

La radiazione del cellulare è sicuramente cancerogena

Traduzione di Laura Cingolani per l'Associazione Malattie da Intossicazione Cronica e Ambientale (A.M.I.C.A.)
www.infoamica.it

Commento degli scienziati svedesi allo studio del National Toxicology Program del servizio di Salute Pubblica dell'Istituto Nazionale della Salute del Dipartimento di Servizi alla Salute e alla Persona degli Stati Uniti riguardo a:

- Rapporto tecnico del Programma Nazionale di Tossicologia (NTP) e sulla carcinogenesi nei ratti HsD:Sprague Dawley SD esposti in tutto l'organismo alle radiazioni da radiofrequenza con frequenza (900 MHz) e modulazioni (GSM and CDMA) usate dai telefoni cellulari.
- Rapporto tecnico del Programma Nazionale di Tossicologia (NTP) sugli studi tossicologici e di carcinogenesi nei topi B6C3F1/N esposti per l'intero organismo a radiazioni da radiofrequenza ad una frequenza (1,900 MHz) e con modulazione (GSM e CDMA) usata dai telefoni cellulari.

Abbiamo letto queste due relazioni con interesse perché mostrano un'aumentata incidenza di schwannoma maligno al cuore e di glioma cerebrale nei ratti maschi esposti per due anni alle radiazioni dei telefoni cellulari, sia con modulazione GSM che CDMA. Questi studi evidenziano anche un aumento dell'incidenza di alcuni altri tipi di tumori e malattie. Approfondiamo qui di seguito alcune delle scoperte più importanti.

I risultati del rapporto sullo schwannoma e sul glioma sono di particolare interesse in quanto corroborano le scoperte sull'epidemiologia umana. Vale la pena sottolineare, infatti, che simili tumori sono stati rilevati sia negli studi del Programma Nazionale di Tossicologia (NTP) che negli studi epidemiologici sugli utenti di telefoni senza fili, telefoni mobili o cordless (DECT). Negli umani lo schwannoma maligno al cuore è un tumore di tipo simile allo schwannoma vestibolare, chiamato anche neuroma acustico, anche se il neuroma acustico è solitamente benigno e può raramente degenerare in una trasformazione maligna.

Di seguito diamo una valutazione aggiornata sulle evidenze scientifiche riguardo all'aumento di rischio di glioma e schwannoma vestibolare (neuroma acustico) associato all'uso di telefoni senza fili. A nostro avviso anche certi aspetti dell'epidemiologia umana su questo argomento avrebbero bisogno di essere ulteriormente chiariti ed elaborati nel rapporto NTP.

Il nostro gruppo di studio ha pubblicato sin dalla fine degli anni Novanta studi di casi-controllo riguardo all'uso dei telefoni wireless e i rischi di insorgenza di tumore al cervello (Hardell et al 1999). Per quanto riguarda i tumori al cervello, è stato rilevato un rischio aumentato nell'uso ipsilaterale di telefoni cellulari, cioè quando il cellulare veniva usato sempre allo stesso lato del cervello. Un incremento statisticamente significativo del rischio venne pubblicato per i tumori maligni al cervello (Hardell et al 2002) e per lo schwannoma vestibolare (Hardell et al 2003). Ulteriori evidenze scientifiche sono state recentemente discusse da Carlberg e Hardell (2017).

Premessa

Il cervello è il maggiore organo soggetto all'esposizione a radiazioni da radiofrequenza durante l'uso di telefoni portatili wireless; sia per quanto riguarda il telefono mobile che quello senza fili (Cardis et al 2008, Gandhi et al 2012). L'aumento del rischio di tumore al cervello è stato argomento di discussione per lungo tempo. Nel maggio 2011 le radiazioni da radiofrequenza nel range 30 kHz–300 GHz sono state classificate nel Gruppo 2B, ovvero come un 'Possibile cancerogeno per l'Uomo', dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca del Cancro (IARC) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) (Baan et al 2011, IARC 2013). Questa classificazione si basava sull'incremento del rischio di glioma e neuroma acustico rilevato negli studi epidemiologici effettuati sugli umani.

La classificazione come cancerogeno della IARC comprende tutte le fonti di radiazione di radiofrequenza. L'esposizione a ripetitori della telefonia mobile, il Wi-Fi, gli smartphones, i computer portatili e tablet può avvenire per lunghi periodi, a volte senza interruzioni, a casa, nel luogo di lavoro, a scuola e nell'ambiente. Per i bambini questo rischio può essere accentuato a causa di un effetto cumulativo dell'uso prolungato nella vita quotidiana (Hedendahl et al 2015).

Le linee guida di esposizione adottate da molte agenzie (di salute pubblica) sono state stabilite nel 1998 dall'ICNIRP (Commissione di Protezione dalle Radiazioni Non Ionizzanti) che si basavano solo su comprovati effetti termici (riscaldanti) delle radiazioni da radiofrequenza, trascurando gli effetti biologici non termici (ICNIRP 1988). Le linee guida dell'ICNIRP vennero aggiornate nel 2009, ma ancora non coprono gli effetti cancerogeni e gli altri effetti biologici a lungo termine e non termici (ICNIRP 2009), vedi anche Hardell (2017).

L'ICNIRP fornisce delle linee guida da 2 a 10 W/m² per radiazioni da radiofrequenza, a seconda della frequenza. Queste si basano esclusivamente sull'effetto termico immediato e a breve termine (ICNIRP 2009). L'ICNIRP è un'organizzazione non governativa privata con sede in Germania. Vengono ammessi nuovi membri esperti solo se eletti dai membri attuali dell'organizzazione. Molti dei membri dell'ICNIRP hanno legami con industrie che dipendono dalle linee guida dell'ICNIRP. Le linee guida sono di capitale importanza strategica ed economica per l'industria militare, delle telecomunicazioni e per l'industria energetica.

In contrasto con l'ICNIRP, il rapporto BioInitiative del 2007, aggiornato nel 2012, si basa anche sugli effetti non termici delle radiazioni da radiofrequenza sulla salute (Gruppo di Lavoro BioInitiative 2007, 2012). Lo standard scientifico per i possibili rischi per la salute è stato definito da 30 a 60 µW/m². Nel 2012 il Gruppo di Lavoro di Bioiniziative ha proposto come obiettivo un livello di 3-6 µW/m², utilizzando un coefficiente di sicurezza di 10. Utilizzare le linee guida significativamente più alte dell'ICNIRP legittima il lancio di tecnologie digitali senza fili, senza considerare così gli effetti non termici delle radiazioni da radiofrequenza.

Da quando c'è stata la classificazione della IARC nel 2011 sono stati pubblicati nuovi studi che supportano il nesso causale tra le radiazioni da radiofrequenza e i tumori al cervello e alla testa. Per questo, è imprescindibile che i resoconti del Programma Nazionale di Tossicologia comprenda presentazione aggiornata delle attuali evidenze di rischio di cancro associato all'uso di telefoni wireless.

La ricerca danese di coorte sugli utenti dei cellulari (Johansen et al 2001, Schüz et al 2006) non è qui inclusa a causa dei gravi difetti metodologici del suo progetto di studio (vedi Söderqvist et al 2012). Lo studio di Benson et al (2013) è di valore limitato visto che non era incluso l'uso di telefono cordless, mentre l'uso del telefono mobile era valutato solo come riferimento e non veniva data alcuna informazione sulla lateralità del tumore, inclusa l'ipsilateralità, rispetto alla controlateralità. Nonostante i molti difetti venne riportato un aumento di rischio per il neuroma acustico. Lo studio non verrà discusso ulteriormente qui di seguito.

Vengono qui discussi i primi studi epidemiologici sui tipi specifici di tumore. Quindi vengono presentate le conclusioni dello studio del NTP e infine viene proposta una valutazione sulle evidenze combinate di studi su umani e su animali.

Glioma

Studi sull'uomo

Il glioma è il più comune dei tumori maligni e rappresenta circa il 60% di tutti i tumori del sistema nervoso centrale (SNC). La maggior parte di questi sono tumori astrocitari divisi in leggeri (grado I-II secondo l'OMS) e pesanti (grado III-IV secondo l'OMS). Il tipo di glioma più comune è il glioblastoma multiforme (grado IV secondo l'OMS) con un picco di incidenza nel gruppo di età 45-75 anni e con una sopravvivenza media di meno di un anno (Ohgaki, Kleihues 2005). Negli anni recenti non c'è stato alcun incremento sostanziale della sopravvivenza per questo tumore. Tre gruppi di ricerca hanno fornito studi casi-controllo sul glioma: Interphone (Interphone 2010), Coureau et al (2014) e il gruppo Hardell in Svezia (Hardell, Carlberg 2009, 2015a; Hardell et al 2006, 2011a, 2011b).

Sono stati utilizzati modelli di effetti casuali per la meta-analisi degli studi pubblicati,

basati sul test di eterogeneità nei gruppi generici (“all mobile”), vedi anche <http://www.bioinitiative.org/>. Si noti che solo il nostro gruppo ha valutato anche l’uso del telefono domestico senza fili. Pertanto la categoria di riferimento nel nostro studio includeva casi e controlli che non avevano fatto alcun uso del telefono senza fili, diversamente dagli altri studi che hanno investigato solo l’uso del telefono mobile. Includere il telefono domestico cordless nel gruppo “non esposto” distorcerebbe il rischio stimato nei confronti dell’unità (Hardell et al 2011a).

Nella Tavola 1 vengono riportati i risultati sull’uso cumulativo più alto in ore del cellulare. Tutti gli studi riportano aumenti significativi del rischio di glioma e la meta-analisi forniscono gli odds ratio (OR) = 1.90, 95 % con intervallo di confidenza (CI) = 1.31-2.76. Per l’uso ipsilaterale del telefono mobile il rischio cresce ulteriormente con un OR = 2.54, 95 % con un intervallo di confidenza CI = 1.83-3.52 nella meta-analisi basata su 247 casi di esposizione e 202 controlli esposti. Ulteriori prove di un rischio aumentato di glioma associato all’uso del telefono mobile è stato ottenuto nell’analisi addizionale delle parti dello studio Interphone (Cardis et al 2011, Grell et al 2016, Momoli et al 2017).

Tavola 1. Numeri di casi esposti (Ca) e controlli (Co) e odds ratio (OR) con 95 % di intervallo di confidenza (CI) per glioma negli studi casi-controlli nelle categorie più alte di uso cumulativo in ore per l’utilizzo di telefono mobile.

	Tutti			Ipsilaterali		
	Ca/Co	OR	95 % CI	Ca/Co	OR	95 % CI
Interphone 2010						
Usocumulativo $\geq 1,640$ h	210/154	1.40	1.03 – 1.89	100/62	1.96	1.22 – 3.16
Coureau et al 2014						
Usocumulativo ≥ 896 h	24/22	2.89	1.41 – 5.93	9/7	2.11	0.73 – 6.08
Hardell, Carlberg 2015						
Usocumulativo $\geq 1,640$ h	211/301	2.13	1.61 – 2.82	138/133	3.11	2.18 – 4.44
Meta-analisi						
Usocumulativo $\geq 1,640$ h*	445/477	1.90	1.31 – 2.76	247/202	2.54	1.83 – 3.52

* ≥ 896 h utilizzate per Coureau et al.

Nei nostri studi abbiamo analizzato la sopravvivenza dei pazienti e abbiamo trovato una sopravvivenza più breve nei pazienti con glioblastoma multiforme associato all’uso di telefoni senza filo rispetto ai pazienti che non ne facevano uso (Carlberg, Hardell 2014). È interessante notare come alcune mutazioni del gene p53 coinvolte nella progressione della malattia sono state riportate nel glioblastoma multiforme nei pazienti che hanno fatto uso di cellulare per più di 3 ore al giorno. La mutazione era statisticamente significativa correlata con i più brevi tempi di sopravvivenza nel complesso (Akhavan-Sigari et al 2014).

Lo studio del Programma Nazionale di Tossicologia (NTP)

Nessuna aumentata incidenza di glioma è riportata nello studio sui topi (NTP TR 596).

