dell'intensità di esposizione in μT , che ha un aspetto tendenzialmente sigmoide, Greenland *et al.* avvertono: “*Invitiamo i lettori a non focalizzarsi sulla parte centrale della curva, poiché i dati sono compatibili con un ampio ventaglio di andamenti, incluse relazioni non monotoniche, lineari ed esponenziali. Ad esempio, l'incremento osservato al di sopra di 0,1 μT non è una caratteristica statisticamente stabile, in quanto curve che raggiungono un plateau o addirittura declinano al di sopra di 0,6 μT si adattano altrettanto bene ai dati*” [55].

Nelle conclusioni, Greenland *et al.* [55] danno particolare rilievo ai risultati della modellizzazione della relazione dose-risposta, che utilizza diversi approcci statistici (non solo quelli tradizionali basati sulla categorizzazione dell'esposizione, ma anche stime mediante modelli di regressione *smooth* basati su funzioni *spline*). Gli autori sottolineano che la modellizzazione è importante nel contesto specifico perché, anche dopo aver combinato i risultati di tanti studi, i dati sono ancora troppo scarsi per rifiutare l'ipotesi di una qualsiasi forma plausibile della relazione esposizione - effetto, specialmente al di sopra di 0,2 μT .

Gli autori ribadiscono, quindi, che “*i dati sembrano statisticamente consistenti con qualunque tipo di curva, da un andamento quasi piatto a curve che crescono e poi declinano alle esposizioni più elevate, a curve che crescono in modo più che esponenziale*” [55].

Accennano, poi, al fatto che i loro dati - come d'altra parte quelli di Ahlbom *et al.* [54] - sembrano sciogliere il cosiddetto “*wire code paradox*”. Ci si riferisce qui al fatto che, contrariamente ad analisi precedenti [47], Greenland *et al.* [55] evidenziano che le analisi combinate degli studi che avevano utilizzato i *wire codes* per stimare l'esposizione dei bambini a campi magnetici generati dalle linee elettriche prospicienti le abitazioni, non danno risultati più coerenti tra loro, né più indicativi di un'associazione con il rischio di leucemia, di quanto non facciano gli studi basati su misure di lunga durata.

Gli autori conducono un'estesa discussione di tutte le possibili spiegazioni alternative (all'ipotesi che si tratti di un'associazione “reale”) dell'eccesso di rischio di leucemia infantile tra gli esposti a induzioni magnetiche $\bullet 0,3 \mu\text{T}$ e, in particolare, analizzano i possibili effetti dei seguenti fattori:

a) mancanza di informazioni negli studi originali su possibili confondenti della relazione tra campi magnetici e leucemia infantile (esposizione ad inquinanti atmosferici da traffico, stato socioeconomico, mobilità residenziale, contatti con virus);

b) distorsioni dovute ad errori di misura dell'esposizione;

c) *bias* di selezione;

d) *bias* di pubblicazione.

Gli autori ritengono di non poter escludere che queste potenziali sorgenti di distorsione possano spiegare almeno in parte il risultato ottenuto, né hanno sufficienti informazioni per predire entità e direzione della distorsione. Così gli autori arrivano alle seguenti conclusioni: “*Alla luce dei problemi descritti, l'inconclusività dei nostri risultati sembra inevitabile; per fare chiarezza bisognerà raccogliere molti più dati sulle esposizioni elevate a campi elettrici e magnetici, la leucemia infantile e le possibili sorgenti di distorsione*” [55].

Le implicazioni politiche delle evidenze scientifiche

Vorremmo, a questo punto, suggerire qualche spunto di riflessione sulle implicazioni di sanità pubblica delle evidenze che abbiamo presentato.

