

Telefoni mobili e tumori alla testa: e' tempo che i dati corretti vengano messi in evidenza e valorizzati

Mobile phones and head tumours: time for the right data to stand up and be counted

Angelo Gino Levis ¹, Nadia Minicuci ², Paolo Ricci ³, Valerio Gennaro ⁴, Paolo Crosignani ⁵, Spiridione Garbisa ⁶

¹ Dip. Scienze Biomediche, Università di Padova, e CTS/ISDE-Italia

² CNR, Ist. Neuroscienze, Padova, Italia

³ Osservatorio epidemiologico, ASL Provincia Mantova, Italia

⁴ Dip. Epidemiologia e Prevenzione, IST Genova, Italia

⁵ UO Epidemiologia ambientale, Fondazione IRCCS Istituto Tumori, Milano, Italia

⁶ Dip. Scienze Biomediche, Università di Padova, Italia

Parole chiave: telefoni mobili (TM), tumori, studi epidemiologici, biases, conflitti di interesse.

Corrispondenza: Spiridione Garbisa

Dip. Scienze Biomediche Sperimentali
viale G. Colombo 3
35121 Padova, Italy

e-mail: garbisa@unipd.it

RIASSUNTO

Le incertezze sulla relazione tra uso di telefoni mobili (TM: cellulari analogici e digitali, e cordless) e aumento del rischio di tumori alla testa vanno risolte mediante un confronto imparziale tra i risultati positivi e quelli negativi dei vari studi sull'argomento, basato su parametri metodologici indispensabili e predefiniti - strettamente dipendenti dalle specificità del tema in oggetto - che il protocollo di tali studi deve garantire. I dati positivi di Hardell rispettano largamente tali requisiti ed evidenziano, dopo latenze o esposizioni ≥ 10 anni ai TM - compatibili con lo sviluppo dei tumori in esame -, aumenti statisticamente significativi (s.s.) e consistenti ($\geq 100\%$) del rischio di tumori maligni al cervello (gliomi) e di tumori benigni al nervo acustico (neuromi), ristretti in prossimità della zona della testa sulla quale abitualmente viene accostato il telefono, che è la sola significativamente irradiata. Invece i dati "negativi", pubblicizzati come rassicuranti, degli Autori che fanno capo al Progetto Interphone e anche altri non rispettano affatto tali requisiti e sono caratterizzati da una consistente e sistematica sottostima del rischio di tumori dopo uso dei soli cellulari (no cordless). Tuttavia, se si estrapolano da questi dati "negativi" quelli relativi ai soli tumori ipsilaterali nei soggetti con tempo di latenza o d'uso dei TM ≥ 10 anni, anche questi dati confermano un aumento s.s. del rischio di tumori alla testa (gliomi, neuromi e tumori alla parotide). E un aumento s.s. di questi tumori è confermato anche dai risultati delle metaanalisi di Hardell e di altri Autori, che comprendono solo i dati "significativi" - relativi a tumori ipsilaterali in soggetti con ≥ 10 anni di esposizione o di latenza ai TM - compresi quelli dell'Interphone. La natura dei finanziamenti - esclusivamente da Enti Pubblici per i lavori positivi di Hardell ed invece prevalentemente da Compagnie di telefonia mobile per quelli "negativi" dell'Interphone e anche di altri - sembra condizionare in questi ultimi il protocollo sperimentale, la presentazione dei risultati e la loro interpretazione.

ABSTRACT

The uncertainty about the relationship between the use of mobile phones (MPs: analogue and digital cellulars, and cordless) and the increase of head tumour risk can be solved by the analysis of the methodological elements necessary for an impartial evaluation of the results of both the positive and the negative studies and their respective protocols. The epidemiological case-control studies by Hardell produced positive results indicating a cause/effect relationship: exposures for or latencies from ≥ 10 years to MPs increase by up to 100% the risk of tumour on the same side of the head preferred for phone use (ipsilateral tumours) - which is the only one significantly irradiated -, with statistical significance for brain gliomas and acoustic neuromas. On the contrary, studies published under the Interphone project and others produced "negative" results and are characterised by a substantial underestimation of the risk of tumour.

However, also in the Interphone studies a clear and statistically significant increase of ipsilateral head tumours (gliomas, neuromas and parotid gland tumours) is quite common in people having used MPs since or for ≥ 10 years. And also the metaanalyses by Hardell and other Authors, including only the significant literature data on ipsilateral tumours in people having used MPs since or for ≥ 10 years - and so also part of the Interphone data -, still show large increases of head tumours. As suggested by other Authors, the funding sources for each research group - only Public Bodies for all Hardell's studies, whereas a substantial portion of the Interphone studies came from the cellphone companies - may have influenced in the last ones the study design, the presentation of the results and their interpretation.

Key words: mobile phones (MPs), tumours, epidemiological studies, biases, conflicts of interest.

PREMESSA

Il lavoro conclusivo dell'Interphone sui tumori cerebrali.

Il 17 Maggio di quest'anno è stato messo in rete e successivamente pubblicato il lavoro conclusivo del Progetto Internazionale Interphone¹ sul rischio di tumori cerebrali maligni (gliomi) e benigni (meningiomi) negli utilizzatori di soli telefoni cellulari (non cordless). Questo lavoro riporta, oltre ai risultati pubblicati in precedenza da 8 dei 13 Paesi partecipanti al Progetto (Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Giappone, Inghilterra, Norvegia e Svezia), anche dati non pubblicati dagli altri 5 Paesi (Australia, Canada, Israele, Italia e Nuova Zelanda). Sulla base solo di questi dati vengono tratte conclusioni e proposte di carattere generale senza che siano stati presi in considerazione, confrontati e nemmeno citati i numerosi altri lavori sull'argomento i cui risultati, discordanti da quelli dell'Interphone, sono documentati negli studi caso-controllo, nelle "pooled analyses" e nelle metaanalisi di vari altri Autori, in particolare di L. Hardell e dei suoi collaboratori.

Vista la rilevanza dell'argomento, tali omissioni non sono di poco conto e già Rothman,² nel commentare l'ultima metaanalisi dell'ICNIRP³ sulla mancanza di evidenze epidemiologiche della relazione tra uso di telefoni mobili e rischio di tumori - firmata anche da alcuni autorevoli partecipanti al Progetto Interphone (A. Ahlbom, M. Feychting e A. J. Swerdlow) -, pur osservando che "gli Autori della metaanalisi non sono riusciti ad identificare un solo problema metodologico in grado di spiegare la differenza di risultati tra i lavori di Hardell e quelli di altri Autori", insiste nel ritenere che "una serie di decisioni metodologiche, di strumenti analitici e di modalità di presentazione dei dati siano la spiegazione più plausibile di questa discordanza"; ribadisce che "in assenza di ulteriori informazioni, non è possibile stabilire se le conclusioni

debbano essere tratte escludendo i lavori di Hardell o quelli degli altri Autori"; e conclude affermando che "una ragionevole priorità per chi volesse cimentarsi con una revisione della letteratura sull'argomento dovrebbe consistere nell'esaminare con più attenzione le differenze metodologiche fra i due protocolli in questione". Il che è proprio quello che da alcuni anni stiamo facendo,^{4, 5} traendone le conclusioni che verranno ribadite anche in questa sede.

Metodologia di analisi dei dati.

La metodologia che abbiamo adottato consiste, in breve, nell'identificare preliminarmente, sulla base delle specificità che presenta il tema in esame, i parametri essenziali - appropriatezza del protocollo adottato, eventuali errori di impostazione, correttezza della documentazione scientifica, condizionamenti di vario tipo, ecc. - ai fini di una valutazione il più possibile imparziale dell'affidabilità dei lavori sulla relazione tra esposizione a telefoni mobili e rischio di tumori.

Alcune specificità dell'argomento in esame.

I tumori alla testa correlabili all'uso dei telefoni mobili (TM: cellulari analogici e digitali, e cordless) sono piuttosto rari: l'incidenza "storica", su centomila abitanti/anno, è di 10-15 tumori maligni e tre tumori benigni al cervello, un tumore benigno ai nervi cranici, e 1-2 tumori maligni e benigni alle ghiandole salivari compresa la parotide. Pertanto è indispensabile la selezione e la partecipazione allo studio di un numero congruo di casi (soggetti ammalatisi di tumore) e di controlli (soggetti sani), una identificazione il più possibile precisa di tutti i soggetti esposti e di quelli non esposti (utilizzatori e non utilizzatori di tutti i tipi di TM), dell'entità e delle modalità dell'esposizione

(numero totale, frequenza e durata delle telefonate; tipologie di TM usate anche in contemporanea, p.es. analogici e digitali o digitali e cordless, ecc.).

Secondo dati dell'International Telecommunications Union (ITU 2010) gli abbonamenti ai cellulari sono ormai più di 5 miliardi, mentre mancano dati sugli utilizzatori di cordless (secondo una stima attendibile sarebbero almeno 2 miliardi): pertanto, vista l'entità della popolazione esposta, anche un incremento relativamente modesto (20-30%) ma statisticamente significativo (s.s.) del rischio di questi tumori, accertato da studi epidemiologici affidabili, darebbe luogo ad un numero rilevante di tumori aggiuntivi, con gravi sofferenze per chi ne è colpito e ingenti spese sociali. Le stime del rischio (OR) devono quindi essere molto accurate e l'elaborazione dei dati estremamente affidabile, in particolare per quanto riguarda la distribuzione delle stime di rischio ($OR > 0 < 1$), la loro significatività statistica e la probabilità che tale distribuzione sia dovuta o meno al caso.

I tumori di cui sopra hanno uno sviluppo lento (tempo di latenza: fino a più di 30 anni), mentre i TM sono stati introdotti in alcuni Paesi (Stati Uniti, Paesi Scandinavi, Israele) verso la metà degli anni '80 e sono entrati comunemente in uso dai primi anni '90, cioè da una ventina d'anni. Tuttavia, così come avviene per altri tumori a lunga latenza come sono quelli indotti dal fumo di tabacco, dall'asbesto e dalle radiazioni ionizzanti, anche i tumori da uso di TM possono essere in parte diagnosticati già dopo 10-15 anni d'uso o di latenza. Le ricerche epidemiologiche sugli utilizzatori di TM riguardano tumori diagnosticati nel periodo 1997-2003 (L. Hardell: solo Svezia) o 2000-2004 (Progetto Interphone: vari Paesi compresi i Paesi Scandinavi e Israele), pertanto includono anche soggetti esposti da ≥ 10 -15 anni.