Nei ratti maschi (NTP TR 595) il glioma maligno e l’iperplasia delle cellule gliali si è verificata in tutti i gruppi esposti per 2 anni alle radiazioni da radiofrequenza del telefono cellulare modulate in GSM. Non è stata osservata alcuna lesione nei controlli. Nei ratti femmina l’iperplasia delle cellule gliali si è verificata in un ratto (3 W/kg) ma nessuno nei controlli. Un glioma maligno è occorso in un ratto nel gruppo esposto a 6 W/kg ma in nessuno dei controlli. Questi risultati non erano statisticamente significativi.

Nei ratti maschi esposti per 2 anni alle radiazioni da radiofrequenza del telefono cellulare modulate in CDMA c’è stata un’aumentata incidenza di glioma maligno con un andamento statistico significativo, $p = 0.044$. Nelle femmine 3 glioma maligni sono avvenuti nel gruppo 1.5 W/kg, ma nessuno nell’altro gruppo esposto o nei controlli. L’iperplasia delle cellule gliali è stata osservata nella maggior parte dei gruppi esposti, anche se non statisticamente significativa.

Valutazione

C'è un'evidenza chiara, basata sugli studi epidemiologici e sullo studio sugli animali del NTP, che le radiazioni da radiofrequenza causano il glioma negli esseri umani.

Meningioma

Studi sull'Uomo

Il meningioma è un tumore incapsulato, ben demarcato e raramente maligno. È il più comune tumore benigno del cervello che è responsabile di circa il 30% dei neoplasmi intracranici. Si sviluppa dalle membrane pia e aracnoide che coprono il sistema nervoso centrale. Ha una crescita lenta e dà sintomi neurologici da compressione delle strutture adiacenti. I sintomi più comuni sono mal di testa e attacchi epilettici. L'incidenza è di circa due volte più alta nelle donne che negli uomini e il meningioma si sviluppa soprattutto tra le persone di mezza età e le più anziane (Cea-Soriano et al 2012). Lo stesso gruppo di ricerca di quello per il glioma includeva anche il meningioma nei loro studi casi-controlli con una pubblicazione separata sul meningioma di Carlberg, Hardell (2015). I risultati delle meta-analisi per l'esposizione cumulativa nelle categorie di esposizione più elevate sono riportate nella Tavola 2. Un aumento significativo del rischio è dato dall'uso del telefono isilaterale con OR = 1.49, 95 % CI = 1.08-2.06.

Tavola 2. Numero di casi esposti (Ca) e controlli (Co) e odds ratio (OR) con 95 % di intervallo di confidenza (CI) per il meningioma negli studi casi-controlli nella categoria con uso cumulative più elevato in ore per l'utilizzo di telefono mobile.

	Tutti			Ipsilaterali		
	Ca/Co	OR	95 % CI	Ca/Co	OR	95 % CI
Interphone 2010						
Usocumulativo $\geq 1,640$ h	130/107	1.15	0.81 – 1.62	46/35	1.45	0.80 – 2.61
Coureau et al 2014						
Usocumulativo ≥ 896 h	13/9	2.57	1.02 – 6.44	6/4	2.29	0.58 – 8.97
Carlberg et al 2013						
Usocumulativo $\geq 1,640$ h	141/301	1.24	0.93 – 1.66	67/133	1.46	0.98 – 2.17
Meta-analysis						
Usocumulativo $\geq 1,640$ h*	284/417	1.27	0.98 – 1.66	119/172	1.49	1.08 – 2.06

* ≥ 896 h utilizzate per Coureau et al.

Lo studio del Programma Nazionale di Tossicologia (NTP)

Nessun aumento di incidenza è stata riportata nei topi (NTP TR 596).

Nello studio sui ratti (NTP TR 595) si è osservata un'aumentata incidenza di tumore maligno o benigno alle cellule granulari nei maschi esposti per 2 anni alle radiazioni da radiofrequenza dei telefoni cellulari modulate in GSM. Questo non era statisticamente significativo, con p trend = 0.343. Nei ratti femmina i tumori maligno o benigno alle cellule granulari non è stato associato alle radiazioni da radiofrequenza, p trend = 0.594.

Valutazione

Sulla base degli studi epidemiologici umani e degli studi sugli animali del Programma Nazionale di Tossicologia (NTP) c'è una evidenza incerta che le radiazioni da radiofrequenza causino il meningioma negli umani (potrebbe essere correlato all'esposizione).

Tasso/incidenza dei tumori al cervello

Il Registro Svedese dei Tumori non ha mostrato un aumento dell'incidenza di tumori al cervello in uno studio sul periodo 1979-2008 ed è stato usato per liquidare le evidenze epidemiologiche del rischio (Deltour et al 2012). Noi abbiamo precedentemente pubblicato che gli studi descrittivi non possono essere usati per liquidare i risultati dell'epidemiologia analitica con storie di esposizione individuale, così come quelli degli studi casi-controlli. Abbiamo anche

pubblicato alcune carenze nel modo di riportare i tumori al cervello da parte del Registro Svedese dei Tumori (Hardell, Carlberg 2015b). Ora sono stati pubblicati risultati riferiti a periodi di tempo più recenti. Questi articoli discutono anche i risultati degli studi di altri paesi.

Abbiamo fatto riferimento al Registro Nazionale Svedese dei Ricoveri (IPR) e al Registro delle Cause di Decesso (CDR) per studiare l'incidenza di tumori al cervello confrontando i dati con quelli del Registro Svedese dei Tumori per il periodo dal 1998 al 2013, utilizzando l'analisi del modello di regressione Joinpoint (Hardell, Carlberg 2015b). Nel Registro Nazionale Svedese troviamo un joinpoint nel 2007 con un cambio di percentuale annua (APC) $+4.25\%$, $95\% \text{ CI } +1.98, +6.57\%$ nel periodo 2007–2013 per tumori di tipo sconosciuto al cervello o al sistema nervoso centrale. La figura 1 mostra le tendenze temporali nell'IPR dei tumori al cervello di tipo sconosciuto (D43), linea rossa, e le comunicazioni con telefono mobile; il numero di minuti in uscita, in milioni, dei telefoni mobili per anno (linea blu). La figura mostra un aumento dell'incidenza di tumori al cervello con un po' di latenza in relazione all'incremento dell'uso di telefoni mobili.

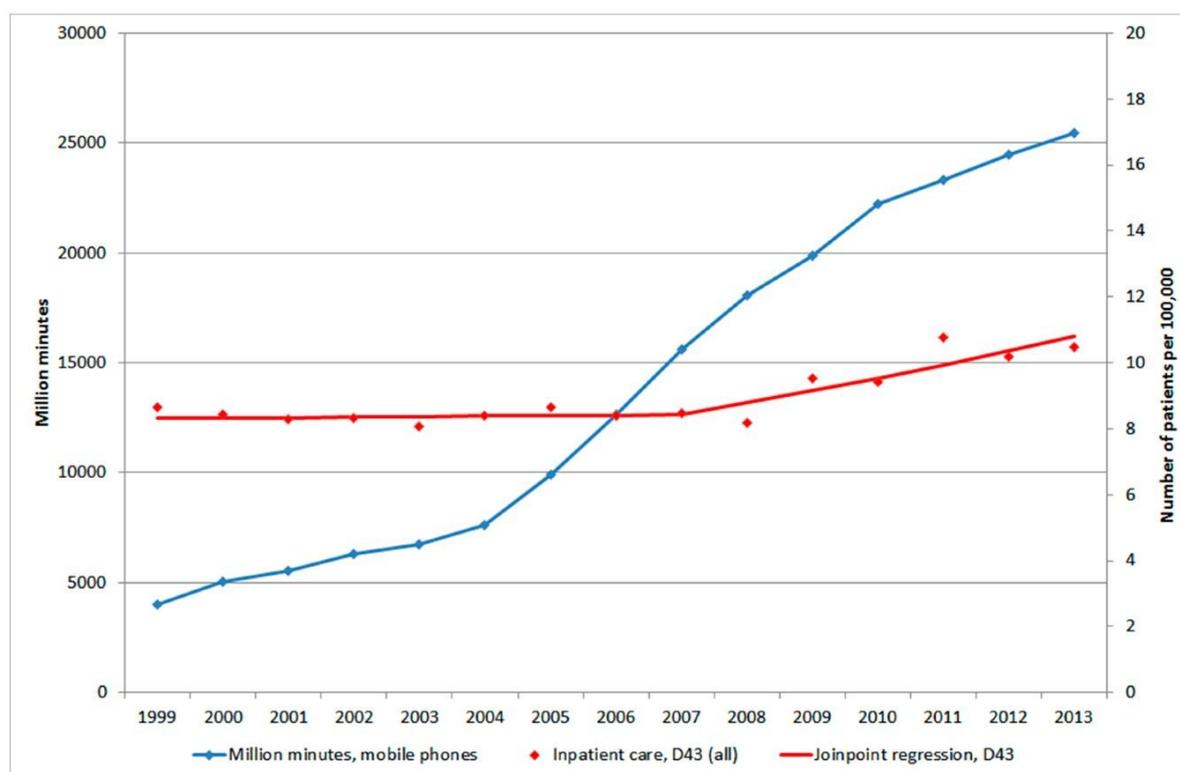


Figura 1. Numero di minuti, in milioni, di traffico telefonico in uscita da telefono mobile nel periodo 1999-2013.

(<http://statistik.pts.se/pts2013/download/Svensk%20Telemarknad%202013.pdf> ; consultato il 1° aprile 2015) e l'analisi di regressione Joinpoint del numero di pazienti su 100.000 abitanti, secondo il Registro Nazionale Svedese dei Ricoveri, per tutte le età nel periodo 1999-2013 con diagnosi D43 = tumore di tipo sconosciuto al cervello o al sistema nervoso centrale (<http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/diagnoserislutenvard>; consultato il 1° aprile 2015).

Nel Registro delle Cause di Tumore la regressione joinpoint ha rilevato un joinpoint nel 2008 con APC nel periodo 2008-2013 $+22.60\%$, $95\% \text{ CI } +9.68, +37.03\%$. Queste diagnosi tumorali erano basate su esami clinici, soprattutto TAC e risonanza magnetica, ma senza istopatologia o citologia. Negli stessi anni non è stato rilevato nel Registro Svedese dei Tumori un aumento statisticamente significativo dell'incidenza. Noi ipotizziamo che un gran numero di tumori al cervello di tipo sconosciuto non sia mai stato riportato nel Registro Svedese dei Tumori. Inoltre, la frequenza delle diagnosi basate su autopsia è diminuita notevolmente a causa di una diminuzione generale delle autopsie in Svezia, aggiungendo così altri potenziali casi

mancanti. Concludiamo che il Registro Svedese dei Tumori non sia affidabile come fonte per quanto riguarda i risultati negli studi epidemiologici sull'uso di telefoni wireless e il rischio di tumori al cervello.

Nella **Figura 2** mostriamo il tasso per 100.000 morti di tumore al cervello di tipo sconosciuto (D43), linea rossa, e il numero di minuti, in milioni, di traffico telefonico in uscita di telefoni cellulari (linea blu) nell'arco di tempo 1999-2013. Noi ipotizziamo che il tasso crescente dei pazienti deceduti per tumore al cervello sia associato all'uso crescente di telefoni mobili.