Nel giugno del 1999 il Direttore degli NIEHS, nel presentare al Congresso degli Stati Uniti i risultati del lavoro di revisione e promozione di ricerca che gli era stato demandato dall'Energy Policy Act del 1992 [60], faceva le seguenti affermazioni: “*L'evidenza scientifica a favore della possibilità che le esposizioni a campi elettromagnetici ELF comportino rischi per la salute è debole. L'evidenza più forte di effetti sanitari proviene dalle associazioni osservate in popolazioni umane con due tipi di tumori: leucemia infantile e leucemia linfatica cronica negli adulti esposti per ragioni professionali. In contrasto, gli studi sui meccanismi d'azione e la letteratura di tossicologia animale non mostrano un quadro coerente tra studi, benché siano state riportate sporadiche osservazioni di effetti (inclusi aumenti d'incidenza di tumori in animali). Non è stata osservata alcuna indicazione di eccessi di leucemia in animali da esperimento. Il NIEHS conclude che l'esposizione a ELF-EMF non può essere considerata del tutto sicura a causa della limitata evidenza di un possibile rischio di leucemia. Nella nostra opinione, questa evidenza è insufficiente ad indurre politiche di regolamentazione aggressive. D'altra parte, poiché virtualmente ognuno negli Stati Uniti usa elettricità ed è perciò esposto quotidianamente a ELF-EMF, vale la pena di adottare azioni di regolamentazione passive, quali una continua enfasi sull'informazione sulle possibili misure finalizzate a ridurre le esposizioni. Il NIEHS non ritiene che gli studi su altri eventi sanitari di tipo tumorale o non-tumorale forniscano evidenza sufficiente di rischio per destare preoccupazione*” [60].

Il messaggio è questo: le evidenze non sono tali da portare ad una riformulazione dei limiti di esposizione. Alla luce dell'enorme diffusione dell'esposizione e dell'elevata percezione del rischio si possono adottare politiche "non aggressive", essenzialmente informazione trasparente e *prudent avoidance* su base volontaria.

La World Health Organization ha espresso una posizione simile. In una conferenza stampa del maggio 2000 ha presentato un documento di *background* sulle politiche cautelative [61]. In questo documento vengono richiamate origini e definizioni di tre diverse politiche cautelative, nate per affrontare preoccupazioni di carattere sanitario relative ad argomenti caratterizzati da incertezza scientifica: il principio di precauzione, la *prudent avoidance*, il principio ALARA.

In modo efficace e conciso il WHO ne richiama le caratteristiche principali.

Il *principio di precauzione* è una politica di gestione del rischio che viene applicata in circostanze caratterizzate da un alto grado di incertezza scientifica e riflette la necessità di intervenire di fronte ad un rischio potenzialmente serio in attesa dei risultati della ricerca scientifica.

La *prudent avoidance* è stata suggerita come una strategia di gestione del rischio per i campi EMF a frequenza industriale da Morgan, Florig e Nair della Carnegie Mellon University. Questa strategia è stata definita in questi termini: "*taking steps to keep people out of fields by rerouting facilities and redesigning electrical systems and appliances*" e "*undertaking those avoidance activities that carry modest costs*" (cioè l'adozione di misure atte ad eliminare l'esposizione del pubblico ai campi magnetici mediante lo spostamento di strutture e la progettazione di sistemi elettrici ed apparecchiature elettriche innovativi).

ALARA è un acronimo per *as low as reasonably achievable* (basso quanto ragionevolmente possibile). È una politica utilizzata per minimizzare rischi noti per effetti "senza soglia", cercando di mantenere le esposizioni al livello più basso possibile, tenuto conto dei costi, della tecnologia disponibile, dei benefici in termini di salute pubblica e sicurezza e di altre elementi di natura sociale ed economica. Il principio ALARA è oggi utilizzato principalmente nell'ambito della protezione dalle radiazioni ionizzanti, ambito in cui i limiti di esposizione vengono stabiliti non sulla base di "livelli-soglia", ma piuttosto secondo la filosofia del "rischio accettabile".