La radiazione a radiofrequenza emessa dai TM penetra, in un individuo adulto, solo per pochi centimetri, quasi esclusivamente nella parte della testa contigua all'area temporale del lato sul quale viene abitualmente appoggiato il

TM durante le telefonate. Di conseguenza i tumori eventualmente correlati con tale uso sono localizzati prevalentemente su questo lato - tumori ipsilaterali o omolaterali -, e difficilmente interessano altre aree della testa, in particolare quella controlaterale. Pertanto le indagini epidemiologiche devono tenere conto della localizzazione dei tumori in relazione con la lateralità abituale d'uso dei TM e, ove vi fosse un incremento s.s., ci aspettiamo - in vista di un rapporto causa-effetto - che tale incremento sia concentrato sui tumori ipsilaterali, diluito sui tumori totali, e ancor più diluito o del tutto assente sui soli tumori controlaterali.

Dati essenziali per una valutazione imparziale dell'affidabilità dei lavori sull'argomento.

Tutto ciò premesso, ne discende che i dati da identificare ai fini di una valutazione il più possibile imparziale dell'affidabilità di ogni studio sulla relazione tra esposizione ai TM e rischio di tumori alla testa sono, in particolare, i seguenti:

- il n. di soggetti selezionati e la loro percentuale di partecipazione allo studio;
- il n. di soggetti esposti (frequenza, tempo di latenza e durata delle esposizioni);
- l'inclusione di tutti i soggetti possibilmente esposti, in particolare di quelli più esposti: p.es. utilizzatori contemporaneamente di più tipologie di TM, abitanti in zone rurali con scarsa copertura del segnale elettromagnetico necessario per telefonare, soggetti che hanno iniziato ad usare i TM in età giovanile;
- la compatibilità tra durata dell'esposizione o tempo di latenza e tempo di progressione dei tumori esaminati, quindi l'esame di soggetti con ≥ 10 -15 anni di esposizione o di latenza;

- l'inclusione di tutte le tipologie di tumori possibilmente correlati con l'esposizione;
- l'analisi della lateralità del tumore rispetto alla lateralità d'uso abituale dei TM;
- la distribuzione dei valori di rischio diversi da 1, la loro significatività statistica e la probabilità che la loro distribuzione (numero di OR $> e < 1$) sia dovuta o meno al caso;
- la completezza e la citazione corretta dei dati inclusi nelle meta analisi;
- l'assenza di significativi conflitti di interesse, vista la rilevanza sanitaria e sociale dei risultati.

RISULTATI

I primi studi caso-controllo.

Tra il 1996 e il 2004 sono stati pubblicati 4 studi caso-controllo,⁶⁻⁹ l'ultimo dei quali di un Autore che ha preso parte anche al Progetto Interphone (Auvinen). In questi lavori:

- non si rileva alcun aumento del rischio di tumori al cervello e al nervo acustico associato all'uso di soli telefoni cellulari, anzi viene riportata una larga prevalenza (70-85%) di OR < 1 s.s. (limite superiore dell'IC95% < 1) con probabilità praticamente nulla che tale distribuzione sia casuale;
- in tre di questi studi prevale la partecipazione di controlli esposti, tale da ridurre la stima del rischio di > 30%^{7,8} e addirittura del 58%;⁶
- < 30% dei casi risultano esposti, in che sta ad indicare la presenza di un sostanziale bias di selezione e, per di più, nessuno è esposto per almeno 10 anni (tempo medio di latenza: 4-5 anni);
- tre lavori^{6,7,9} sono finanziati da Compagnie di telefonia mobile, mentre uno⁸ non riporta alcuna fonte di finanziamento.

Gli studi caso-controllo di Hardell.

A partire dal 1999 Hardell e coll. hanno pubblicato su riviste "*peer reviewed*" oltre 20 lavori basati sui risultati di studi epidemiologici caso-controllo - che adottano un protocollo "in cieco", privo di errori metodologici e di condizionamenti - e, tra questi, anche tre "*pooled analyses*" dei loro dati del periodo 1997-2003:

- la 1^a comprende 905 casi e 2.162 controlli e riguarda tumori maligni al cervello:¹⁰ i casi sono 539 astrocitomi (il principale sottotipo dei gliomi) di elevato grado e 124 di basso grado di invasività, 93 oligodendrogliomi, 78

gliomi di vario tipo, 6 medulloblastomi, 19 ependimomi e 46 tumori maligni di altro tipo;

- la 2^a comprende 1255 casi e 2162 controlli e riguarda tumori benigni al cervello e al nervo acustico:¹¹ i casi sono 916 meningiomi, 243 neuromi acustici, 34 adenomi pituitari e 62 tumori benigni di altro tipo;
- la 3^a presenta nuove elaborazioni dei dati.¹²

I risultati nel loro complesso evidenziano incrementi di rischio s.s. e consistenti ($OR \geq 2$) di tutti i tumori esaminati, in particolare degli astrocitomi, di altri tumori cerebrali maligni e di neuromi acustici totali e soprattutto ipsilaterali, dopo ≥ 10 anni di latenza o di uso continuato di cellulari analogici e digitali, e anche degli astrocitomi e dei meningiomi dopo uso di soli cordless (Tab.1A). Una analisi minuziosa dei dati degli ultimi 4 studi caso-controllo di Hardell ¹³⁻¹⁶ e delle 3 "pooled analyses" ¹⁰⁻¹² mostra che i requisiti metodologici sopra elencati sono largamente rispettati. Infatti:

- la % di partecipazione allo studio epidemiologico è sempre molto alta (84-91%) sia per i casi che per i controlli;
- la % di esposti (50-80%) è elevata ed è sostanzialmente equivalente per i casi e per i controlli;
- il n. di casi e di controlli esposti per /da almeno 10 anni è considerevole (834 casi e 798 controlli, pari rispettivamente al 16% e al 12% del totale);
- il tempo di utilizzo dei TM è significativo (8-30 min./giorno da 0 per ≥ 10 anni);
- gli utilizzatori di cordless, i minori di 20 anni e gli abitanti in aree rurali sono inclusi;
- vengono analizzate varie tipologie di tumori maligni e benigni alla testa - e non solo gliomi, meningiomi e neuromi;

Tabella 1 **Uso di telefoni mobili (TM) e aumento del rischio di tumori alla testa.** Dati positivi: 1) delle "pooled analyses" di Hardell^{10-12, 47} in funzione della lateralità d'uso dei TM (A); 2) delle metaanalisi di Hardell¹⁷⁻¹⁹ Kundi,²³ Khurana,²² e Levis²⁴ (B); 3) di alcuni studi dell'Interphone (C); (numero di casi e di controlli con latenza o durata di utilizzo dei TM ≥ 10 anni); OR; IC95%. Sottolineati i dati statisticamente significativi.

Table 1 **Use of mobile phones (MPs) and increased risk of head tumours.** Positive data: 1) of the "pooled analyses" by Hardell^{10-12, 47} as a function of the laterality of use of the MPs (A); 2) of the metaanalyses by Hardell¹⁷⁻¹⁹ Kundi,²³ Khurana,²² and Levis²⁴ (B); 3) of some studies of Interphone (C); (number of cases and of controls with latency from or use of MPs for ≥ 10 years); OR; 95%CI. Statistically significant data underlined.

A		tumori	TM	totali	ipsilaterali	controlaterali
astrocitomi		analogici+digitali		(78/99): <u>2.7; 1.8-3.9</u>	(50/45): <u>3.3; 2.0-5.4</u>	(26/29): <u>2.8; 1.5-5.1</u>
"		cordless		(28/45): <u>2.5; 1.4-4.4</u>	(19/15): <u>5.0; 2.3-11.0</u>	(8/20): <u>1.4; 0.6-3.5</u>
altri maligni		analogici+digitali		(8/99): <u>3.2; 1.2-8.8</u>	(4/45): <u>4.1; 1.03-16.0</u>	(1/29): 1.7; 0.2-15.0
"		cordless		(1/45): 1.1; 0.1-10.0	-	(1/20): 3.9; 0.3-44.0
neuromi		analogici+digitali		(20/99): <u>2.9; 1.6-5.5</u>	(13/45): <u>3.0; 1.4-6.2</u>	(6/29): <u>2.4; 0.9-6.3</u>
"		cordless		(4/45): <u>1.3; 0.4-3.8</u>	(3/15): <u>2.3; 0.6-8.8</u>	(1/20): <u>0.5; 0.1-4.0</u>
meningiomi		analogici+digitali		(38/99): <u>1.5; 0.98-2.4</u>	(18/45): <u>1.6; 0.9-2.9</u>	(12/29): <u>1.6; 0.7-3.3</u>
"		cordless		(23/45): <u>1.8; 1.01-3.2</u>	(11/15): <u>3.0; 1.3-7.2</u>	(7/20): <u>1.1; 0.5-2.9</u>