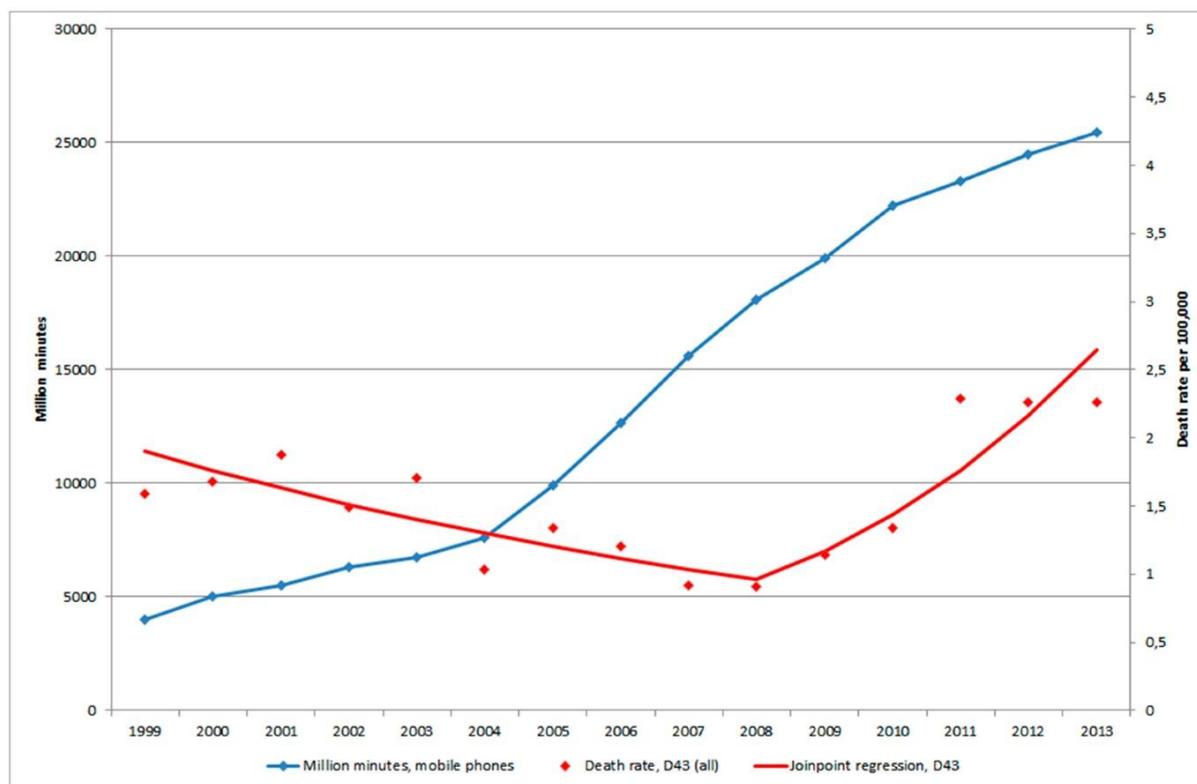


Figura 2. Numero di minuti, in milioni, di traffico telefonico in uscita da telefono mobile nel periodo 1999-2013.

<http://statistik.pts.se/pts2013/download/Svensk%20Telemarknad%202013.pdf>; consultato il 1° aprile 2015) e l'analisi di regressione Joinpoint del tasso di mortalità standardizzato per età su 100.000 abitanti, secondo il Registro Svedese delle Cause di Morte su tutte le fasce di età nel periodo 1999-2013 con diagnosi D43 = tumore di tipo sconosciuto al cervello o SNC (<http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/dodsorsaker>; consultato il 1° aprile 2015).

In un'ulteriore analisi aggiornata abbiamo utilizzato il Registro Nazionale Svedese dei Ricoveri (IPR) per analizzare il tasso di tumore al cervello di tipo sconosciuto (D43) nel periodo 1998-2015 in differenti gruppi di età (Hardell, Carlberg 2017). La Variazione Percentuale Media Annuale (AAPC) su 100.000 è aumentata del +2.06 %, con un intervallo di confidenza (CI) del 95 % +1.27, +2.86 % in entrambi i generi combinati. Nel 2007 è stato rilevato un Joinpoint con APC 1998-2007 di +0.16 %, 95 % CI -0.94, +1.28%, e 2007-2015 di +4.24 %, 95 % CI +2.87, +5.63 %. Il più alto AAPC è stato rilevato nel gruppo di età 20-39 anni.

Nel Registro Svedese dei Tumori il tasso di incidenza standardizzato per età su 100.000 è aumentato per i tumori al cervello, secondo il codice ICD 193.0, nel periodo 1998-2015 con AAPC negli uomini di +0.49 %, 95 % CI +0.05, +0.94 %, e nelle donne di +0.33 %, 95 % CI -0.29, +0.45 % (Hardell, Carlberg 2017). I casi di tumore al cervello di tipo sconosciuto sono carenti di esame morfologico. Nel 1980 le diagnosi di tumore al cervello erano basate su

cistologia/istopatologia nell'83% degli uomini e nell'87% delle donne. Questa frequenza nel 2015 è arrivata al 90% per gli uomini e all'88% nelle donne. Nello stesso periodo di tempo vennero introdotte le tecniche di immagini con TAC e RM e la morfologia non sempre è stata necessaria per la diagnosi. Se tutti i tumori al cervello basati su diagnosi cliniche con TAC e RM fossero state riportate dal Registro dei Tumori la frequenza delle diagnosi basate su cistologia/istologia sarebbe diminuita nel registro. L'incidenza reale sarebbe maggiore. Quindi, l'andamento dell'incidenza basato sul Registro dei Tumori andrebbe usato con cautela. I nostri risultati sostengono che i telefoni mobili e cordless siano un fattore di rischio per i tumori al cervello con un periodo di latenza ragionevole.

La Figura 3 mostra l'analisi di regressione Joinpoint del tasso di incidenza standardizzato per età su 100.000 uomini di età 60-79 anni con astrocitoma di grado III o IV nel Registro del Cancro Svedese nel periodo 1998-2015; la Figura 4 mostra i risultati sulla analoga popolazione femminile.

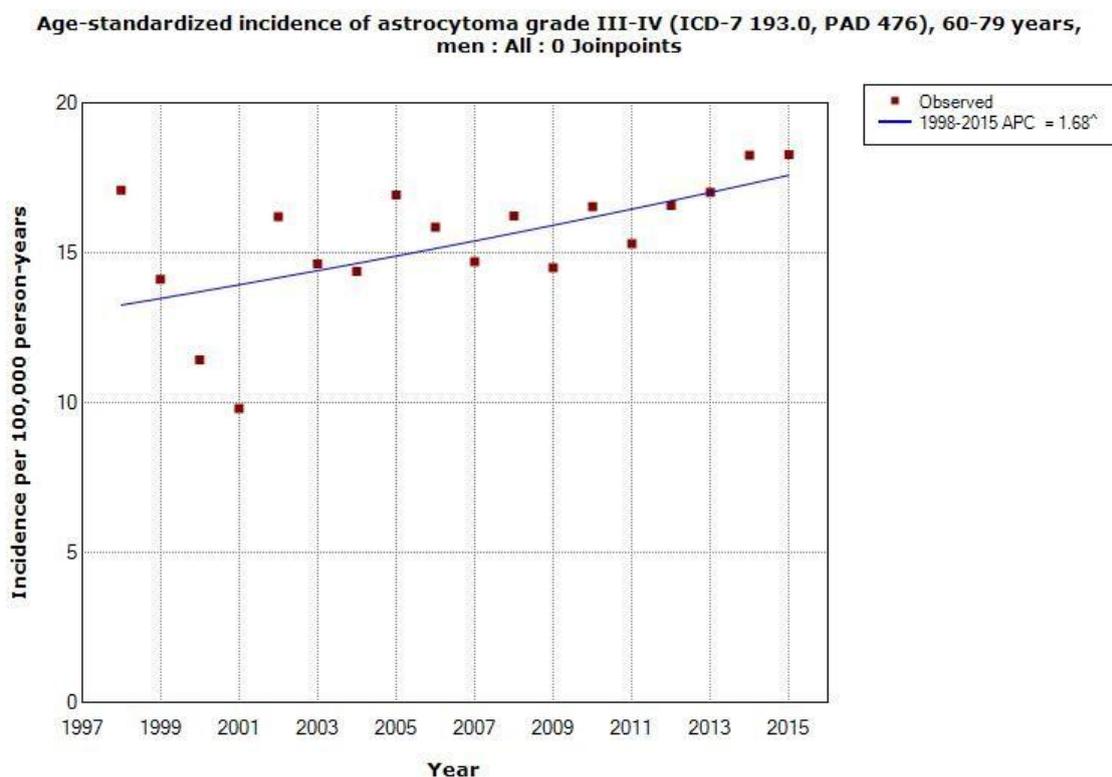


Figura 3. Analisi di regressione Joinpoint del tasso di incidenza standardizzato per età su 100.000 uomini di età 60-79 anni con astrocitoma di grado III o IV nel Registro del Cancro Svedese nel periodo 1998-2015. APC/AAPC +1.68 %, 95 % CI +0.39, +2.99 %.

(<http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/cancer>).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185461.g005>

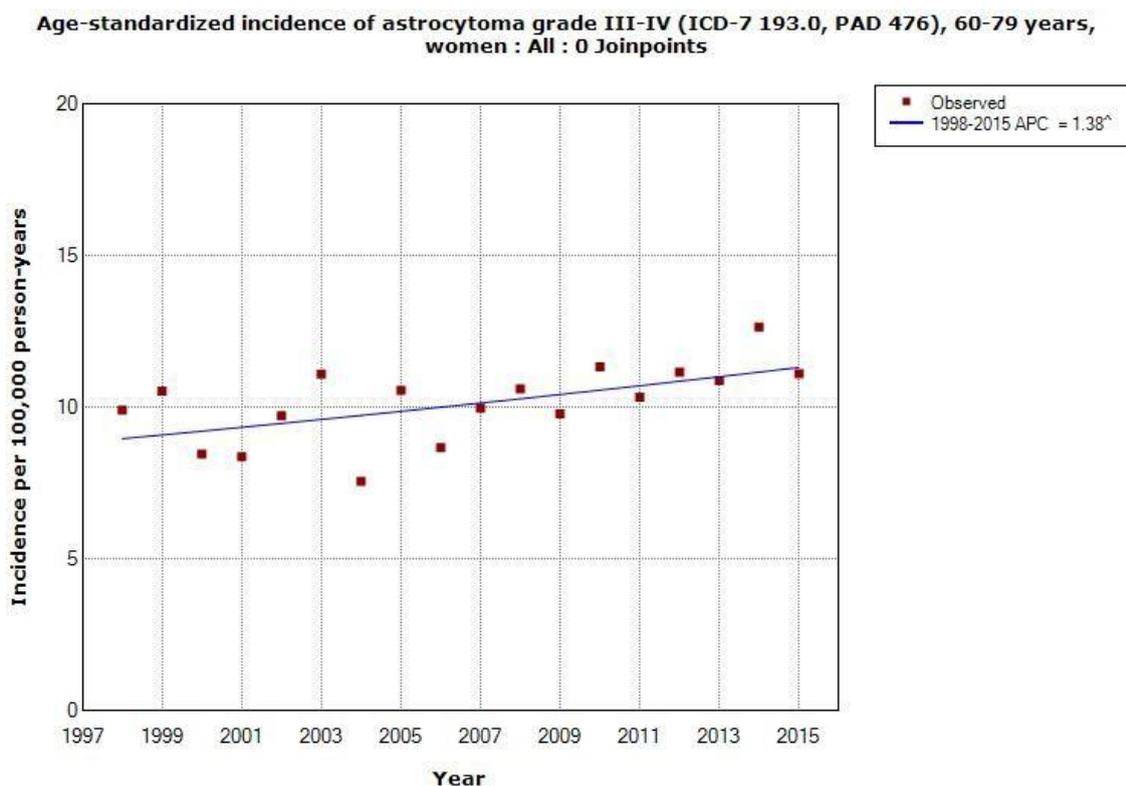


Figura 4. Analisi di regressione Joinpoint del tasso di incidenza standardizzato per età su 100.000 donne di età 60-79 anni con astrocitoma di grado III o IV nel Registro del Cancro Svedese nel periodo 1998-2015. APC/AAPC + 1.38 %, 95 % CI +0.32, +2.45 %. (<http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/cancer>). (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185461.g006>)

Valutazione

In Svezia, paese tra i primi al mondo ad avere usato i telefoni cellulari, è stata riscontrata un'incidenza e un tasso crescente di tumori al cervello. Conseguenze simili sono state trovate in altri paesi. I risultati dimostrano che le radiazioni da radiofrequenza causano tumori al cervello negli esseri umani.