Per quanto riguarda i campi elettromagnetici ELF e a radiofrequenze, la WHO afferma esplicitamente che "*I requisiti per tale politica [il principio di precauzione, ndr], come essa è precisata dalla Commissione Europea, non sembrano soddisfatti, né nel caso dei campi elettromagnetici a frequenza industriale, né in quello dei campi a radiofrequenza*" [61]. Il principio ALARA non è neanche in discussione. Si possono adottare stra-

tegie improntate alla *prudent avoidance* ma è importante che i governi esplicitino l'assenza di ragioni sanitarie alla base di tali strategie, per evitare che le basi scientifiche sottostanti ai processi di valutazione del rischio ed i limiti di esposizione basati sulle evidenze scientifiche siano svalutati da approcci di precauzione arbitrari [61].

Conclusioni

Le evidenze epidemiologiche relative alla possibile associazione tra esposizione a campi magnetici a 50 Hz e rischio di leucemia infantile che nella seconda metà degli anni novanta erano apparse piuttosto consistenti, ancorché difficili da interpretare in senso causale a ragione dei modesti incrementi di rischio osservati e della mancanza di riscontro sperimentale, sono state indebolite dai risultati dei contributi scientifici più recenti.

Parallelamente, si sono raccolte evidenze sperimentali che non evidenziano un effetto cancerogeno, diretto o di co-promozione, dei campi magnetici a 50/60 Hz, limitando fortemente le interpretazioni in senso causale degli studi epidemiologici "positivi".

Queste considerazioni hanno spinto la WHO a sconsigliare agli organismi nazionali con funzioni di regolamentazione di adottare politiche sanitarie e ambientali sulle esposizioni a campi elettromagnetici ispirate al principio di precauzione [61].

Ricevuto il 22 gennaio 2001.

Accettato il 15 marzo 2001.

BIBLIOGRAFIA

1. Lacy-Hulbert A, Metcalfe JC, Heskett R. Biological responses to electromagnetic fields. *FASEB J* 1998;12:395-420.
2. Boorman GA, Rafferty CN, Ward JM, Sills RC. Leukemia and lymphoma incidence in rodents exposed to low-frequency magnetic fields. *Radiat Res* 2000;153(5 Pt 2):627-36.
3. Boorman GA, McCormick DL, Ward JM, Haseman JK, Sills RC. Magnetic fields and mammary cancer in rodents: a critical review and evaluation of the published literature. *Radiat Res* 2000; 153(5 Pt 2):617-26.
4. Boorman GA, Owen RD, Lotz WG, Galvin MJ Jr. Evaluation of *in vitro* effects of 50 and 60 Hz magnetic fields in regional EMF Exposure facilities. *Radiat Res* 2000;153(5 Pt 2):648-57.
5. Wertheimer N, Leeper E. Electrical wiring configurations and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 1979;109:273-84.
6. Fulton JP, Cobb S, Preble L, Leone L, Forman E. Electrical wiring configurations and childhood leukemia in Rhode Island. *Am J Epidemiol* 1980;111:292-6.
7. McDowall ME. Mortality of persons resident in the vicinity of electricity transmission facilities. *Br J Cancer* 1986;53:271-9.
8. Tomenius L. 50-Hz electromagnetic environment and the incidence of childhood tumors in Stockholm County. *Bioelectromagnetics* 1986;7:191-207.