B		autore	tumori	totali	ipsilaterali	controlaterali
Hardell		gliomi		(338/511): <u>1.2; 0.8-1.9</u>	(n.s.): <u>2.0; 1.2-3.4</u>	(n.s.): <u>1.1; 0.6-2.0</u>
Kundi		"		(233/330): <u>1.5; 1.2-1.8</u>	(n.s.): <u>1.9; 1.4-2.4</u>	non analizzati
Khurana		"		(233/330): <u>1.3; 1.1-1.6</u>	(118/145): <u>1.9; 1.4-2.4</u>	(93/150): <u>1.2; 0.9-1.7</u>
Levis		"		(259/371): <u>1.0; 0.8-1.2</u>	(240/297): <u>1.6; 1.2-2.0</u>	(154/269): <u>1.02; 0.7-1.2</u>
Hardell		neuromi		(83/355): <u>1.3; 0.6-2.8</u>	(53/167): <u>2.4; 1.1-5.3</u>	(30/151): <u>1.2; 0.7-2.2</u>
Kundi		"		(67/311): <u>1.3; 0.95-1.9</u>	(n.s.): <u>1.5; 1.1-2.5</u>	non analizzati
Khurana		"		(67/311): <u>1.3; 0.97-1.9</u>	(41/152): <u>1.6; 1.1-2.4</u>	(26/134): <u>1.2; 0.4 -</u>
1.03		"		(125/504): <u>1.2; 0.9-1.7</u>	(98/296): <u>1.7; 1.2-2.6</u>	(46/240): <u>1.2; 0.9-1.7</u>
Levis		"		(125/504): <u>1.2; 0.9-1.7</u>	(98/296): <u>1.7; 1.2-2.6</u>	(46/240): <u>1.2; 0.9-1.7</u>
Hardell		meningiomi		(61/152): <u>1.3; 0.9-1.8</u>	(20/46): <u>1.7; 0.99-3.1</u>	(15/52): <u>1.0; 0.3 -3.1</u>
Kundi		"		(116/320): <u>1.1; 0.8-1.4</u>	(n.s.): <u>1.3; 0.9-1.9</u>	non analizzati
Khurana		"		(116/320): <u>0.9; 0.7-1.3</u>	(48/141): <u>1.1; 0.7-1.7</u>	(36/164): <u>0.6; 0.4 -</u>
1.03		"		(184/526): <u>1.1; 0.8-1.3</u>	(96/136): <u>1.3; 0.9-1.8</u>	(55/259): <u>0.8; 0.5-1.2</u>
Levis		"		(184/526): <u>1.1; 0.8-1.3</u>	(96/136): <u>1.3; 0.9-1.8</u>	(55/259): <u>0.8; 0.5-1.2</u>

C		autore	ref.	tumori	totali	ipsilaterali	controlaterali
Lonn	27	neuromi	1		(14/29): <u>1.9; 0.9-4.1</u>	(12/15): <u>3.9; 1.6-9.5</u>	(4/17): <u>0.8; 0.2-2.9</u>
"		"	2		(11/26): <u>1.6; 0.7-3.6</u>	(9/12): <u>3.1; 1.2-8.4</u>	(4/16): <u>0.8; 0.2-3.1</u>
Schoemaker	30	"	2		(31/131): <u>1.1; 0.7-1.8</u>	(23/72): <u>1.8; 1.1-3.1</u>	(12/73): <u>0.9; 0.5-1.8</u>
Hepworth	33	gliomi			(66/112): <u>0.9; 0.6-1.3</u>	(278/486): <u>1.24; 1.02-1.52</u>	(199/491): <u>0.7; 0.6-0.9</u>
Schuz	34	"	3		(30/38): <u>1.96; 1.1-3.5</u>		
Lahkola	37	"	1		(143/220): <u>0.9; 0.7-1.2</u>	(77/117): <u>1.4; 1.01-1.9</u>	(67/121): <u>0.98; 0.7-1.4</u>
Hours	38	"	4		(n.s.): <u>2.1; 1.02-4.2</u>		
"		"	5		(n.s.): <u>1.3; 1.02-1.6</u>		
Interphone	1	"	6		(160/113): <u>1.8; 1.2-2.9</u>	(100/62): <u>2.0; 1.2-3.2</u>	(39/31): <u>1.3; 0.6-2.5</u>
Sadetzki	40	parotide	7		(88/157): <u>1.1; 0.8-1.6</u>	(121/159): <u>1.6; 1.1-2.2</u>	(46/135): <u>0.8; 0.5-1.2</u>
"		"	8		(80/155): <u>1.0; 0.7-1.5</u>	(115/158): <u>1.5; 1.05-2.1</u>	(48/129): <u>0.8; 0.6-1.3</u>
"		"	9		(47/82): <u>1.2; 0.7-1.8</u>	(35/40): <u>1.8; 1.05-3.1</u>	(12/41): <u>0.6; 0.3-1.3</u>
"		"	10		(120/215): <u>1.1; 0.8-1.5</u>	(86/119): <u>1.5; 1.03-2.2</u>	(34/94): <u>0.8; 0.5-1.3</u>
"		"	11		(86/157): <u>1.5; 1.05-2.1</u>		
"		"	12		(81/140): <u>1.5; 1.05-2.2</u>		
"		"	13		(83/134): <u>1.5; 1.04-2.2</u>		
"		"	14		(49/99): <u>1.0; 0.65-1.55</u>		
"		"	15		(32/41): <u>1.8; 1.04-3.14</u>		
"		"	16		(51/96): <u>1.0; 0.67-1.58</u>		
"		"	17		(32/38): <u>2.0; 1.11-3.44</u>		

(n.s.), non specificato; 1, uso da ≥ 10 anni; 2, uso per ≥ 10 anni; 3, solo femmine; 4, almeno 2 TM; 5, x ogni TM aggiuntivo; 6, ≥ 1640 telefonate; 7, > 5479 telefonate; 8, $> 266,3$ ore cumulative; 9, > 5479 telefonate e < 5 anni latenza; 10, > 5479 telefonate e > 5 anni latenza; 11, 5500-19000 telefonate (utilizzatori abituali); 12, > 19000 telefonate (utilizzatori abituali); 13, > 1035 ore cumulative (utilizzatori abituali); 14, ≥ 18.997 telefonate in aree urbane; 15, ≥ 18.997 telefonate in aree rurali; 16, ≥ 10.035 ore d'uso in aree urbane; 17, ≥ 10.035 ore d'uso in aree rurali;

- viene analizzata la lateralità dei tumori rispetto alla lateralità d'uso dei TM: tra i casi con esposizione da 0 per ≥ 10 anni sono $> 50\%$ quelli con tumore ipsilaterale;
- su 1503 valori di OR $\neq 1$ più del 90% (1386) sono > 1 , e il 41% di questi (565) sono statisticamente significativi (limite inferiore dell'IC95% >1);
- la probabilità che una distribuzione così asimmetrica dei valori di OR sia casuale è praticamente nulla (Fig.1A).

Nei lavori di Hardell anche la relazione dose-risposta è ben documentata:

- il rischio è prevalente sul lato della testa sul quale viene usato il TM (ipsilaterale) che è quello di gran lunga più irradiato. Solo per gli astrocitomi si osserva un aumento s.s. (OR > 2) anche del rischio controlaterale (Fig.1A) il che, secondo gli Autori, potrebbe dipendere dal fatto che questi tumori, che originano nello spazio ventricolare e sub-ventricolare del cervello, possono in parte svilupparsi anche in direzione controlaterale;
- il trend per l'aumento dell'OR in funzione del tempo di utilizzo è s.s.;
- il rischio è maggiore nelle aree rurali, dove la copertura del segnale per l'utilizzo del cellulare è limitata per lo scarso numero di stazioni radio-base e l'emissione compensativa della batteria del cellulare è molto alta (fino a > 80 V/m), rispetto alle aree urbane dove la copertura è quasi sempre ottimale e l'emissione del cellulare è molto più bassa (< 1 V/m);
- l'uso contemporaneo di diversi tipi di TM aumenta il rischio;
- in chi ha iniziato ad usare i TM prima dei 20 anni il rischio è nettamente maggiore rispetto in chi ha iniziato in età più avanzata (ma in questo caso gli IC95% sono molto ampi a causa del n. ancora molto limitato di soggetti in esame).

Hardell e i suoi coll. hanno eseguito anche varie metaanalisi dei loro dati e di quelli prodotti dall'Interphone (v. sotto), limitatamente ai casi con almeno 10

anni di latenza o di uso continuato dei TM,¹⁷⁻¹⁹ trovando aumenti rilevanti (OR = quasi 2) e s.s. dei gliomi e dei neuromi ipsilaterali ed un aumento ai limiti della significatività dei meningiomi cerebrali ipsilaterali, ed anche altri,²⁰⁻²³ compresi gli Autori del presente rapporto,²⁴ mediante metaanalisi condotte con lo stesso criterio, hanno ottenuto risultati simili (Tab.1B).

Questi aumenti sono inferiori a quelli riscontrati da Hardell nelle "pooled analyses" dei suoi soli dati (Tab.1A) perchè sono "diluiti" dai risultati dell'Interphone che rispondono ai requisiti richiesti, ma nei quali il rischio è largamente sottostimato (v. sotto). Da segnalare il fatto che i risultati della metaanalisi di Hardell 2007¹⁷ sono stati già validati dall'AIOM²⁵ secondo la quale "un aumento del rischio di neuromi del nervo acustico e di gliomi cerebrali è stato dimostrato negli utilizzatori a lungo termine (≥ 10 anni) di telefoni cellulari o cordless", e l'AIOM ne ha tratto una raccomandazione per "un uso cautelativo dei telefoni mobili".

Gli studi caso-controllo dell'Interphone.