Neuroma acustico (schwannoma vestibolare)

Studi sull'Uomo

Il neuroma acustico, chiamato anche “schwannoma vestibolare”, è un tumore benigno localizzato sull'ottavo nervo craniale dall'orecchio interno al cervello. È spesso incapsulato e cresce in relazione alle porzioni uditive e vestibolari del nervo. Cresce lentamente e a causa di uno spazio anatomico stretto può dare compressione delle strutture vitali del tronco encefalico. I risultati sull'uso dei telefoni mobili in Interphone (2011) e Hardell et al (2013a) sono mostrati nella Tavola 3. Un aumento significativamente statistico del rischio è stato rilevato nell'uso cumulativo ipsilaterale > 1,640 h che evidenzia un OR = 2.71, 95 % CI = 1.72-4.28.

Tavola 3. Numero di casi esposti (Ca) e controlli (Co) e odds ratio (OR) con intervallo di confidenza (CI) del 95% per il neuroma acustico negli studi casi-controlli nelle categorie più alte di uso cumulativo (in ore) del telefono cellulare.

	Tutti			Ipsilaterali		
	Ca/Co	OR	95 % CI	Ca/Co	OR	95 % CI
Interphone 2010						
Usocumulativo ≥1,640 h	77/107	1.32	0.88 – 1.97	47/46	2.33	1.23 – 4.40

Hardell et al 2013						
Usocumulativo $\geq 1,640$ h	27/301	2.40	1.39 – 4.16	19/133	3.18	1.65 – 6.12
Meta-analisi						
Usocumulativo $\geq 1,640$ h	104/408	1.73	0.96 – 3.09	66/179	2.71	1.72 – 4.28

Lo studio di Moon et al (2014) non è stato incluso nella meta-analisi, visto che non erano forniti dati sull'uso cumulative di telefono mobile con numeri di casi e controlli. Una prova a sostegno del rischio aumentato è stata osservata nella parte dello studio di analisi caso per caso (Moon et al 2014), così come riportano anche Sato et al (2011) nella loro analisi caso per caso. Pettersson et al hanno effettuato uno studio casi-controlli sul neuroma acustico in Svezia che non si sovrappone al nostro studio (Pettersson et al 2014). È stato rilevato un rischio aumentato per le categorie più alte nell'uso cumulativo sia di cellulari (> 680 h OR = 1.46, 95 % CI = 0.98-2.17) che di telefoni cordless (>900 hours OR = 1.67, 95 % CI = 1.13-2.49). Nella nostra meta-analisi non abbiamo incluso quegli studi a causa di numerosi difetti scientifici negli stessi: ad esempio l'analisi della lateralità non era stata fatta per il telefono cordless e i numeri dell'analisi della lateralità per il telefono mobile non sono consistenti tra quelli sul testo e quelli sulle tavole e ovviamente non sono corretti, mentre la categoria di riferimento dei soggetti 'non esposti' include soggetti che usano sia telefono mobile che il telefono cordless (Hardell, Carlberg 2014).

La parte danese dello studio Interphone ha riportato una media di volume tumorale di 1.66 cm^3 tra gli utilizzatori regolari del telefono cellulare e di una media di volume di 0.39 cm^3 tra i non utilizzatori ($p = 0.03$) (Christensen et al 2004). Abbiamo analizzato il cambiamento percentuale nel volume tumorale per anno di latenza e per 100 ore di uso cumulativo (Hardell et al 2013). Per tutti i tipi di telefoni senza fili la percentuale di volume tumorale risulta più grande, in modo statisticamente significativo per i telefoni mobili analogici. Moon et al (2014) hanno rilevato una media statistica significativamente maggiore di volume tumorale nei forti utilizzatori ($11.32 \pm 15.43 \text{ cm}^3$) rispetto agli utilizzatori più moderati ($4.88 \pm 5.60 \text{ cm}^3$) sulla base della quantità dell'uso giornaliero del cellulare ($p = 0.026$). Risultati simili sono stati rilevati nelle ore cumulative di uso. Presi insieme, questi risultati supportano la tesi che le radiazioni da radiofrequenza causi il cancro.

Lo studio del Programma Nazionale di Tossicologia (NTP)

Non sono stati rilevati schwannoma maligni nello studio sui topi (NTP TR 596).

Nello studio sui ratti (NTP TR 595) si è visto un aumento dell'incidenza di schwannoma maligno al cuore nei maschi esposti per 2 anni alle radiazioni del telefono cellulare modulate in GSM; con un andamento $p = 0.041$. Il tumore è stato trovato in tutti i maschi esposti, mentre non è stato trovato alcuno schwannoma maligno nel gruppo di controllo.

Valutazione

Sulla base degli studi epidemiologici sull'Uomo e dello studio del Programma Nazionale di Tossicologia (NTP), c'è una chiara evidenza che le radiazioni da radiofrequenza causino lo schwannoma vestibolare (neurinoma acustico) nell'Uomo.

Tumori pituitari

Studi sull'Uomo

In uno studio casi-controlli giapponese non è stato rilevato alcun aumento di rischio statisticamente significativo per quanto riguarda l'uso del telefono cellulare (Takebayashi et al 2008). Un rischio un po' più elevato è stato rilevato nei tempi di chiamata cumulativi più alti (in ore), = 1.33, 95 % CI = 0.58-3.09. I casi avevano età 30-69 anni ed erano stati diagnosticati nel periodo 2000-2004.

In uno studio casi-controlli fatto in Gran Bretagna con pazienti diagnosticati nel periodo 2001-2005 non è stato rilevato complessivamente un aumento del rischio (Schoemaker, Swerdlow 2009). Nel gruppo con più di 10 anni di utilizzo è stato rilevato un rischio un po' più

elevato per quanto riguarda l'utilizzo di telefoni mobili analogici, OR = 1.2, 95% CI = 0.6-2.4, e per l'utilizzo di telefoni mobili digitali con OR = 2.5, 95 % CI = 0.7-9.1.

In uno studio casi-controlli fatto in Cina con casi diagnosticati nel periodo 2006-2010 l'uso del telefono mobile ha evidenziato un rischio aumentato di tumori pituitari, OR = 7.6, 95 % CI = 2.6-21.4 e la durata d'utilizzo dava un OR = 8.5, 95 % CI = 2.8-24.4 (Leng, Zhang 2016). Comunque non sono stati forniti dati ulteriori.

L'incidenza di tumori pituitari è aumentata durante il periodo 2004-2009 negli USA (Gittleman et al 2014). L'incidenza è in aumento in Svezia specialmente dal 2000, vedi Fig. 5. Sembra esserci un calo negli ultimi anni, ma questo potrebbe essere spiegato con uno sfasamento temporale nel riportare i dati al Registro Svedese dei Tumori.

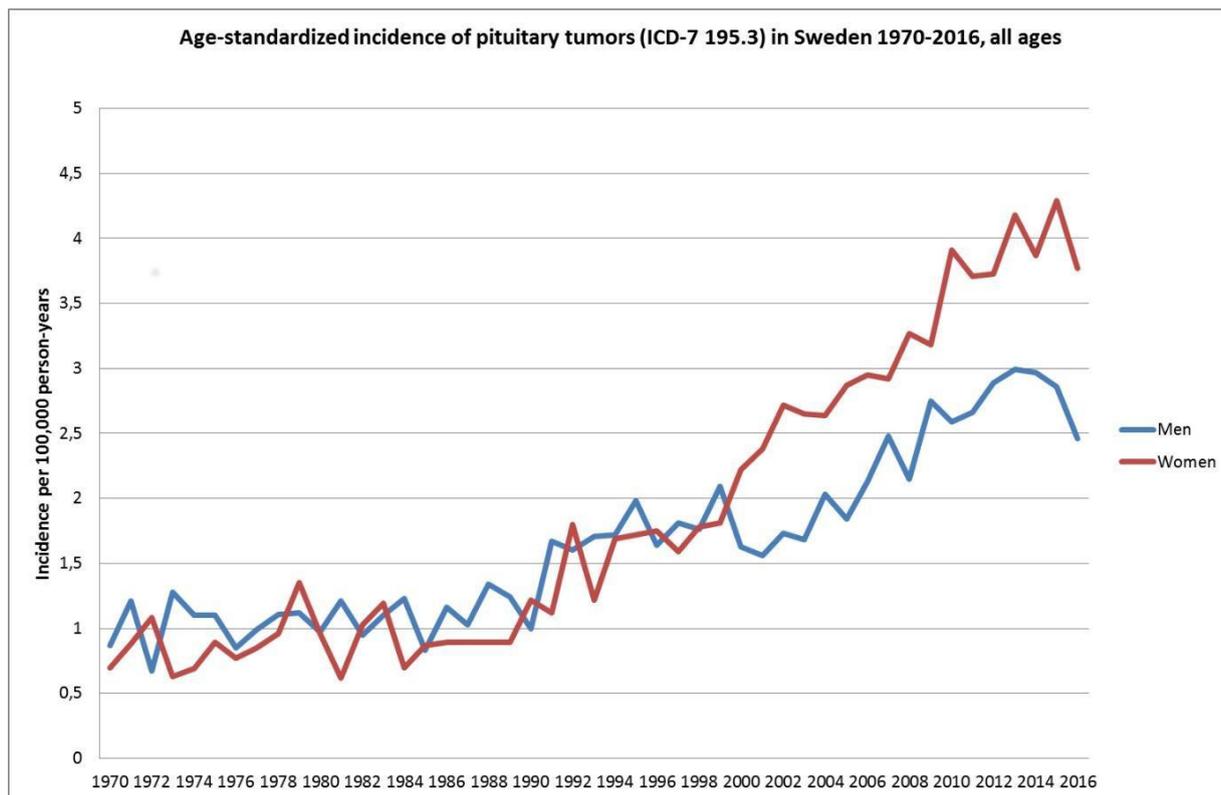


Figura 5. L'incidenza standardizzata per età dei tumori pituitari (ICD-7 195.3) in Svezia nel periodo 1970-2016 per uomini e donne, di tutte le età, secondo il Registro Svedese dei Tumori. (<http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/cancer>).

Lo studio del Programma Nazionale di Tossicologia (NTP)

Nei ratti maschi esposti per 2 anni alle radiazioni da radiofrequenza del cellulare modulate in GSM (*NTP TR 595*) è stato rilevato un aumento dell'incidenza di adenoma pituitario in tutti i gruppi esposti, anche se non statisticamente significativo. Nelle femmine l'incidenza di adenoma nei gruppi 1.5 W/kg e 6 W/kg sono diminuite in modo statisticamente significativo.

Nei ratti maschi esposti per 2 anni alle radiazioni da radiofrequenza modulate in CDMA è stato rilevato un aumento dell'incidenza di adenoma pituitario nel gruppo 1.5 W/kg ($p=0.208$) e 3W/kg ($p=0.030$). Nelle femmine si è visto un calo statistico dell'incidenza di adenoma o di carcinoma nel gruppo 3W/kg ($p=0.030$).

Nei topi maschi (*NTP TR 596*) esposti per 2 anni alle radiazioni da radiofrequenza modulate in CDMA sono occorsi due adenomi e un carcinoma nella parte distale della ghiandola pituitaria. Non è occorso alcun carcinoma o adenoma nei controlli o negli altri due gruppi esposti.

Valutazione

Sulla base degli studi di epidemiologia sull'Uomo e dello studio **del Programma Nazionale di Tossicologia (NTP)**, c'è una evidenza ancora incerta che la radiazione da radiofrequenza causi il tumore pituitario negli umani (può essere collegato all'esposizione).

CANCRO ALLA TIROIDE

Studi sull'Uomo

L'incidenza di cancro alla tiroide sta aumentando in molti paesi, specialmente il tipo papillare che il tipo più sensibile alle radiazioni. Abbiamo utilizzato il Registro Svedese dei Tumori per studiare l'incidenza del cancro alla tiroide nel periodo 1970-2013 utilizzando l'analisi di regressione Joinpoint (Carlberg et al 2016). Nelle donne l'incidenza è aumentata in modo statisticamente significativo durante l'intero periodo di studio: AAPC +1.19 % (95 % CI +0.56, +1.83 %). Sono stati rilevati due joinpoints, 1979 and 2001, con un alto aumento di incidenza durante l'ultimo periodo 2001-2013 con un APC di +5.34 % (95 % CI +3.93, +6.77 %).