9. Savitz DA, Wachtel H, Barnes FA, John EM, Tvrdik JG. Case-control study of childhood cancer and exposure to 60-Hz magnetic fields. *Am J Epidemiol* 1988;128:21-38.
10. Coleman MP, Bell CMJ, Taylor H-L, Primic-Zakelj M. Leukaemia and residence near electricity transmission equipment: a case-control study. *Br J Cancer* 1989;60:793-8.
11. Lin, RS, Lu, PY. *An epidemiologic study of childhood cancer in relation to residential exposure to electromagnetic fields*. Proceedings of DOE-EPRI Contractor's Review Meeting. Portland, Oregon (USA), November 1989.
12. Myers A, Clayden AD, Cartwright RA, Cartwright SC. Childhood cancer and overhead powerlines: a case-control study. *Br J Cancer* 1990;62:1008-14.
13. Savitz DA, John EM, Kleckner RC. Magnetic field exposure from electric appliances and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 1990;131:763-73.
14. London SJ, Thomas DC, Bowman JD, Sobel E, Cheng T-C, Peters JM. Exposure to residential electric and magnetic fields and risk of childhood leukemia. *Am J Epidemiol* 1991;134:923-37.
15. Lowenthal R, Panton J, Baikie M, Lickiss J. Exposure to high tension power lines and childhood leukemia: a pilot study [letter]. *Med J Aust* 1991;155:347.
16. Fajardo-Gutierrez A, Garduno-Espinosa J, Yamamoto-Kimura L, Hernandez-Hernandez, DM, Gomez-Delgado A, Mejia-Arangure M, Cartagena-Sandoval A, Martinez-Garcia MC. Residence close to high-tension electric power lines and its association with leukemia in children. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993;50:32-7.
17. Feychting M, Ahlbom A. Magnetic fields and cancer in children residing near Swedish high-voltage power lines. *Am J Epidemiol* 1993; 138:467-81.
18. Olsen JH, Nielsen A, Schulgen G. Residence near high voltage facilities and risk of cancer in children. *Br Med J* 1993; 307:891-5.
19. Petridou E, Kassimos D, Kalmanti M, Kosmidis H, Haidas S, Flytzani V, Tong D, Trichopoulos D. Age of exposure to infections and risk of childhood leukemia. *Br Med J* 1993;307:774.
20. Schreiber GH, Swaen GMH, Meijers JMM, Slangen JJM, Sturmans F. Cancer mortality and residence near electricity transmission equipment: a retrospective cohort study. *Int J Epidemiol* 1993;22:9-15.
21. Verkasalo PK, Pukkala E, Hongisto M, Valjus JE, Järvinen PJ, Heikkälä KV, Koskenvuo M. Risk of cancer in Finnish children living close to power lines. *Br Med J* 1993;307:895-9.
22. Bunin GR, Buckley JD, Boesel CP, Rorke LB, Meadows AT. Risk factors for astrocytic glioma and primitive neuroectodermal tumor of the brain in young children: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:197-204.
23. Bowman JD, Thomas DC, London SJ, Peters JM. Hypothesis: the risk of childhood leukemia is related to combinations of power-frequency and static magnetic fields. *Bioelectromagnetics* 1995; 16:48-59.
24. Wertheimer N, Savitz DA, Leeper E. Childhood cancer in relation to indicators of magnetic fields from ground current sources. *Bioelectromagnetics* 1995;16:86-96.