A partire dal 2004 sono stati pubblicati 17 studi caso-controllo del Progetto Interphone varato dalla IARC nel 2000,²⁶⁻⁴² oltre a 2 metaanalisi^{3, 43} e 1 lavoro conclusivo sui gliomi e meningiomi.¹ Questi studi - che utilizzano un protocollo "non in cieco", affetto da fattori confondenti, errori e distorsioni nell'impostazione metodologica e nell'elaborazione dei dati, tutti tendenti a una larga sottostima del rischio - sono commentati dai loro Autori e pubblicizzati come privi di evidenze di aumento del rischio di tumori alla testa in utilizzatori di TM, ma una analisi minuziosa dei dati mostra che i requisiti metodologici sopra elencati non sono affatto rispettati. Infatti:

- vengono esaminati, tra i tumori maligni, solo i gliomi e, tra i tumori cerebrali benigni, solo i meningiomi, oltre ai neuromi acustici e ai tumori parotidei;

- la definizione di "*uso abituale dei cellulari*", intesa come "*almeno una telefonata/settimana per almeno sei mesi*", è inadeguata;
- su 8379 casi, solo 4.521 (54%) sono "*utilizzatori regolari di telefoni cellulari*" (v. punto precedente);
- gli utilizzatori di cordless sono considerati "non esposti" nella presunzione che l'emissione elettromagnetica in questo tipo di TM sia irrilevante o comunque molto inferiore a quella dei cellulari, mentre è vero proprio il contrario,^{10-12, 16} tant'è che aumenti s.s. del rischio di astrocitomi e di meningiomi totali e soprattutto ipsilaterali si osservano anche negli utilizzatori di soli cordless da 0 per ≥ 10 anni (Tab.1A);
- i minori di 20 anni e gli abitanti in zone rurali non sono inclusi nello studio;
- solo 437 casi (5% del totale dei casi) sono "*esposti*" per 0 da ≥ 10 anni e solo 200 di questi (2% del totale) sono i casi con tumore ipsilaterale;
- la % di casi o controlli "*esposti*" per 0 da ≥ 10 anni in alcuni studi è estremamente limitata: 0% in 4 studi,^{32, 36, 39, 40} $\leq 10\%$ in 9,^{26-29, 33-35, 38, 42} non indicata in 1³¹ e, tra questi, solo il 2% sono i casi con tumore ipsilaterale;
- nell'analisi dei dati vengono enfatizzati i risultati complessivi - tumori totali sul totale dei soggetti esaminati - e viene dato scarso o nullo rilievo ai dati relativi al sottogruppo dei tumori ipsilaterali negli esposti da 0 per ≥ 10 anni;
- la partecipazione di casi o controlli allo studio è troppo scarsa: $\leq 50\%$ in 5 studi,^{30, 31, 33, 37, 41} $\leq 60\%$ in 4,^{32, 34, 39, 42} $\leq 70\%$ in altri 5;^{26, 29, 35, 36, 39}, non indicata in 1⁷
- la % di casi o controlli "*esposti*" è troppo scarsa: $< 40\%$ in 2 studi,^{34, 39} $\leq 50\%$ in 4,^{26, 29, 36, 41} $\leq 60\%$ in 10,^{27, 28, 30, 32, 33, 35, 37-39, 42} non indicata in 1;³¹
- non essendo il protocollo "in cieco", i controlli utilizzatori di cellulari ("*esposti*") sono invogliati a partecipare, mentre i non utilizzatori declinano l'invito: ciò dà luogo ad una prevalenza di "*controlli esposti*" che, da sola,

porta ad una sottostima del valore di OR che arriva a $\geq 15\%$,^{32, 42} $\geq 25\%$,^{26, 28, 29}, $\geq 30\%$ ^{7, 8, 39, 41}, e addirittura $> 50\%$;⁶

- su 1084 valori di OR $\neq 1$, ben 829 (76%) sono <1 , e 105 di questi (13%) sono s.s. (limite superiore dell'IC95% <1);
- la percentuale dei valori di OR <1 è addirittura = 100% in 1 lavoro,³¹ $\geq 90\%$ in 2 lavori,^{28, 41} $\geq 80\%$ in 6,^{32-34, 36, 37, 39} $\geq 70\%$ in 2,^{26, 29} $\geq 60\%$ in 4;^{30, 35, 38, 42}
- la probabilità che questa distribuzione così asimmetrica dei valori di OR sia casuale è $< 0,01$ in 5 lavori,^{26, 30, 31, 35, 38} $< 0,001$ in 1,²⁹ e praticamente nulla in altri 6^{28, 33, 34, 36, 37, 41} e sul totale dei dati (Fig.1B). Anche Lloyd Morgan⁴⁴ ha applicato lo stesso test a 11 studi dell'Interphone con 210 OR < 1 (76%) ed ha trovato che la probabilità che ciò sia casuale è di 6×10^{-20} ;
- in 3 studi^{26, 35, 39} i valori di OR addirittura diminuiscono con l'aumentare del tempo di esposizione o di latenza.

Nonostante questi limiti, nei lavori dell'Interphone nei quali è riportata la localizzazione dei tumori su un numero adeguato di soggetti esposti da 0 o per ≥ 10 anni,^{1, 27, 30, 33, 37, 40} si rileva un aumento s.s. del rischio di tumori ipsilaterali rispetto ai tumori totali, e ancor più rispetto ai controlaterali - come si verifica nei dati di Hardell, e in accordo con l'ipotesi di un effetto oncogeno dei TM prevalente sul lato della testa abitualmente irradiato (rapporto causa-effetto) - e anche dati di incremento s.s. del rischio di tumori totali sono presenti in alcuni lavori dell'Interphone^{34, 38, 40} (Tab.1C). Inoltre, anche quando non c'è una evidenza di aumento s.s. del rischio di tumori, si nota un aumento dei valori di OR ipsilaterali molto maggiore rispetto ai valori totali, ed una netta diminuzione di quelli controlaterali: per esempio, sia per i gliomi che per i meningiomi,²⁸ per i tumori parotidei³⁵ e ancora per i gliomi³⁶ e per i meningiomi.⁴¹

In conclusione, analizzando con spirito critico i dati dell'Interphone e considerando la sistematica sottostima del rischio che caratterizza il protocollo utilizzato, anche da questi emerge con sufficiente chiarezza l'incremento del rischio di gliomi, neuromi acustici, tumori ipsilaterali alla parotide - e persino di meningiomi - provocato dall'uso di soli cellulari dopo lunga latenza o uso prolungato (≥ 10 anni).

"Recall biases" come possibile causa di errata stima del rischio.

Gli Autori dell'Interphone hanno pubblicato vari studi sui "biases" metodologici e i difetti presenti nel protocollo adottato, che potrebbero aver dato luogo ad una errata stima dei valori di rischio.^{45, 46} Gli errori più sostanziali sono attribuiti al fatto che l'esposizione viene determinata sulla base dei dati auto-riportati dai partecipanti allo studio caso-controllo ("recall errors"); in particolare si sostiene che gli aumenti di rischio osservati in alcuni studi (v. Tab.1C) potrebbero essere dovuti ad una sovrastima dell'esposizione: non essendo il protocollo "in cieco" i casi sarebbero portati ad attribuire all'uso dei cellulari la causa dei tumori dai quali sono affetti. Tuttavia recentemente Hardell ⁴⁷ ha pubblicato i risultati di uno studio caso-controllo sulle cause di mortalità, e non di incidenza, dovuta a tumori maligni al cervello in utilizzatori di TM (20-80 anni di età) che erano morti prima di poter essere inclusi nei precedenti studi riguardanti soggetti con tumori diagnosticati nel periodo 1997-2003, e che pertanto non hanno potuto influenzare con la loro valutazione la stima dell'esposizione. In questo nuovo studio questa stima è stata ricavata mediante un questionario inviato al parente più prossimo dei casi e dei controlli deceduti, e per entrambi la percentuale di risposte è risultata elevata (74-75%). Lo studio rileva che l'uso di cellulari analogici e digitali produce un aumento s.s. del rischio di mortalità per i tumori maligni al cervello, più elevato nel gruppo con latenza > 10 anni (OR=2,4; IC95%=1,4-4,1) e che

tende ad aumentare con l'aumentare del numero di ore d'uso dei cellulari, raggiungendo il massimo nel gruppo con > 2000 ore d'uso (OR=3,4; IC95%=1,6-7,1) (rapporto causa-effetto).

Per quanto riguarda invece l'influenza che i "recall biases" potrebbero avere avuto nel dare luogo alla sistematica sottostima del rischio di tumori alla testa negli utilizzatori di cellulari che caratterizza gli studi Interphone, va segnalato che, anche nei 4 studi di coorte pubblicati sull'argomento ⁴⁸⁻⁵¹ - tutti e quattro finanziati o cofinanziati dalle Compagnie di telefonia mobile e tre ⁴⁹⁻⁵¹ ad opera di ricercatori che hanno partecipato all'Interphone (Johansen e Schuz), nei quali l'esposizione è determinata in base al fatto che i soggetti in esame lavoravano per una industria che produce telefoni cellulari (Motorola) o perché erano sottoscrittori di contratti con le compagnie telefoniche - quindi senza che ci sia stato bisogno di raccogliere i dati di esposizione tramite interviste -, e nei quali i dati di incremento del rischio di malattia o di mortalità sono ricavati dal confronto non con "controlli", la cui partecipazione allo studio può essere influenzata, bensì con i dati dei registri tumori nazionali, si constata una analoga sovrabbondanza di dati che sembrano indicare una riduzione del rischio negli esposti: 80-90% delle stime di rischio sono < 1, in parte rilevante (30-60%) s.s., e la probabilità che questa distribuzione dei valori di rischio sia casuale è < 0,01, ⁵⁰ <0,001 ^{49, 51} o praticamente nulla.⁴⁸

Ma ciò che desta maggiore sconcerto è che in questi lavori la riduzione del rischio riguarda, non solo i tumori alla testa e al sistema nervoso centrale, ma anche organi che sicuramente non sono colpiti dalle radiazioni emesse dai cellulari (in particolare polmoni, stomaco, fegato e pancreas), e addirittura tutte le forme di cancro, i problemi cardiaci, la cirrosi epatica e gli incidenti automobilistici. Come se l'esposizione alle radiofrequenze emesse dai cellulari fosse in grado di proteggere non solo dal rischio di tutte le forme di cancro, ma anche di migliorare la qualità della vita! Chiaramente queste sono ulteriori

prove di un effetto riduttivo sulla valutazione del rischio dovuto ad errori sistematici e a condizionamenti metodologici.

N.B.: nonostante questi limiti sostanziali che ne annullano qualsiasi rilevanza scientifica, i risultati dei primi studi caso controllo ⁶⁻⁹ e anche quelli di questi studi di coorte, per il numero particolarmente elevato di soggetti presi in esame (circa 200.000 dipendenti della Motorola e più di 400.000 sottoscrittori di contratti di telefonia mobile), vengono presi a supporto delle tesi di quanti sostengono l'innocuità dell'uso dei TM (v. poi).

Hardell *versus* Interphone: gli ultimi studi pubblicati.