Nel gruppo di età 20-39 anni l'analisi di regressione joinpoint dell'incidenza standardizzata per età di cancro alla tiroide nelle donne, di età 20-39 anni, ha visto un aumento di APC con + 10.77 % (95 % CI +5.75, +16.04 %) durante il periodo di tempo 2006-2013, vedi Figura 6.

Age-standardized incidence of thyroid cancer (ICD-194), women, 20-39 years : All : 1 Joinpoint

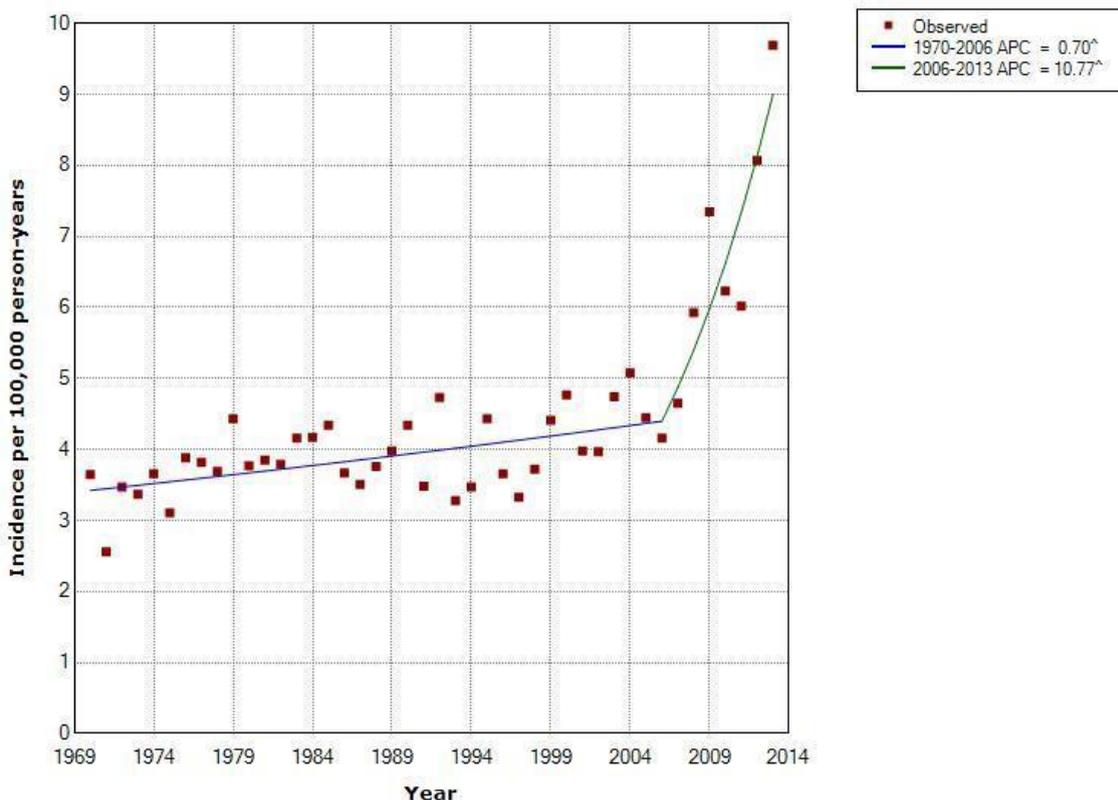


Figura 6. Analisi di regressione Joinpoint dell'incidenza standardizzata per età del cancro alla tiroide nelle donne, di età 20-39 anni, 1970-2013. Incidenza per 100.000 abitanti del codice 194 dell'ICD-7 secondo il Registro Svedese dei Tumori.

(<http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/cancer>)

Le analisi basate sui dati del Registro Svedese dei Tumori hanno dimostrato che la tendenza di aumento in Svezia è stata causata soprattutto dal cancro alla tiroide di tipo papillare. L'incidenza è aumentata in modo statisticamente significativo nelle donne con un AAPC di +4.38 % (95 % CI +2.95, +5.84 %) durante il periodo 1993-2013, vedi Figura 7. Un joinpoint è stato rilevato nel 2006; 1993-2006 APC +1.69 % (95 % CI +0.32, +3.08 %), 2006-2013 APC +9.58 % (95 % CI +5.85, +13.44 %). L'incidenza è aumentata negli uomini nel periodo 1993-2013 con un AAPC di +3.95 % (95 % CI +2.20, +5.73%).

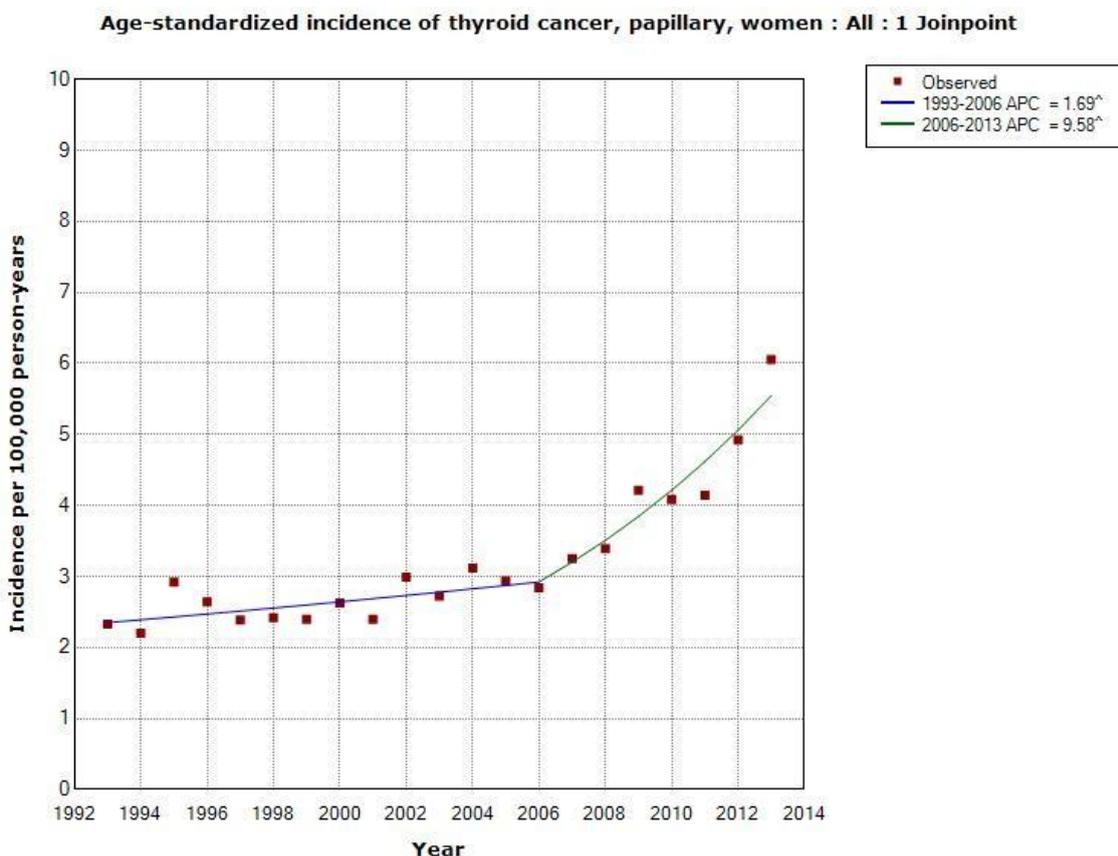


Figura 7. Analisi di regression Joinpoint dell'incidenza standardizzata per età di cancro papillare alla tiroide nelle donne, di tutte le età, nel periodo 1993-2013. Incidenza per 100.000 abitanti del tumore con codice 194 dell'ICD-7; dati ottenuti dal Registro Svedese dei Tumori.

L'AAPC per tutti gli uomini nel periodo 1970-2013 era di +0.77 % (95 % CI -0.03, +1.58 %). Un joinpoint è stato rilevato nel 2005 con un incremento statisticamente rilevante dell'incidenza nel periodo 2005-2013; APC +7.56 % (95 % CI +3.34, +11.96 %). Nello stesso periodo, basandosi sui dati NORDCAN, c'è stato un aumento statisticamente rilevante dell'incidenza di cancro alla tiroide nei paesi nordici nello stesso periodo. Sia nelle donne che negli uomini è stato rilevato un joinpoint nel 2006. L'incidenza è aumentata nel periodo 2006-2016 nelle donne; APC +6.16 % (95 % CI +3.94, +8.42 %) e negli uomini; APC +6.84 % (95 % CI +3.69, +10.08 %), mostrando dunque risultati simili al Registro Svedese dei Tumori.

Noi ipotizziamo che l'intero incremento non può essere attribuito alle procedure di diagnostica migliorate. Nella Figura 8 sono mostrati i dati svedesi in numero di minuti di traffico in uscita da telefono mobile nel periodo 2001-2013 e l'incidenza di cancro alla tiroide negli uomini (linea verde) e nelle donne (linea rossa). Il cancro alla tiroide è in aumento, ovviamente con uno sfasamento di qualche anno rispetto all'aumento del numero delle chiamate in uscita.

L'incremento dell'esposizione a radiazioni ionizzanti, ad esempio ecografi medici CT, e alle radiazioni RF dovrebbe essere ulteriormente studiato come fattore che causa questo problema di salute emergente di cancro alla tiroide.

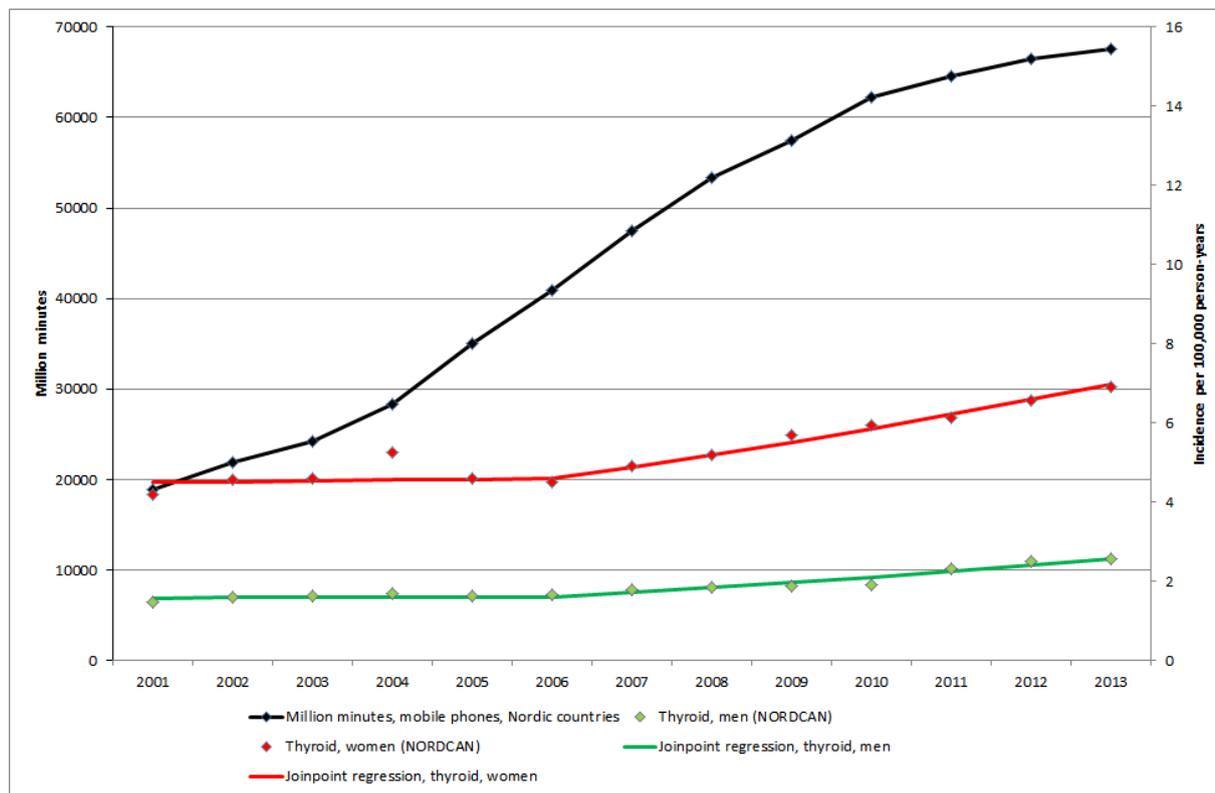


Figura 8. Numero di minuti di traffico in uscita da cellulari e incidenza di cancro alla tiroide nel periodo 2001-2013. Minuti, in milioni, di uso del telefono cellulare nei paesi nordici (<http://statistik.pts.se/PTSnordic/NordicBaltic2014/>) e incidenza su 100.000 persone per anno in tutte le età nel periodo 2001-2013 secondo i dati NORDCAN. (<http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/english/frame.asp>). Analisi di regressione Joinpoint basata sul periodo 1970-2013.