25. Coghill RW, Steward J, Philips A. Extra low frequency electric and magnetic fields in the bedplace of children diagnosed with leukemia: a case-control study. *Eur J Cancer Prev* 1996; 5:153-8.
26. Gurney JG, Mueller BA, Davis S, Schwartz SM, Stevens RG, Kopecky KJ. Childhood brain tumors occurrence in relation to residential power line configurations, electric heating sources, and electric appliance use. *Am J Epidemiol* 1996;143(2):120-8.
27. Preston-Martin S, Navidi W, Thomas D, Lee P-J, Bowman J, Pogoda J. Los Angeles study of residential magnetic fields and childhood brain tumors. *Am J Epidemiol* 1996;143(2):105-19.
28. Preston-Martin S, Gurney JG, Pogoda JM, Holly EA, Mueller BA. Brain tumor risk in children in relation to use of electric blankets and water bed heaters. Results from the United States West Coast Childhood Brain Tumor Study. *Am J Epidemiol* 1996;143(11):1116-22.
29. Linet MS, Hatch EE, Kleinerman RA, Robison LL, Kaune WT, Friedman DR, Severson RK, Haines CM, Hartsock CT, Niwa S, Wacholder S, Tarone RE. Residential exposure to magnetic fields and acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 1997; 337:1-7.
30. Michaelis J, Schüz J, Meinert R, Menger M, Grigat J-P, Kaatsch P, Kaletsch U, Miesner A, Stamm A, Brinkmann K, Kärner H. Childhood leukemia and electromagnetic fields: results of a population-based case-control study in Germany. *Cancer Causes and Control* 1997;8:167-74.
31. Tynes T, Haldorsen T. Magnetic fields and cancer in children residing near Norwegian high voltage power lines. *Am J Epidemiol* 1997;145:219-26.
32. Dockerty JD, Elwood JM, Skegg DCG, Herbison GP. Electromagnetic field exposure and childhood cancer in New Zealand. *Cancer Causes and Control* 1998; 9:299-309.
33. Hatch EE, Linet MS, Kleinerman RA, Tarone RE, Severson RK, Hartsock CT, Haines C, Kaune WT, Friedman D, Robison LL, Wacholder S. Association between childhood acute lymphoblastic leukemia and use of electrical appliances during pregnancy and childhood. *Epidemiology* 1998;9:234-45.
34. Li C-Y, Lee W-C, Lin RS. Risk of leukemia in children living near high-voltage transmission lines. *J Occup Environ Med* 1998; 40(2):144-7.
35. Michaelis J, Schüz J, Meinert R, Zemann E, Grigat J-P, Kaatsch P, Kaletsch U, Miesner A, Brinkmann K, Kalkner W, Kärner H. Combined risk estimates for two German population-based case-control studies on residential magnetic fields and childhood acute leukemia. *Epidemiology* 1998;9:92-4.
36. Dockerty JD, Elwood JM, Skegg DCG, Herbison GP. Electromagnetic field exposure and childhood leukaemia in New Zealand. *Lancet* 1999; 354(9194):1967-8.
37. Green LM, Miller AB, Agnew DA, Greenberg ML, Li J, Villeneuve PJ, Tibshirani R. Childhood leukemia and personal monitoring of residential exposures to electric and magnetic fields in Ontario, Canada. *Cancer Causes and Control* 1999;10:233-43.
38. Green LM, Miller AB, Villeneuve PJ, Agnew DA, Greenberg ML, Li J, Donnelly KE. A case-control study of childhood leukemia in southern Ontario, Canada, and exposure to magnetic fields in residences. *Int J Cancer* 1999;82:161-70.