Particolarmente illuminanti sono i risultati dell'ultima metaanalisi di Hardell che comprende anche dati dell'Interphone: ¹⁹ mentre dal totale dei dati esaminati non risulta alcun aumento del rischio di tumori alla testa negli utilizzatori di TM, limitando l'analisi ai soli tumori ipsilaterali nei soggetti con ≥ 10 anni di latenza o d'uso dei TM, si evidenzia un aumento rilevante e s.s. del rischio sia per i gliomi (OR=1,9; IC95%=1,4-2,4) che per i neuromi acustici (OR=1,6; IC95%=1,1-2,4). Se poi si separano i dati relativi ai due gruppi di provenienza, si vede che tra i dati di Hardell c'è sempre un'ampia prevalenza di valori di OR > 1 (91% sul totale di tumori, addirittura 100% sui soli tumori ipsilaterali), in gran parte s.s. (52% e 60% rispettivamente), con probabilità praticamente nulla che una distribuzione così asimmetrica del valore di rischio sia casuale. Invece tra i dati totali dell'Interphone prevalgono gli OR <1 (67%), in parte (14%) s.s. Ma, se l'analisi dei dati Interphone si limita ai soli tumori ipsilaterali, la distribuzione si capovolge: 90% dei valori di OR sono > 1 e, di questi, il 22% sono s.s. (Fig.1C).

Questi dati confermano che, tra i requisiti che uno studio epidemiologico sull'argomento deve avere, è determinante l'individuazione dei soggetti portatori di tumori ipsilaterali e con ≥ 10 anni di esposizione o di latenza.

In questa ottica, l'esame del lavoro conclusivo del Gruppo di Studio Interphone sui gliomi e i meningiomi ¹ fornisce una visione del tutto opposta alle conclusioni che ne hanno tratto gli Autori e la maggior parte dei commentatori. Infatti, tra i dati riportati:

- la partecipazione allo studio dei casi selezionati è scarsa (78% per i meningiomi e 64% per i gliomi) e quella dei controlli assolutamente insufficiente (53%);
- il tempo medio cumulativo dell'uso dei cellulari è limitato: 75 ore per i meningiomi (mediamente 2 ore/mese, cioè 4 min/giorno) e 100 ore per i gliomi (mediamente 2,5 ore/mese, cioè 5 min/giorno);
- il numero di casi con ≥ 10 anni di latenza e di "regolare" uso ipsilaterale dei cellulari è molto limitato: 40 (3% su 1262 casi) per i meningiomi, e 108 (6,5% su 1666 casi) per i gliomi;
- complessivamente, la prevalenza di valori di $OR < 1$ è molto elevata (90% circa), e più del 30% di questi sono s.s.; invece, l'analisi limitata ai soli soggetti con "tempi cumulativi d'uso più elevati" mostra una netta prevalenza di valori di $OR > 1$: 90% per i meningiomi e 100% per i gliomi, e il 20% di questi ultimi è s.s. - con probabilità praticamente nulla che questa distribuzione così asimmetrica dei valori di OR sia casuale (Fig.1D);
- usando come gruppo di riferimento quello col tempo di latenza più breve dall'inizio dell'uso regolare dei cellulari - con lo scopo di correggere la sottostima del rischio - i valori di OR per i gliomi sono quasi tutti > 1 (18 su 22), il 30 % dei quali s.s. (6 su 18), con una chiara relazione dose - risposta: tra gli esposti da ≥ 10 anni c'è un rischio raddoppiato di sviluppare un tumore maligno al cervello, in particolare ipsilaterale ($OR=1,96$; $IC95\%=1,22-3,16$), maggiore rispetto ai tumori totali e ancor più rispetto ai controlaterali (v. Tab.1C in questo testo, Tab.5 nel lavoro Interphone e Tab. nella sua Appendice 2 online).

Pertanto, nonostante i molti limiti dovuti ad un protocollo inadeguato, i dati estrapolati dai lavori dell'Interphone, nei quali venga esaminata la localizzazione dei tumori su un numero adeguato di soggetti esposti da 0 a per ≥ 10 anni, confermano un aumento s.s. del rischio di gliomi, neuromi acustici e tumori parotidei ipsilaterali, maggiore rispetto ai tumori totali e ancor più rispetto ai controlaterali - come si verifica nei dati di Hardell - in accordo con l'ipotesi di un effetto oncogeno dei TM prevalente sul lato della testa abitualmente irradiato (rapporto causa-effetto).

Valutazioni critiche e correttezza della documentazione scientifica.

Hardell ed altri Autori hanno pubblicato, oltre a sistematici commenti critici sui singoli lavori dell'Interphone,⁵²⁻⁶¹ anche diversi articoli sulla individuazione degli errori metodologici del protocollo adottato dall'Interphone e delle conseguenti carenze dei dati sperimentali.⁶²⁻⁶⁶ Inoltre, come si è visto, Hardell e altri Autori hanno anche incorporato fedelmente nelle loro metaanalisi i dati "significativi" dei lavori Interphone,¹⁷⁻²⁴ cioè quelli sui tumori ipsilaterali in soggetti esposti da 0 a per ≥ 10 anni ai TM, ed hanno confermato anche in questo modo gli aumenti consistenti e s.s. (OR = quasi 2) del rischio di tumori alla testa, anche se inferiori rispetto alle stime ottenute con le "pooled analyses" dei soli dati di Hardell,¹⁰⁻¹² a causa della sistematica sottostima del rischio che caratterizza i lavori dell'Interphone.

Anche Saracci e Samet,⁶⁷ nel loro commento in appendice allo studio Interphone conclusivo sui tumori cerebrali ¹ - dal titolo già molto significativo "*Call me on my mobile phone ... or better not ?*" - hanno sottolineato alcuni dei più importanti biases che inficiano le conclusioni di questo studio, in particolare:

- la durata troppo limitata dell'esposizione o del tempo di latenza (< 5% dei casi di meningioma e < 5% dei casi di glioma hanno > 10 anni di latenza dall'inizio di uso dei TM);
- la sistematica riduzione del rischio (mediamente dell'ordine del 30%) che ha una minima probabilità di essere dovuta al caso;
- l'utilizzo giornaliero troppo limitato dei cellulari anche nella categoria a più alta esposizione, rispetto all'uso intensivo che ne viene fatto oggi;
- il fatto che il rischio di tumori e anche di malattie neurodegenerative risulta ridotto persino in alcuni studi di coorte che fanno capo ad Autori dell'Interphone^{50, 51} - nei quali i biases di partecipazione e i "recall biases" non trovano posto -, come se gli utilizzatori di cellulari costituissero un sottogruppo della popolazione particolarmente in salute, capace di manifestare un effetto benefico legato all'uso dei cellulari;
- la presenza di sostanziali biases come spiegazione più plausibile dei dati ottenuti, tale da oscurare il possibile rischio suggerito dall'aumento quasi sistematico dei valori di OR (1,45 per i meningiomi, e 1,96 per i gliomi), quando il tumore viene riferito al lato abituale d'uso dei cellulari.

Al contrario gli Autori dell'Interphone non hanno mai tentato di spiegare le cause della differenza dei loro risultati da quelli di Hardell [v. anche il commento di Rothman a questo proposito,² riportato nella Premessa di questo testo]. Molto più semplicemente i dati di Hardell vengono ignorati dall'Interphone, al più sono considerati "di scarsa rilevanza", se non addirittura manipolati in modo da far risultare del tutto tranquillizzanti i risultati complessivi. Emblematica, a questo proposito, è la metaanalisi di Lahkola⁴³ per la scelta dei dati e per la loro sistematica manipolazione. Infatti, tra i dati usati per l'elaborazione della metaanalisi ci sono i seguenti:

- Johansen,⁴⁹ per il quale vengono indicati 82 casi con una esposizione media di 3,1 anni, mentre nel lavoro originale si specifica che solo 3 casi hanno una esposizione di almeno 3 anni;
- Auvinen,⁹ per il quale vengono indicati 18 casi con una esposizione superiore a 2 anni, mentre nel lavoro originale si specifica che l'esposizione è inferiore a 1 anno per chi ha usato digitali e a 2-3 anni per chi ha usato analogici;
- Christensen,²⁹ per il quale vengono indicati 83 casi con esposizione superiore a 5 anni, mentre nel lavoro originale si specifica che solo 14 casi di gliomi e 6 di meningiomi hanno un'esposizione sufficientemente lunga perché i tumori possano essersi manifestati e che "questo impedisce qualsiasi conclusione sicura", e inoltre si afferma che "non c'è alcuna plausibilità biologica che giustifichi il dato relativo ad una diminuzione (di quasi il 40%) del rischio di gliomi ad alto grado di invasività associata all'uso di telefoni cellulari. Perciò c'è la possibilità di errori di selezione o di fattori di confondimento";
- Schoemaker,³⁰ per il quale vengono riportati 127 casi di neuromi con esposizione di almeno 5 anni, con un OR=0,95 (IC95%=0,75-1,18), mentre non si riportano i dati relativi ai casi con almeno 10 anni di esposizione con OR per i neuromi ipsilaterali = 1,8 (IC95%=1,1-3,1).