La Figura 9 mostra tre sviluppi nel design delle antenne di telefoni mobile che potrebbero essere di rilevanza nella carcinogenesi tiroidea. I cellulari di seconda generazione (2G) iniziano negli anni '90 con le antenne esterne retrattili o le antenne elicoidali. La banda 2G GSM operava a 800/900 MHz di banda di frequenza, più tardi accompagnata dalla banda 1,800 MHz. Intorno al passaggio di millennio, le antenne esterne hanno cominciato a scomparire, rimpiazzate da nuovi modelli di telefono con antenne interne planari o a microstriscia. La prima antenna interna è stata introdotta nel 1998 e il primo telefono mobile dual-band, con antenna interna, è stato introdotto nel mercato nel 1999 (Garg et al 2001). Le antenne interne erano posizionate nella parte alta del telefono. Con l'emergere degli smartphones a metà e alla fine degli anni Duemila, la localizzazione dell'antenna interna inizia a spostarsi dalla parte alta del telefono a quella bassa. Attualmente, la maggior parte dei modelli di smartphones hanno l'antenna posizionata nella parte bassa del telefono, quindi più vicina alla ghiandola tiroidea (grigio nella figura). Questo avrebbe un maggiore impatto sull'aumento di radiazioni alla ghiandola tiroidea da parte degli smartphones.

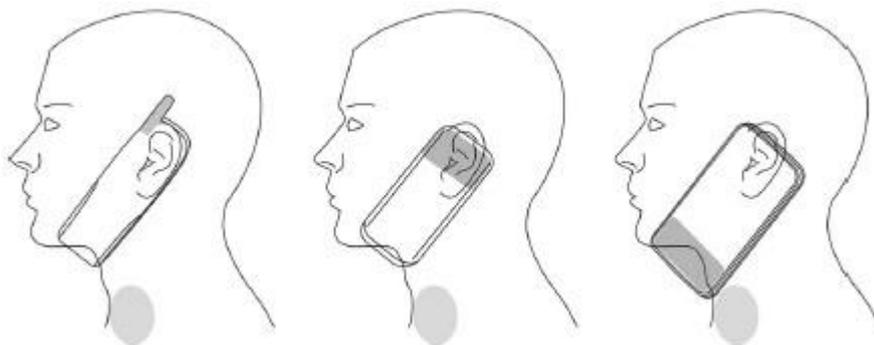


Figura 9. Posizioni dell'antenna del cellulare in relazione alla ghiandola tiroidea-

Alcuni studi di laboratorio sono interessanti: in uno studio sui ratti le radiazioni da radiofrequenza a 2.45 GHz ad una densità di potenza non termica hanno modificato la morfologia della ghiandola tiroidea. I follicoli centrali e periferici presentavano un aumento in dimensione e una diminuzione di spessore dei setti periferici. I follicoli periferici aumentavano in dimensione con un'esposizione ripetuta a 3 W di potenza (Misa-Agustiño et al 2015).

In un altro studio sui ratti, l'esposizione dell'intero corpo a radiazioni da radiofrequenza pulsate modulate a 900 MHz, che erano simili a quelle emesse dal sistema globale per la telefonia mobile GSM, ha causato dei cambiamenti patologici della ghiandola tiroidea. La struttura della ghiandola era alterata e risultavano aumentate le tendenze di apoptosi dipendenti dalle caspasi. (Eşmekaya et al 2010).

Lo studio del Programma Nazionale di Tossicologia (NTP)

Nei topi (*NTP TR 596*) non sono state riportate incidenze aumentate.

Nei topi femmina (*NTP TR 595*) è stato trovato un aumento di incidenza statisticamente significativo di iperplasia C-cell nel gruppo esposto per 2 anni a GSM (rispettivamente 1.5, 3 e 6 W/kg). Nei maschi è stato osservato un aumento di incidenza statisticamente non rilevante nel gruppo di esposizione 1.5 W/kg.

Valutazione

E' ben assodato che l'iperplasia C-cell sia un precursore del cancro tiroideo di familiarità midollare nell'Uomo. L'iperplasia C-cell può essere un precursore per altri tipi di cancro alla tiroide ma il suo ruolo non è ben consolidato. Ci sono alcune evidenze, basate su statistiche di cancro sull'Uomo e sullo studio NTP sugli animali, che il cancro alla tiroide sia causato dalle radiazioni da radiofrequenza nell'Uomo.

Linfoma maligno

Studi sull'Uomo

Esistono pochi studi sul linfoma maligno in relazione all'esposizione alle radiazioni da radiofrequenza. Nel periodo dal 1° dicembre 1999 al 30 aprile 2002, in uno studio casi-controlli vennero inclusi soggetti maschili e femminili di età 18-74 anni residenti in Svezia (Hardell et al 2005). I controlli vennero selezionati dal registro della popolazione nazionale. Venne stimata l'esposizione ad agenti differenti tramite un questionario. In tutto parteciparono 910 casi (91%) e 1016 (92%) controlli. Il linfoma non Hodgkin a cellule B non è stato associato all'uso di cellulari o telefoni domestici senza fili.

Per quanto riguarda il linfoma non Hodgkin a cellule T per periodi di latenza superiori a 5 anni, l'uso di telefoni cellulari analogici produceva un OR = 1.46, 95% CI = 0.58-3.70, per telefoni digitali: OR=1.92, 95% CI=0.77-4.80 e per i telefoni domestici senza fili: OR=2.47; 95 % CI=1.09-5.60. I risultati corrispondenti per certi linfomi a cellule T cutanei o leucemici per i telefoni analogici erano: OR=3.41, 95% CI=0.78-15.0, per i telefoni digitali: OR=6.12, 95% CI=1.26-29.7 e per i telefoni domestici senza fili: OR=5.48, 95% CI=1.26-23.9. I risultati indicano un'associazione tra linfoma non Hodgkin a cellule T e l'uso di telefoni cellulari e cordless, nonostante siano basati su bassi numeri e debbano essere interpretati con cautela. Per quanto riguarda il linfoma non Hodgkin a cellule B non è stata rilevata un'associazione.

Uno studio casi-controlli negli USA ha usato un questionario per valutare l'uso del telefono cellulare in 551 casi di linfoma non Hodgkin e 462 controlli nella popolazione associati in base alla frequenza (Linet et al 2006). Comparati a persone che non hanno mai usato il telefono cellulare, i rischi non sono aumentati in quegli individui che ne facevano un uso maggiore di 100 volte (e.g., regular users, OR = 0.9, 95% CI= 0.6-1.4). Tra gli utilizzatori regolari comparati a quelli che non hanno mai usato un telefono cellulare palmare, i rischi di linfoma non Hodgkin non sono stati statisticamente significativi associati ai minuti per settimana, durata, durata cumulativa o anno di primo uso, sebbene il linfoma non Hodgkin non era non significativamente

alto negli uomini che usavano il telefono cellulare da più di 8 anni; OR = 2.4, 95 % CI = 0.8-7.0. Una bassa evidenza collega l'uso di telefoni cellulari con un linfoma a cellula B totale, grande e diffuso o al linfoma non Hodgkin follicolare. Non sono stati presentati risultati riguardanti il linfoma a cellule T.

Negli USA i tassi di linfoma del sistema nervoso centrale (PCNSL) in uomini e nelle donne immunocompetenti di età 65+ sono aumentati in modo statisticamente significativo, (rispettivamente 1.7% e 1.6% annuo), ma è rimasto stabile in altri gruppi di età nel periodo 1992-2011 (Shiels et al 2016). Quindi, il tasso in aumento non può essere relato a HIV o soppressione immunitaria nei pazienti con trapianto d'organi.

In Svezia un aumento dell'incidenza di PCNSL è stato riportato nel periodo 2000-2013 in persone immunocompetenti (Eloranta et al 2018). Con 359 casi identificati di PCNSL (età media 66 anni), l'incidenza complessiva è stata di 0.26 (95% CI= 0.24-0.29) e l'aumento annuo medio 4% (p = 0.002). La tendenza in aumento è stata osservata in primo luogo tra individui con età più avanzata (70+ anni). Similmente, un aumento di incidenza di tutti i tumori al cervello è stata notata solo tra i più anziani.

Non è stato definito alcun fattore eziologico per spiegare l'aumento di incidenza del linfoma al cervello. Comunque, tale aumento si è presentato nel periodo in cui è aumentata l'esposizione del cervello alle radiazioni da radiofrequenza dei telefoni senza filo.

Andrebbe considerato che nei topi transgenici esposti a radiazioni 900 MHz GSM RF è stato rilevato un aumento dell'incidenza di linfoma; p=0.006 rispetto al gruppo di controllo (Repacholi et al 1997). Nei topi esposti a GSM 900 MHz non è stato trovato alcun aumento di rischio di linfoma maligno, ma l'incidenza nel gruppo esposto a sham era più alta che nello studio di Repacholi et al (1997) (Utteridge et al 2002).

Lo studio del Programma Nazionale di Tossicologia (NTP)

Nello studio NTP TR 595 non sono state riportate evidenze decisive di incidenza aumentata di linfoma maligno nei topi.

Nello studio del Programma Nazionale di Tossicologia (NTP) su topi femmina esposti per due anni a radiazioni RF di telefoni cellulari modulate in GSM c'erano incidenze aumentate di linfoma maligno in tutti i gruppi esposti rispetto ai controlli. L'aumento era statisticamente significativo nei gruppi 2.5 W/kg (p=0.004) e 5 W/kg (p=0.035).

Nel gruppo esposto per 2 anni a radiazioni da radiofrequenza del cellulare modulate in CDMA l'incidenza aumentò nei topi femmina in tutti i gruppi esposti rispetto ai controlli, statisticamente significativo nel gruppo 2.5 W/kg (p=0.035).

Valutazione

Sulla base di studi epidemiologici condotti sull'uomo e sullo studio NTP c'è una evidenza incerta che il linfoma maligno è causato da radiazioni da radiofrequenza negli umani (può essere associato all'esposizione).

Pelle (tessuto cutaneo)

Studi sull'Uomo

Esistono pochi studi sulla radiofrequenza e il rischio di tumore alla pelle. In un uno studio di coorte danese su abbonati al telefono cellulare dal 1978-1995 proseguito fino al 2007 non è stato osservato un rischio aumentato di cancro alla pelle (Poulsen et al 2013). Lo stesso gruppo è stato, inoltre, utilizzato per studiare il rischio di tumore al cervello. A causa di seri problemi metodologici, tra cui l'errata classificazione dell'esposizione, questo studio è stato giudicato come disinformativo (Söderqvist et al 2012, IARC 2013).