39. McBride ML, Gallagher RP, Thériault G, Armstrong BG, Tamaro S, Spinelli JJ, Deadman JE, Fincham S, Robson D, Choi W. Power-frequency electric and magnetic fields and risk of childhood leukemia in Canada. *Am J Epidemiol* 1999; 149(9):831-42.
40. Sorahan T, Hamilton L, Gardiner K, Hodgson JT, Harrington JM. Maternal occupational exposure to electromagnetic fields before, during, and after pregnancy in relation to risks of childhood cancer: findings from the Oxford survey of childhood cancer, 1953-1981 deaths. *Am J Ind Med* 1999;35:348-57.
41. UK Childhood Cancer Study Investigators. Exposure to power-frequency magnetic fields and the risk of childhood cancer. *Lancet* 1999;354(9194):1925-31.
42. Bianchi N, Crosignani P, Rovelli A, Tittarelli A, Canelli CA, Rossitto F, Vanelli U, Porro E, Berrino F. Overhead electricity power lines and childhood leukemia: a registry-based, case-control study. *Tumori* 2000;86:195-8.
43. Hatch EE, Kleinerman RA, Linet MS, Tarone RE, Kaune WT, Auvinen A, Baris D, Robison LL, Wacholder S. Do confounding or selection factors of residential wiring codes and magnetic fields distort findings of electromagnetic fields studies? *Epidemiology* 2000;11:189-98.
44. Kleinerman RA, Kaune WT, Hatch EE, Wacholder S, Linet MS, Robison LL, Niwa S, Tarone RE. Are children living near high-voltage power lines at increased risk of acute lymphoblastic leukemia? *Am J Epidemiol* 2000;151(5):512-5.
45. National Radiological Protection Board (NRPB). *Electromagnetic fields and the risk of cancer*. Report of an advisory group on non-ionising radiation. Chilton, UK: NRPB; 1992. (Documents of the NRPB, Vol. 3, no 1).
46. European Commission. *Non-ionizing radiation source, exposure and health effects*. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 1996.
47. National Research Council (NRC). *Possible health effects of exposure to residential electric and magnetic fields*. Washington, DC, USA: National Academy Press, 1997.
48. International Commission on Non-ionizing Radiation Protection (ICNIRP). Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic, and electromagnetic fields (up to 300 GHz). *Health Physics* 1998;74:494-509.
49. Portier CJ, Wolfe MS (Ed.). *Assessment of health effects from exposure to power-line frequency electric and magnetic fields*. NIEHS Working Group Report. Research Triangle Park, NC (USA): NIEHS, NIH Publication no. 98-3981, 1998.
50. Repacholi MH, Greenebaum B. Interaction of static and extremely low frequency electric and magnetic fields with living systems: health effects and research needs. *Bioelectromagnetics* 1999; 20:133-60.
51. Advisory Group on Non-ionising Radiation (Chairman Sir Richard Doll). *ELF electromagnetic fields and the risk of cancer*. Chilton, UK: NRPB; 2001. (Document of the NRPB, Vol. 12, no. 1).
52. Lagorio S, Comba P, Iavarone I, Zapponi GA. *Tumori e malattie neurodegenerative in relazione all'esposizione a campi elettrici e magnetici a 50/60 Hz: rassegna degli studi epidemiologici*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 1998. (Rapporti ISTISAN 98/31).
53. Loomis D, Lagorio S, Salvan A, Comba P. Update of evidence on the association of childhood leukemia and 50/60 Hz magnetic field exposure. *J Exp Anal Environ Epidemiol* 1999;2:99-105.
54. Ahlbom A, Day N, Feychting M, Roman E, Skinner J, Dockerty J, Linet M, McBride M, Michaelis J, Olsen JH, Tynes T, Verkasalo PK. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer* 2000; 83:692-8.
55. Greenland S, Sheppard AR, Kaune WT, Poole C, Kelsh MA. A pooled analysis of magnetic fields, wire codes, and childhood leukemia. *Epidemiology* 2000;11:624-34.
56. Loomis DP, Savitz DA. Effect of incomplete exposure assessment on epidemiologic dose-response analyses. *Scand J Work Environ Health* 1994;20:200-5.
57. Jewell NP. Small-sample bias of point estimators of the odds ratio from matched sets. *Biometrics* 1984;40:421-35.
58. Greenland S. Small-sample bias and corrections for conditional maximum-likelihood estimators. *Biostatistics* 2000;1:113-22.
59. Greenland S, Schwartzbaum J, Finkle WD. Problems due to small samples and sparse data in conditional logistic regression analysis. *Am J Epidemiol* 2000;151:531-9.
60. National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS). *NIEHS Report on health effects from exposure to power-line frequency electric and magnetic fields*. Prepared in response to the 1992 Energy Policy Act (PL 102-486, Section 2118). Research Triangle Park, NC (USA); 1999. (NIEHS, NIH Publication no. 99-4493).
61. World Health Organization. *Electromagnetic fields and public health: cautionary policies*. Geneva: WHO, March 2000, www.who.int/peh-emf/publications/facts-press/EMF-Precautio.htm.