Ma la manipolazione più grave consiste nel modo in cui vengono riportati i dati di Hardell:

- Hardell,⁶⁸ per il quale viene riportato un OR=0,83 (IC95%=0,49-1,42) per i tumori totali con > 5 anni di latenza, mentre non sono riportati i valori di rischio per i tumori ipsilaterali sul lato destro (OR=2,45; IC95%=0,78-7,76) e per quelli sul lato sinistro (OR=2,40; IC95%=0,52-10,9);
- Hardell,⁶⁹ per il quale viene riportato un OR=0,9 (IC95%=0,6-1,5) per i tumori totali con > 5 anni di latenza, mentre non sono riportati i dati relativi

- ai tumori totali (OR=1,3; IC95%=1,02-1,60), a quelli con almeno 10 anni di esposizione (OR=1,8; IC95%=1,10-2,90), ai soli tumori ipsilaterali (OR=2,5; IC95%=1,3-4,9) e ai soli neuromi ipsilaterali (OR=3,5; IC95%=1,8-6,8);
- Hardell,¹⁴ per il quale viene riportato un OR=1,4 (IC95%=1,02-1,93) per i tumori totali con > 5 anni di latenza, mentre non sono riportati i valori di rischio per i meningiomi ipsilaterali con almeno 10 anni di esposizione dopo uso di soli analogici (OR=2,1; IC95%=1,1-4,3), di soli digitali (OR=1,7; IC95%=1,1-2,6) e di soli cordless (OR=2,3; IC95%=1,1-4,9); e nemmeno quelli per i neuromi acustici ipsilaterali con almeno 10 anni di latenza dopo uso di soli analogici (OR=4,2; IC95%=1,8-10,0), di soli digitali (OR=2,5; IC95%=1,2-5,2) e di soli cordless (OR=1,7; IC95%=0,8-3,5); e neppure quelli per gli astrocitomi ipsilaterali con almeno 10 anni di latenza dopo uso di soli analogici (OR= 4,7; IC95%=2,4-9,2), di soli digitali (OR=4,5; IC95%=2,0-10,0) e di soli cordless (OR=3,7; IC95%=1,8-7,2);
 - Hardell,¹⁵ per il quale viene riportato un OR=1,49 (IC95%=1,10-2,02) per i tumori totali con > 5 anni di latenza, mentre non vengono riportati i valori di rischio per il totale di tumori dopo uso di soli analogici (OR=2,6; IC95%=1,5-4,3), per quelli con almeno 10 anni di latenza (OR=3,5; IC95%=2,0-6,4), e nemmeno per quelli con almeno 15 anni di latenza (OR=6,1; IC95%=2,5-15,0); non si citano neppure i valori per i tumori totali dopo uso di soli digitali (OR=1,9; IC95%=1,3-2,7), quelli con almeno 10 anni di latenza (OR=3,6; IC95%=1,7-7,5); come pure quelli per i tumori totali dopo uso di soli cordless (OR=2,1; IC95%=1,4-3,0) e quelli con almeno 10 anni di latenza (OR=2,9; IC95%=1,6-5,2).

In conclusione, l'aver incluso nella metanalisi, spacciandoli per casi con almeno 5 anni di esposizione, un gran numero di casi con tempi di latenza spesso molto inferiori e, per di più, l'aver incluso tra i dati presi dai 4 lavori di Hardell solo i casi totali e con esposizione inferiore a 10 anni, anziché i dati

ben più significativi relativi ai tumori ipsilaterali dopo ≥ 10 -15 anni di esposizione o di latenza, rappresenta una ingiustificabile manipolazione finalizzata a fornire - tramite il risultato della metaanalisi così costruito, ovviamente privo di indicazione di un aumento del rischio - una informazione falsamente tranquillizzante sul rischio di tumori alla testa negli utilizzatori di TM.

Anche nella metaanalisi ICNIRP/Interphone di Ahlbom ³ vengono ingiustificatamente inclusi i risultati dei primi studi caso controllo,⁶⁻⁹ degli studi di coorte ⁴⁸⁻⁵¹ e dei primi lavori di Hardell ^{68,69} - privi o comunque carenti di dati relativi a soggetti con ≥ 10 anni di latenza -, in modo da diluire e rendere prive di significatività statistica le stime complessive di rischio, azzerando il peso determinante dei dati di Hardell ¹³⁻¹⁶ e delle sue "pooled analyses" ¹⁰⁻¹² che sono ben più significativi. Inoltre:

- nella Tab. sui gliomi vengono riportati i dati di Hardell ¹⁵ relativi a tutti i tumori maligni cerebrali dopo ≥ 10 anni d'uso o di latenza che sono sì significativi (OR=2,4; IC95%=1,6-3,4 per gli analogici; OR=2,8; IC95%=1,4-5,7 per i digitali), ma comunque meno rispetto a quelli non riportati riferiti ai soli gliomi (OR=2,7; IC95%=1,8-4,2 per gli analogici; OR=3,8; IC95%=1,8-8,1 per i digitali; OR=2,2; IC95%=1,3-3,9 per i cordless);
- il fatto che nella quasi totalità dei lavori dell'Interphone gli esposti a cordless siano finiti tra i "non esposti" viene passato sotto silenzio.

Inoltre (e valga come esempio della "serietà" con cui è costruita questa rassegna) si sostiene che gli unici 3 lavori dell'Interphone nei quali è stata esaminata la relazione tra uso di cordless e gliomi non hanno evidenziato alcun aumento del rischio di questi tumori. I tre lavori citati sono:

- Lonn,²⁸ che riporta 5 tabelle di dati sulla relazione tra gliomi e uso di cellulari analogici e digitali senza alcun dato sui cordless: questi vengono citati solo nelle ultime 3 righe del testo relativo ai risultati, nelle quali si

riporta un unico valore di OR per i gliomi dopo uso "regolare" (cioè "almeno 1 volta/settimana per almeno 6 mesi"!)) di cordless (OR=0,8; IC95%=0,5-1,1), senza dire su quanti casi e controlli il dato si basa, qual'è stato il tempo di latenza, ecc;

- Schuz,³⁴ che non trova correlazioni tra uso di cordless e aumentata incidenza di gliomi, anche qui dopo "uso regolare" definito come sopra, per di più in assenza di casi e controlli esposti da o per almeno 10 anni;
- Schuz,⁷⁰ che riporta l'effetto non dell'uso dei cordless ma dell'esposizione passiva e "in campo lontano" a una loro stazione radio-base collocata in prossimità dell'abitazione dei soggetti esaminati: il lavoro non evidenzia aumento di gliomi su 3 casi sicuramente esposti e 5 probabilmente esposti (3 per 1-4 anni, 2 per almeno 5 anni), con 6 su 8 (75%) valori di OR < 1 (fino a 0,33) e IC95% estremamente ampi (da 0,04 a 4,48);
- sempre per i gliomi, non vengono citati i dati di Schuz³⁴ né quelli della Hours,³⁸ riportati in Tab.1C;
- nella Tab. sui gliomi ipsilaterali non vengono riportati i dati di Hardell¹⁰ negli esposti da ≥ 10 anni che sono significativi (OR=3,3; IC95%=2,0-5,4 per i cellulari analogici e digitali; OR=5,0; IC95%=2,3-11,0 per i cordless);
- nella Tab. sui neuromi non è incluso il lavoro di Lonn²⁷ che pure fa capo all'Interphone e che riporta aumenti estremamente significativi di neuromi ipsilaterali dopo almeno 10 anni di uso continuato di telefoni cellulari (OR=3,1; IC95%=1,2-8,4) e ancor più di latenza (OR=3,9; IC95%=1,6-9,5);
- nella stessa Tab. sui neuromi vengono riportati una serie di dati di rischio negativi di Schoemaker³⁰ per i tumori totali, mentre il dato positivo e s.s. sui tumori ipsilaterali dopo 10 anni d'uso dei telefoni cellulari (OR=1,8; IC95%=1,1-3,1) viene citato solo nel testo ma non viene incluso nella metaanalisi, e gli Autori sostengono che questo dato "sembra dovuto probabilmente ad un bias anziché ad un effetto causale";

- nella Tab. sui tumori parotidei vengono riportati solo i dati non significativi della Sadetzky,⁴⁰ mentre non si fa alcun cenno, nemmeno nel testo, a quelli significativi da questa rilevati tra gli utilizzatori per lungo tempo di TM, soprattutto nelle aree rurali (v. Tab.1C);
- anche i dati di Auvinen ⁹ sull'aumento, anche se statisticamente non significativo, dei tumori alle ghiandole salivari vengono "liquidati" assieme a quelli della Sadetzky,⁴⁰ perchè gli OR per i tumori controlaterali risultano sostanzialmente ridotti in entrambi gli studi. Ma gli Autori si contraddicono perchè essi stessi avevano spiegato nell'introduzione di questo lavoro che il 97%-99% dell'energia elettromagnetica emessa dai TM viene assorbita nell'emisfero sul quale viene usato il TM e che, quindi, i tumori controlaterali sono estremamente rari.

Secondo Ahlbom,³ i risultati di questa metaanalisi sconfesserebbero i risultati di Hardell, anche se si riconosce che "i risultati positivi (di Hardell) non sembrano avere caratteristiche strutturali per quanto riguarda la composizione dei gruppi di casi e di controlli che possano avere influenzato l'associazione tra uso dei TM e aumento del rischio di tumori in una direzione positiva", e anche se più avanti gli Autori si contraddicono sostenendo che "aspetti particolarmente sottili, relativi alla raccolta e ai metodi di analisi dei dati, possono essere responsabili di queste apparenti discrepanze".

Inoltre, nella discussione dei dati così riportati desta perplessità il fatto che si riconosce che negli studi Interphone è presente un "bias di selezione"(non essendo il protocollo "in cieco" c'è una prevalenza di controlli esposti che abbassa la stima dell'OR), ma si afferma che questo incide diminuendo per non più del 10% i valori degli OR. Invece, come si è visto in precedenza, l'analisi dei dati riportati nei singoli lavori dell'Interphone evidenzia una riduzione che arriva a $\geq 15\%$,^{32, 42} $\geq 25\%$,^{26, 28, 29, 39} $> 35\%$,⁴¹ e in

altri studi caso controllo inclusi nella metaanalisi di Ahlbom tale riduzione arriva a > 30%,^{7, 8} e addirittura al 58%.⁶

Possibili conflitti di interesse.

Il contrasto tra i dati positivi di Hardell e quelli negativi, o comunque presentati come rassicuranti, dell'Interphone è analizzato dagli Autori delle metaanalisi di 24 studi caso-controllo ⁷¹ che trovano una correlazione positiva tra uso dei TM e aumento s.s. del rischio di tumori alla testa in 10 "high-quality studies" (7 di Hardell, solo 1 dell'Interphone, 2 di altri gruppi), ed invece una correlazione negativa (cioè un effetto apparentemente protettivo dell'uso dei TM) in 14 "low-quality studies" (12 dell'Interphone, 2 di altri gruppi, nessuno di Hardell). I principali elementi utilizzati da questi Autori per la valutazione della "qualità dei lavori" sono i seguenti:

- protocollo "in cieco" o "non in cieco";
- assenza o presenza di "biases" di partecipazione e di selezione dei casi e dei controlli;
- esposizione congrua o incongrua ai fini di un possibile effetto oncogeno;
- tempo di esposizione o di latenza sufficiente o insufficiente in rapporto ai tempi di sviluppo e alle possibilità di diagnosi dei tumori esaminati;
- analisi o mancata analisi della lateralità dei tumori;
- finanziamenti pubblici o da Compagnie di telefonia mobile.