In uno studio svedese sui melanoma cutanei maligni diagnosticati nel periodo 2000-2003 non è stato osservato nel complesso un rischio aumentato (Hardell et al 2011c). Nel periodo di latenza più breve >1-5 anni e uso cumulativo più alto <365 ore di telefono senza fili (telefono mobile e/o telefono cordless) ha portato ad un OR = 1.6, 95 % CI = 0.96-2.9. Per i melanomi nell'area

anatomica più esposta durante l'uso del telefono palmare, area temporale, orecchie, guance, il rischio aumentava a $OR = 2.1$, $95\% CI = 1.1-3.8$. Il rischio era nel complesso il più alto nei casi di primo utilizzo di un telefono senza fili prima dei 20 anni di età, $OR = 2.7$, $95\% CI = 0.6-12$, nonostante sia basato su bassi numeri. Non è stata osservata alcuna interazione con fattori di rischio conosciuti per linfoma maligno come colore dei capelli e degli occhi, tipo di pelle o eritema solare nell'età adolescenziale.

La Figura 10 dimostra l'incidenza in rapido aumento di melanoma maligno in Svezia in entrambi i sessi. L'incremento è più marcato dai primi anni 2000.

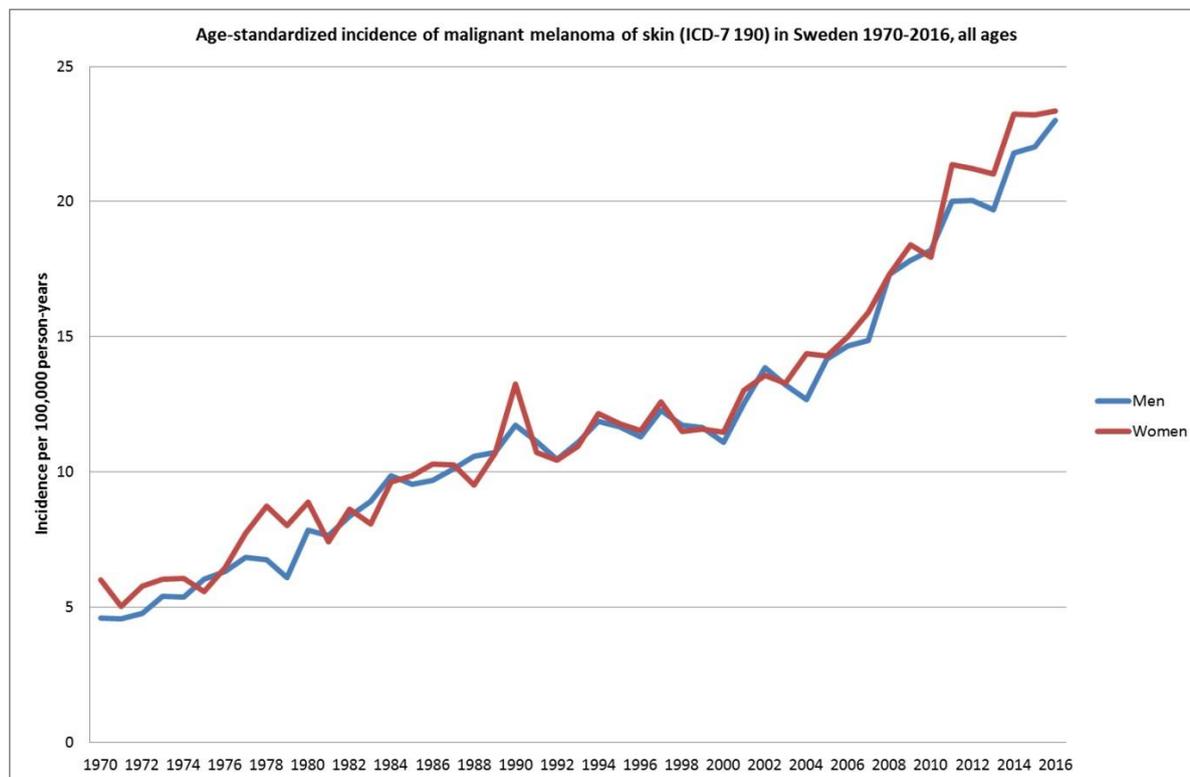


Figura 10. Incidenza standardizzata per età di melanoma maligno (ICD-7 190) in Svezia 1970-2016 per uomini e donne di tutte le età, secondo il Registro Svedese dei Tumori (<http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/cancer>).

Lo studio del Programma Nazionale di Tossicologia (NTP)

I ratti maschi esposti per 2 anni a radiazioni RF di telefono mobile modulate in GSM (*NTP TR 595*) hanno mostrato una maggiore incidenza di fibroma, fibrosarcoma, mixosarcoma, o istiocitoma fibroso maligno alla pelle (tessuti sottocutanei), in tutti i gruppi esposti. Il tasso di incremento non era statisticamente significativo. Nei ratti femmina non sono stati trovati risultati statisticamente significativi.

L'incidenza di istiocitoma fibroso maligno era più alta nei topi esposti per 2 anni a 5 W/kg e 10 W/kg di radiazioni da radiofrequenza del cellulare modulate in GSM (*NTP TR 596*). I risultati non erano statisticamente significativi. L'incidenza di fibrosarcoma, sarcoma o istiocitoma fibroso maligno era più alta nei topi esposti rispetto al gruppo di controllo, anche se non significativo a livello statistico, $p \text{ trend} = 0.093$. Nei ratti femmina non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza.

Valutazione

Sulla base degli studi epidemiologici sull'Uomo e dello studio del programma Nazionale di Tossicologia condotto sugli animali, c'è un'evidenza ancora incerta che le radiazioni da radiofrequenza siano causa del cancro alla pelle nell'Uomo (può essere messo in relazione all'esposizione).

Conclusioni

Basandosi sugli studi casi-controlli, si osserva una evidenza consistente di un rischio aumentato per il glioma e per il neuroma acustico associato all'uso di telefoni mobili. Risultati simili sono stati trovati negli studi del gruppo di Hardell per i telefoni domestici senza fili. Questi risultati sono supportati dai risultati dello studio condotto sugli animali del Programma Nazionale di Tossicologia degli Stati Uniti.

(https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/about_ntp/trpanel/2018/march/tr595peerdraft.pdf, https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/about_ntp/trpanel/2018/march/tr596peerdraft.pdf).

Lo schwannoma vestibolare un è un tipo di tumore maligno simile al neuroma acustico.

Risultati meno consistenti sono stati trovati per il meningioma anche se un rischio un po' più elevato è stato osservato nelle meta-analisi per l'uso ipsilaterale del cellulare (sempre dallo stesso lato). È necessario un follow-up più esteso nel tempo per stabilire il rischio associato a questo tipo di tumore che è a crescita lenta.

I risultati sul glioma e sul neuroma acustico sono supportati dai risultati degli studi su animali che mostrano gli effetti delle radiazioni da radiofrequenza nella co-cancerogenicità e nella causa di tumori (Tillman et al 2010, Lerchl et al 2015). Lo studio del Programma Nazionale di Tossicologia degli Stati Uniti ha evidenziato la genotossicità delle radiazioni da radiofrequenza nei topi e ratti esposti alle radiazioni (Smith-Roe et al 2017) e ora presentati più nel dettaglio. Quel risultato supporta le precedenti scoperte riguardanti le rotture del filamento del DNA in cellule di ratto esposte a radiazioni da radiofrequenza (Lai, Singh 1997).

Un meccanismo della cancerogenesi può essere lo stress ossidativo che produce radicali liberi ROS (Reactive Oxygen Species) come riportato da Yakymenko et al (2016). Questo può essere un meccanismo indiretto anche per l'incremento di rischio di tumori al cervello e alla testa (Megha et al 2015) in quanto i ROS possono causare danni al DNA.

Ad oggi la carcinogenicità è stata dimostrata dagli studi epidemiologici sull'Uomo replicati negli studi su animali. Gli studi di laboratorio sulle radiazioni da radiofrequenza hanno mostrato un incremento della produzione di radicali liberi ROS che può portare a rotture del filamento del DNA. Nel 2013 abbiamo pubblicato che le radiazioni da radiofrequenza dovrebbe essere considerata come un cancerogeno certo per l'Uomo ovvero inserito nel Gruppo 1 della classificazione dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro, sulla base delle evidenze scientifiche (Hardell, Carlberg 2013b) ulteriormente supportate dal nostro articolo aggiornato (Carlberg, Hardell 2017). Questa conclusione è rinforzata dalle valutazioni attuali.

Valutazione complessiva dei livelli di evidenza dell'attività cancerogena

Glioma: chiara evidenza

Meningioma: evidenza incerta

Schwannoma vestibolare (neuroma acustico): chiara evidenza

Tumore pituitario (adenoma): evidenza incerta

Cancro alla tiroide: qualche evidenza

Linfoma maligno: evidenza incerta

Cancerogeno multi-sito: qualche evidenza

Sulla base della premessa delle monografie dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro, la radiazione da radiofrequenza dovrebbe essere classificata come "Cancerogeno certo per l'Uomo", ovvero inserita nel Gruppo 1 della classificazione IARC:

"Questa categoria viene usata quando c'è sufficiente evidenza di cancerogenità nell'Uomo.

Eccezionalmente, un agente può essere posizionato in questa categoria se l'evidenza di

cancerogenità nell'Uomo è meno di sufficiente, ma c'è sufficiente evidenza di cancerogenità

negli esperimenti su animali e quando c'è una forte evidenza negli umani esposti che l'agente si attivi attraverso un rilevante meccanismo di cancerogenità".

(<http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/currentb6evalrationale0706.php>)

Cordali saluti.

Resto noto al pubblico Pro Bono.



Lennart Hardell, MD, PhD
 Department of Oncology, University Hospital SE-701 85 Örebro, Sweden
Present address:
 The Environment and Cancer Research Foundation Studievägen 35
 SE 702 17 Örebro, Sweden www.environmentandcancer.com



Michael Carlberg, MSc
 Department of Oncology, University Hospital SE-701 85 Örebro, Sweden
And
 The Environment and Cancer Research Foundation Studievägen 35
 SE 702 17 Örebro, Sweden
www.environmentandcancer.com



Lena Hedendahl, MD
 Independent Environment and Health Research Luleå Östra Skolgatan 12, 972 53 Luleå, Sweden
And
 The Environment and Cancer Research Foundation Studievägen 35
 SE 702 17 Örebro, Sweden www.environmentandcancer.com

Bibliografia

Akhavan-Sigari R, Baf MM, Ariabod V, Rohde V, Rahighi S. Connection between cell phone use, p53 gene expression in different zones of glioblastoma multiforme and survival prognoses, *Rare Tumors*. 2014;6:5350.

Baan R, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of radiofrequency electromagnetic fields. *Lancet Oncol*. 2011;12:624–626.

Benson VS, Pirie K, Schüz J, Reeves GK, Beral V, Green J. Million Women Study Collaborators. Mobile phone use and risk of brain neoplasms and other cancers: prospective study. *Int J Epidemiol*. 2013;42:792–802.

BioInitiative Working Group. BioInitiative Report: A Rationale for a Biologically-based Public Exposure Standard for Electromagnetic Fields (ELF and RF). Sage C and Carpenter DO (eds.). Bioinitiative, 2007. Available online: <http://www.bioinitiative.org/table-of-contents/> (accessed on 12 March, 2018).

BioInitiative Working Group. BioInitiative 2012. A Rationale for a Biologically-based Exposure Standard for Electromagnetic Fields (ELF and RF). Sage C and Carpenter DO (eds.). Bioinitiative, 2012. Available online: <http://www.bioinitiative.org/table-of-contents/> (accessed on 12 March, 2018).

Cardis E, Deltour I, Mann S, Moissonnier M, Taki M, Varsier N, et al. Distribution of RF energy emitted by mobile phones in anatomical structures of the brain. *Phys Med Biol*. 2008;53:2771-2783.

Cardis E, Armstrong BK, Bowman JD, Giles GG, Hours M, Krewski D, et al. Risk of brain tumours in relation to estimated RF dose from mobile phones: results from five Interphone countries. *Occup Environ Med*. 2011;68:631-640.

Carlberg M, Hardell L. Decreased survival of glioma patients with astrocytoma grade IV (glioblastomamultiforme) associated with long-term use of mobile and cordless phones. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11:10790-10805.