La conclusione di questi Autori è che "si debbono citare le fonti di finanziamento di questi studi perché è possibile che queste abbiano influenzato i rispettivi protocolli metodologici ed i risultati". I lavori di Hardell sono sempre finanziati solo da Enti Pubblici, mentre i lavori dell'Interphone sono stati inizialmente co-finanziati dall'Unione Europea (3,85 milioni di Euro) e per più del 50% dalle Compagnie di telefonia mobile (4,2 milioni di Euro dal Mobile Manufacturers Forum, dalla Global System for Mobile Communication

Association e dalla Canadian Wireless Telecommunication Association, CWTA).⁴⁴ Gli Autori dell'Interphone hanno poi ricevuto ulteriori finanziamenti dalle rispettive Compagnie nazionali, cosicchè una porzione di gran lunga prevalente dei finanziamenti di tali studi proviene dall'industria di telefonia mobile.

Alcuni esempi di questi fondi aggiuntivi sono i seguenti:

- il lavoro di Schoemaker,³⁰ al quale hanno preso parte alcuni dei più autorevoli Autori dell'Interphone (Ahlbom, la Feychting, Lonn, Swerdlow, Auvinen, Christensen, Johansen, Klæboe, la Hepworth e la stessa Cardis, responsabile del Progetto), è stato ulteriormente finanziato dalle Compagnie di telefonia mobile attive nel Regno Unito (O2, Orange, T-Mobile, Vodafone, "3"), e così pure il lavoro della Hepworth,³³ per di più cofinanziato anche dal Mobile Telecommunication Health and Research (MTHR) e dalla Scottish Executive;
- il lavoro della Hours,³⁸ al quale pure ha partecipato la Cardis, è stato ulteriormente finanziato dalle Compagnie di telefonia mobile attive in Francia (Orange, SFR, Bouygues -Télécom);
- il lavoro della Lahkola³¹ è stato ulteriormente finanziato dalle Compagnie di telefonia mobile Finlandesi tramite la National Technology Agency (TEKES);
- il lavoro di Vrijheid⁴⁶ è stato ulteriormente finanziato dalla CWTA;
- il lavoro di Schuz³⁴ è stato ulteriormente finanziato dal German Mobile Phone Research Program (GMPPR), al quale partecipano le Compagnie di telefonia mobile Tedesche;
- il lavoro collaborativo della Cardis⁴⁵ è stato ulteriormente finanziato dalle Compagnie di telefonia mobile nazionali dei vari partecipanti (CWTA, MTHR, SFR, GMPPR, Orange, O2, T-mobile, Vodafone, "3" e altri ancora);

- i lavori di Christensen ²⁹ e di Schuz ⁵⁰ sono firmati anche da 2 dipendenti (Boice e McLaughlin) dell'International Epidemiology Institute (IEI), una Compagnia privata specializzata in consulenze per le industrie, comprese quelle della telefonia mobile, nonostante il nome altisonante.⁷²

Questi fondi aggiuntivi non sono inclusi nel protocollo Interphone che avrebbe dovuto garantire la completa indipendenza scientifica dei ricercatori e, quindi, l'affidabilità dei risultati, anche se vari Autori sottolineano che neppure tali fondi hanno condizionato le loro ricerche.

Nonostante ciò, tra gli Autori responsabili dei 17 lavori Interphone, 10 non dichiarano nulla a proposito di eventuali conflitti di interesse,^{26-31, 33, 37, 40, 41} altri 3 ^{34, 35, 39} riportano "conflitti di interesse: nessuno dichiarato" (non è chiaro se questa formula è opera degli Autori o dell'Editore), e solo 4 dichiarano esplicitamente di non avere "nessun conflitto di interessi".^{32, 36, 38, 42} Il lavoro conclusivo dell'Interphone,¹ pur riportando tutti i finanziamenti privati ottenuti, compresi quelli che hanno avuto i singoli lavori dalle Compagnie di telefonia mobile nazionali, riporta, come unico conflitto di interesse, un finanziamento della Compagnia Australiana Telstra per una relazione su invito del Prof. Armstrong, uno dei componenti il team Australiano dell'Interphone.

Anche altri lavori "negativi" citati nella presente rassegna sono stati finanziati dall'industria della telefonia mobile: per esempio, i lavori di Muscat ^{6, 7} hanno ricevuto circa 600,000 \$ USA dalla Cellular Industry Telecommunications Association attraverso la Wireless Technology Research,⁴⁴ il lavoro di Johansen ⁴⁹ (anche questo firmato da Boice e McLaughlin, v. sopra) è stato finanziato da TeleDanmark Mobil, Sonofon e IEI, e quello di Morgan dalla Motorola.⁴⁸

L'intervento degli operatori di telefonia mobile nelle ricerche su un tema di tale rilevanza sanitaria e sociale, nonostante le rassicurazioni fornite circa

l'indipendenza dei ricercatori, non può non destare preoccupazione, visti i limiti metodologici - con effetto fortemente riduttivo sulla valutazione del rischio - di questi lavori, i risultati ottenuti e l'interpretazione sostanzialmente rassicurante di tali risultati fornita, oltre che dagli stessi Autori, dalla IARC/OMS,⁷³ dall'ICNIRP,^{3, 74-76} e dalla CE/SCENIHR.^{77,78}

Alla fine, scartata l'ipotesi di un effetto protettivo dei cellulari sul rischio di tumori alla testa, l'unica spiegazione dei dati "negativi" dell'Interphone sta nell'effetto fortemente riduttivo sulla valutazione del rischio di tutti gli errori consentiti dall'adozione di un protocollo "non in cieco" - a tutto vantaggio delle Compagnie di telefonia mobile che cofinanziano il Progetto -, mentre i dati positivi di Hardell si basano su un protocollo "in cieco" del tutto affidabile (Box 1).

BOX 1 Errori metodologici e "biases" dei lavori che adottano il protocollo "non in cieco" dell'Interphone.^{1, 3, 26-43} Affidabilità del protocollo "in cieco" adottato da Hardell.^{10-17, 47}

BOX 1 Methodological errors and biases in studies adopting non-blind protocol by Interphone.^{1, 3, 26-43} Reliability of the blind protocol by Hardell.^{10-17, 47}

- 1 **Interphone:** inadeguata valutazione dell'"uso regolare dei cellulari", definito come "almeno 1 telefonata/settimana, per ≥ 6 mesi".
Hardell: uso significativo dei TM. Tra i casi, > 700 hanno > 500 ore d'uso dei TM, > 200 ne hanno > 2000 ; cioè da 8 a 30 min/giorno da o per ≥ 10 anni.
- 2 **Interphone:** insufficiente tempo di esposizione o di latenza rispetto al tempo di sviluppo dei tumori esaminati. ≥ 10 anni solo nel 5% dei casi.
Hardell: esposizione e latenza compatibili col tempo di sviluppo dei tumori esaminati. L'11% dei soggetti sono esposti da ≥ 10 -15 anni.
- 3 **Interphone:** mancata inclusione degli utilizzatori di cordless, che pure sono soggetti esposti.
Hardell li include.
- 4 **Interphone:** mancata inclusione dei minori di 30 anni che sono tra i più esposti.
Hardell li include.
- 5 **Interphone:** mancata inclusione degli abitanti in zone rurali che sono tra i più esposti.
Hardell li include.
- 6 **Interphone:** mancata inclusione dei casi deceduti e di quelli troppo debilitati per rispondere all'intervista fatta durante il ricovero post-operatorio.
Hardell li include (vedi punti 12, 13 qui sotto).
- 7 **Interphone:** mancata distinzione della lateralità dei tumori in rapporto alla lateralità d'uso dei cellulari. I casi con tumori ipsilaterali e con ≥ 10 anni di esposizione o di latenza sono meno del 2% del totale dei casi.
Hardell analizza sempre la lateralità dei tumori in rapporto alla lateralità d'uso dei TM ($> 50\%$ dei casi con tumori ipsilaterali tra quelli con ≥ 10 anni di esposizione o di latenza).
- 8 **Interphone:** mancata analisi di altri tipi di tumori maligni e benigni al cervello, a parte astrocitomi e meningiomi.
Hardell analizza molti tipi di tumori maligni e benigni al cervello, oltre ad astrocitomi e meningiomi (v. testo).
- 9, 10 **Interphone:** biases di partecipazione e di selezione dei controlli. La partecipazione dei controlli è ridotta fino al 60%, a volte fino al 40%: non essendo il protocollo "in cieco", gli esposti sono invogliati a partecipare, mentre i non esposti in gran parte rinunciano.
Hardell: essendo il protocollo "in cieco", esposti e non-esposti partecipano allo studio in eguale proporzione ed in percentuale molto elevata (90%).
- 11 **Interphone:** bias di raccolta dati. I controlli sono intervistati più tardi (anche dopo più di 9 mesi) rispetto ai casi e - data la rapida diffusione dell'uso dei TM - gli esposti sono in percentuale maggiore nei controlli che nei casi.
Hardell: i dati sono raccolti contemporaneamente sia tra i casi che tra i controlli.
- 12, 13 **Interphone:** inaffidabilità dei dati e bias di attribuzione della lateralità d'uso del cellulare. Quando i soggetti sono troppo debilitati le informazioni sull'uso dei TM, fornite da un parente (fino al 40% dei casi), sono poco affidabili. Inoltre il paziente - intervistato durante il ricovero post-operatorio - può riferire la lateralità d'uso più recente che, a causa dei disturbi provocati dal tumore, non coincide con quella abituale prima della comparsa del tumore stesso.
Hardell: i dati sono raccolti mediante questionario inviato ai casi ed ai controlli nelle loro abitazioni, dopo la fine del ricovero durante la loro convalescenza; inoltre i dati sono sempre forniti dagli interessati.
- 14 **Interphone:** bias di documentazione. Nella bibliografia a supporto dell'esito tranquillizzante del lavoro sono riportati, senza valutazione critica, i dati "negativi", mentre i dati positivi di Hardell sono ignorati, sottovalutati o manipolati.
Hardell: i lavori dell'Interphone sono sempre citati ed analizzati criticamente: i dati significativi (≥ 10 anni di esposizione o di latenza ed ipsilateralità dei tumori) vengono inclusi nelle metaanalisi (vedi Tab.1B).
- 15 **Interphone:** bias di finanziamento. I lavori sono tutti largamente co-finanziati dalle Compagnie di telefonia mobile, ed i risultati complessivi sono pubblicizzati come tranquillizzanti, mentre quelli positivi - pure presenti in molti lavori dell'Interphone (v. Tab.1C) - non vengono sottolineati, e a volte nemmeno inclusi nelle metaanalisi.
Hardell: i lavori sono sempre finanziati solo da Enti Pubblici.