Carlberg M, Hardell L. Pooled analysis of Swedish case-control studies during 1997-2003 and 2007-2009 on meningioma risk associated with the use of mobile and cordless phones. *Oncol Rep*. 2015;33:3093-3098.

Carlberg M, Hedendahl L, Ahonen M, Koppel T, Hardell L. Increasing incidence of thyroid cancer in the Nordic countries with main focus on Swedish data. *BMC Cancer* 2016;7;16:426.

Carlberg M, Hardell L. Evaluation of mobile phone and cordless phone use and glioma risk using the Bradford Hill viewpoints from 1965 on association or causation. *Biomed Res Int*. 2017;2017:9218486.

Cea-Soriano L, Wallander MA, García Rodríguez LA. Epidemiology of meningioma in the United Kingdom. *Neuroepidemiology*. 2012;39:27-34.

Christensen HC, Schüz J, Kosteljanetz M, Poulsen HS, Thomsen J, Johansen C. Cellular telephone use and risk of acoustic neuroma. *Am J Epidemiol*. 2004;159:277-283.

Coureau G, Bouvier G, Lebailly P, Fabbro-Peray P, Gruber A, Leffondre K, et al. Mobile phone use and brain tumours in the CERENAT case-control study. *Occup Environ Med*. 2014;71:514-522.

Deltour I, Johansen C, Auvinen A, Feychting M, Klæboe L, Schüz J. Time trends in brain tumor incidence rates in Denmark, Finland, Norway, and Sweden, 1974-2003. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:1721-1724.

Eloranta S, Brånvall E, Celsing F, Papworth K, Ljungqvist M, Enblad G, Ekström-Smedby K. Increasing incidence of primary central nervous system lymphoma but no improvement in survival in Sweden 2000-2013. *Eur J Haematol*. 2018;100:61-68.

Eşmekaya MA, Seyhan N, Ömeroğlu S. Pulse modulated 900 MHz radiation induces hypothyroidism and apoptosis in thyroid cells: a light, electron microscopy and immunohistochemical study. *Int J Radiat Biol*. 2010;86:1106-1116.

Garg R, Bhartia P, Bahl I, Ittipiboon A. *Microstrip Antenna Design Handbook*. Norwood: Artech House; 2001.

Gandhi OP, Morgan LL, de Salles AA, Han YY, Herberman RF, Davis DL. Exposure limits: the underestimation of absorbed cell phone radiation, especially in children. *ElectromagnBiol Med*.

2012;31:34-51.

Gittleman H, Ostrom QT, Farah PD, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, et al. Descriptive epidemiology of pituitary tumors in the United States, 2004-2009. *J Neurosurg*. 2014;121(3):527-35.

Grell K, Frederiksen K, Schüz J, Cardis E, Armstrong B, Siemiatycki J, et al. The intracranial distribution of gliomas in relation to exposure from mobile phones: Analyses from the INTERPHONE study. *Am J Epidemiol*. 2016;184:818-828.

Hardell L. World Health Organization, radiofrequency radiation and health - a hard nut to crack (Review). *Int J Oncol*. 2017;51(2):405-413

Hardell L, Näsman Å, Pålsson A, Hallquist A, Hansson Mild K. Use of cellular telephones and the risk for brain tumours: A case-control study. *Int J Oncol*. 1999;15:113-116.

Hardell L, Hansson Mild K, Carlberg M. Case-control study on the use of cellular and cordless phones and the risk for malignant brain tumours. *Int J Radiat Biol* 2002;78:931-936

Hardell L, Hansson Mild, K, Carlberg M, Hallquist A, Pålsson A. Vestibular schwannoma, tinnitus and cellular telephones. *Neuroepidemiology* 2003; 22: 124-129.

Hardell L, Eriksson M, Carlberg M, Sundström C, Hansson Mild K. Use of cellular or cordless telephones and the risk for non-Hodgkin's lymphoma. *Int Arch Occup Environ Health*. 2005;78:625-632.

Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. Pooled analysis of two case-control studies on use of cellular and cordless telephones and the risk for malignant brain tumours diagnosed in 1997-2003. *Int Arch of Env Health* 2006;79:630-639.

Hardell L, Carlberg M. Mobile phones, cordless phones and the risk for brain tumours. *Int J Oncol* 2009; 35:5-17.

Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. Re-analysis of risk for glioma in relation to mobile telephone use: comparison with the results of the Interphone international case-control study. *Int J Epidemiol* 2011a;40:1126-1128.

Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. Pooled analysis of case-control studies on malignant brain tumours and the use of mobile and cordless phones including living and deceased subjects. *Int J Oncol* 2011b;38:1465-1474.

Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K, Eriksson M. Case-control study on the use of mobile and cordless phones and the risk for malignant melanoma in the head and neck region. *Pathophysiology*. 2011c;18(4):325-333.

Hardell L, Carlberg M, Söderqvist F, Hansson Mild K. Pooled analysis of case-control studies on acoustic neuroma diagnosed 1997-2003 and 2007-2009 and use of mobile and cordless phones. *Int J Oncol*. 2013a;43:1036-1044.

Hardell L, Carlberg M. Using the Hill viewpoints from 1965 for evaluating strengths of evidence of the risk for brain tumors associated with use of mobile and cordless phones. *Rev Environ Health*. 2013b;28:97-106.

Hardell L, Carlberg M. Long-term mobile phone use and acoustic neuroma. *Epidemiology*. 2014;25:778.

Hardell L, Carlberg M. Mobile phone and cordless phone use and the risk for glioma – Analysis of pooled case-control studies in Sweden, 1997-2003 and 2007-2009. *Pathophysiology*. 2015a;22:1-13.

Hardell L, Carlberg M. Increasing rates of brain tumours in the Swedish national inpatient register and the causes of death register. *Int J Environ Res Public Health*. 2015b;12:3793- 3813.

Hardell, Carlberg: Mobile phones, cordless phones and rates of brain tumors in different age groups in the Swedish National Inpatient Register and the Swedish Cancer Register during 1998-2015. *PLoS One*. 2017 Oct 4;12:e0185461.

Hedendahl L, Carlberg M, Hardell L. Electromagnetic hypersensitivity - an increasing challenge to the medical profession. *Rev Environ Health*. 2015;30:209-215.

IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 102. Non-Ionizing Radiation, Part 2: Radiofrequency Electromagnetic Fields. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer;2013. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol102/mono102.pdf> (accessed on 12 March, 2018).

International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic, and electromagnetic fields (up to 300 GHz). *Health Phys*. 1998;74:494-522.

International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. ICNIRP statement on the "Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic and electromagnetic fields (up to 300 GHz)". *Health Phys*. 2009;97:257-258.

Interphone Study Group. Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study. *Int J Epidemiol*. 2010;39:675-694.

Interphone Study Group. Acoustic neuroma risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study. *Cancer Epidemiol*. 2011;35:453-464.

Johansen C, Boice J Jr, McLaughlin J, Olsen J. Cellular telephones and cancer – a nationwide cohort study in Denmark. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:203–207.

Lai H, Singh NP. Melatonin and a spin-trap compound block radiofrequency electromagnetic radiation-induced DNA strand breaks in rat brain cells. *Bioelectromagnetics*. 1997;18:446- 454.

Leng L, Zhang Y. Etiology of Pituitary Tumors: A Case Control Study. *Turk Neurosurg*. 2016; 26:195-199.

Lerchl A, Klose M, Grote K, Wilhelm AF, Spathmann O, Fiedler T, et al. Tumor promotion by exposure to radiofrequency electromagnetic fields below exposure limits for humans. *BiochemBiophys Res Commun*. 2015;459:585-590.

Linnet MS, Taggart T, Severson RK, Cerhan JR, Cozen W, Hartge P, et al. Cellular telephones and non-Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer*. 2006;119:2382-2388.

Megha K, Deshmukh PS, Banerjee BD, Tripathi AK, Ahmed R, Abegaonkar MP. Low intensity microwave radiation induced oxidative stress, inflammatory response and DNA damage in rat brain. *Neurotoxicology*. 2015;51:158-165.

Misa-Agustiño MJ, Jorge-Mora T, Jorge-Barreiro FJ, Suarez-Quintanilla J, Moreno-Piquero E, Ares-Pena FJ, et al. Exposure to non-ionizing radiation provokes changes in rat thyroid

morphology and expression of HSP-90. *ExpBiol Med* (Maywood). 2015;240:1123-1135.

Momoli F, Siemiatycki J, McBride ML, Parent ME, Richardson L, Bedard D, et al. Probabilistic multiple-bias modeling applied to the Canadian data from the INTERPHONE study of mobile phone use and risk of glioma, meningioma, acoustic neuroma, and parotid gland tumors. *Am J Epidemiol*. 2017;186:885-893.

Moon IS, Kim BG, Kim J, Lee JD, Lee WS. Association between vestibular schwannomas and mobile phone use. *Tumour Biol*. 2014;35:581-587.

Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astocytic and oligodendrogliomas. *J Neuropath Exp Neurol*. 2005;64:479-489.

Pettersson D, Mathiesen T, Prochazka M, Bergenheim T, Florentzson R, Harder H, et al. Long-term mobile phone use and acoustic neuroma risk. *Epidemiology*. 2014;25:233-241.

Poulsen AH, Friis S, Johansen C, Jensen A, Frei P, Kjaear SK, Dalton SO, Schüz J. Mobile phone use and the risk of skin cancer: a nationwide cohort study in Denmark. *Am J Epidemiol*. 2013;178(2):190-7

Repacholi MH, Basten A, Gebiski V, Noonan D, Finnie J, Harris AW. Lymphomas in E mu-Pim1 transgenic mice exposed to pulsed 900 MHz electromagnetic fields. *Radiat Res*. 1997;147:631-640.

Sato Y, Akiba S, Kubo O, Yamaguchi N. A case-case study of mobile phone use and acoustic neuroma risk in Japan. *Bioelectromagnetics*. 2011;32:85-93.

Schoemaker MJ, Swerdlow AJ. Risk for pituitary tumors in cellular phone users. A case- control study. *Epidemiology*. 2009;20:348-354.

Schüz J, Jacobsen R, Olsen JH, Boice JD Jr, McLaughlin JK, et al. Cellular telephone use and cancer risk: update of a nationwide Danish cohort. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:1707-1713.

Shiels MS, Pfeiffer RM, Besson C, Clarke CA, Morton LM, Nogueira L, et al. Trends in primary central nervous system lymphoma incidence and survival in the U.S. *Br J Haematol*. 2016;174:417-424.

Smith-Roe SL, Wyde ME, Stout MD, Winters JW, Hobbs CA, Shepard KG, et al. Evaluation of the genotoxicity of cell phone radiofrequency radiation in male and female rats and mice following subchronic exposure. *Environmental Mutagenesis and Genomics Society, Annual Meeting, Raleigh, North Carolina, USA September 9-13, 2017*.

Söderqvist F, Carlberg M, Hardell L. Review of four publications on the Danish cohort study on mobile phone subscribers and risk of brain tumors. *Rev Env Health*. 2012;27:51-58.

Takebayashi T, Varsier N, Kikuchi Y, Wake K, Taki M, Watanabe S, et al. Mobile phone use, exposure to radiofrequency electromagnetic field, and brain tumour: a case-control study. *Br J Cancer*. 2008;98:652-659.

Tillmann T, Ernst H, Streckert J, Zhou, Y, Taugner F, Hansen V, et al. Indication of cocarcinogenic potential of chronic UMTS-modulated radiofrequency exposure in an ethylnitrosourea mouse model. *Int J Radiat Biol*. 2010;86:529-541.

Utteridge TD, Gebiski V, Finnie JW, et al. Longterm exposure of E-mu-Pim1 transgenic mice to 898.4 MHz microwaves does not increase lymphoma incidence. *Radiat Res* 2002;158:357– 364.

Yakymenko I, Tsybulin O, Sidorik E, Henshel D, Kyrylenko O, Kyrylenko S. Oxidative mechanisms of biological activity of low-intensity radiofrequency radiation. *ElectromagnBiol Med.* 2016;35:186-202.