CONCLUSIONI

L'analisi comparata dei risultati degli studi epidemiologici sulla relazione tra uso dei TM e rischio di tumori alla testa, basata su criteri imparziali come sono quelli indicati nella Premessa alla presente rassegna, evidenzia l'affidabilità della metodologia e dei risultati di Hardell, e mette invece in luce una serie di limiti, errori e condizionamenti negli studi dell'Interphone e di altri Autori.

Stabilito dunque che il rischio provocato dall'uso dei TM è sufficientemente provato dai dati sull'aumento dell'incidenza di tumori ipsilaterali alla testa (gliomi cerebrali, neuromi acustici, e tumori parotidei) negli utilizzatori di TM da 0 per ≥ 10 anni, resta da chiedersi se già oggi sia possibile una valutazione di tale rischio in termini di nuovi casi di tumore. Lloyd Morgan ⁴⁴, pur sottostimando al 50% il numero di utilizzatori di cellulari, senza considerare il rischio per gli utilizzatori di cordless e assumendo una latenza di 30 anni per i tumori indotti dai TM, ha calcolato un'incidenza aggiuntiva di 380.000 tumori alla testa entro il 2014 solo negli USA, il che comporterebbe un aumento della spesa sanitaria di 10 mld di dollari, e la necessità di aumentare il numero di neurochirurghi di almeno 7 volte! Tenuto conto del n. reale di abbonamenti di cellulari (già più di 5 miliardi entro la fine del 2010), dei dati di Hardell sul raddoppio del rischio di tumori alla testa già dopo 10-15 anni di latenza o d'uso dei TM (anche solo dei cordless), e del rischio maggiore per chi ha iniziato ad usare i TM in giovane età, è chiaro che la cifra sopra indicata rappresenta solo la punta di un iceberg la cui vera entità - comunque sconvolgente in termini di spesa sanitaria, di "costi" sociali e di sofferenze personali - potrà essere accertata solo tra 10-20 anni!

Noi riteniamo che gli incrementi dei rischi oncogeni correlati all'uso dei TM, supportati da una ricca documentazione sulla plausibilità biologica di tale

azione cancerogena,^{4, 24, 79-82} giustifichino già oggi l'applicazione del principio di minimizzazione a questi tipi di esposizioni. Possibili obiettivi di prevenzione primaria, sostenuti da autorevoli fonti,⁷⁹⁻⁸⁴ sono:

- l'adeguamento dei limiti di esposizione agli obiettivi di qualità "cautelativi" (0,5 V/m anziché 6 V/m, in Italia);
- la limitazione della diffusione delle tecnologie wireless nelle scuole e nei luoghi molto frequentati (biblioteche, uffici);
- l'informazione a partire dalle scuole sui rischi da esposizioni a radiofrequenze, accompagnata da misure volontarie di autotutela basate sull'uso cautelativo delle varie tecnologie, in particolare dei TM;*
- la limitazione dell'uso dei cellulari e dei cordless da parte dei minori di 14 anni;
- campagne di monitoraggio epidemiologico della possibile azione oncogena delle emissioni a radiofrequenza anche nelle esposizioni professionali e residenziali.

* Un decalogo di precauzioni da adottare nell'uso dei TM per ridurre sostanzialmente l'esposizione alle radiazioni emesse è stato stilato dall'Ordine dei Medici di Vienna nel 2006, adottato nello stesso anno dall'Agenzia Francese per le Radiofrequenze (www.sante_radiofrequences.org), da diversi Comitati Scientifici,⁷⁹⁻⁸¹ da un documento sottoscritto da 24 scienziati (www.devradavis.com), e può essere consultato sul sito www.applelettrosmog.it.

(Box conclusivi)

"Che cosa era già noto"

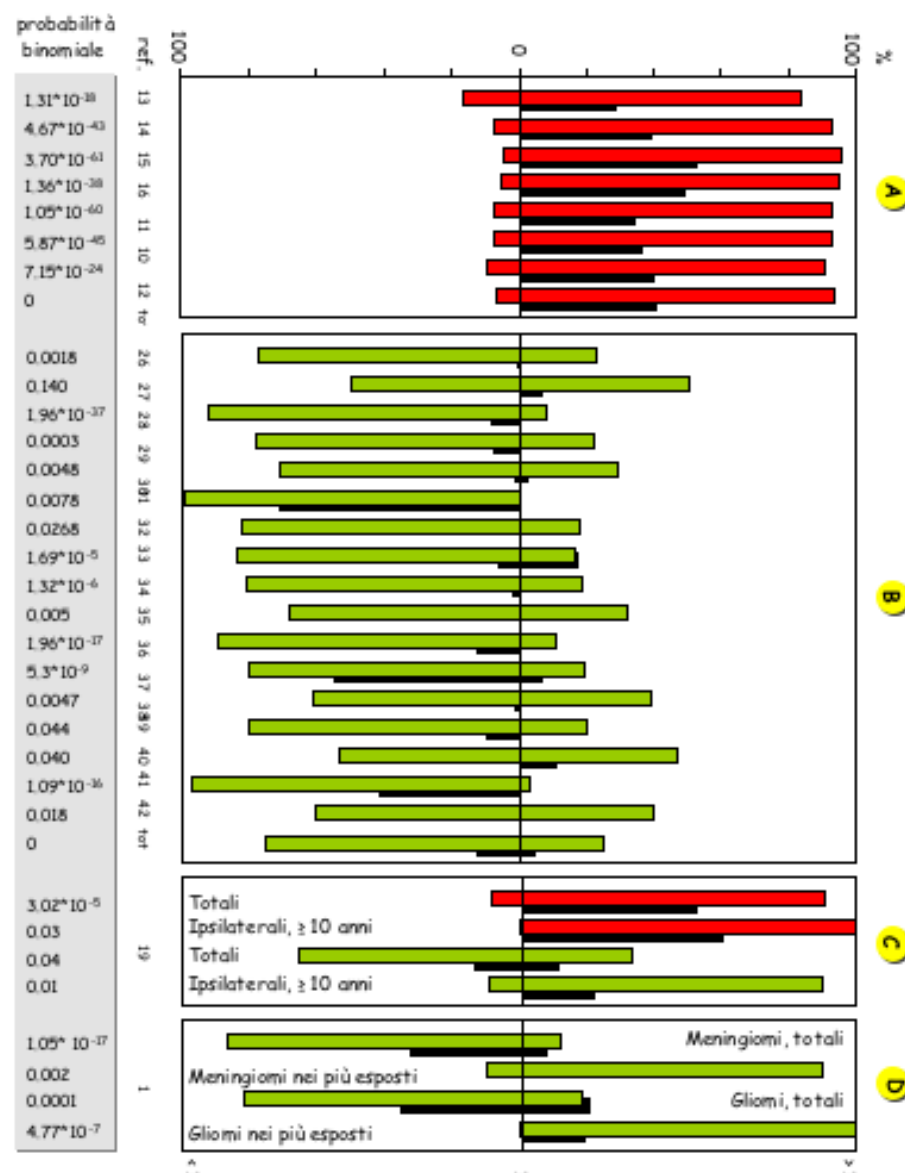
Il sospetto che l'uso prolungato dei TM aumenti il rischio di tumori alla testa è alimentato dai dati epidemiologici di Hardell e dai dati sperimentali che ne supportano la plausibilità biologica del meccanismo di azione oncogenetico. Tuttavia i dati "negativi" - o comunque pubblicizzati come rassicuranti - del progetto Interphone ed altri dati, sostenuti dall'interpretazione che ne viene data dalle Commissioni e Agenzie Internazionali e Nazionali deputate alla tutela della salute, ha reso finora confuso il quadro sull'argomento, impedendo di fatto l'adozione di qualsiasi disposizione cautelativa e persino la pubblicizzazione di alcune semplici norme di autotutela basate sull'uso prudentiale dei TM.

"Che cosa si aggiunge di nuovo"

L'analisi comparata dei risultati di Hardell *versus* quelli dell'Interphone e di altri Autori ha permesso di evidenziare l'affidabilità della metodologia dei risultati del primo, ed una serie di limiti, errori e condizionamenti della metodologia e dei risultati dei secondi. E' possibile che la natura dei finanziamenti - solo pubblici per i lavori di Hardell, e invece in larga prevalenza dalle Compagnie di telefonia mobile per quelli dell'Interphone e di altri Autori - abbia condizionato i diversi protocolli, i relativi risultati e la loro interpretazione. In ogni caso, se l'analisi dei dati sul rischio dei tumori alla testa conseguente all'uso di TM (cellulari e cordless) è ristretta a tempi di latenza e di utilizzo dei TM compatibili col tempo di sviluppo dei tumori in esame (≥ 10 anni), e se si tiene conto della localizzazione ipsilaterale quasi esclusiva dei tumori rispetto all'irradiazione da parte dei TM, i risultati di entrambi i gruppi mostrano un aumento consistente ($\geq 100\%$) e statisticamente significativo del rischio di tumori al cervello (gliomi, in particolare astrocitomi), al nervo acustico (neuromi) e alla parotide. Il rischio è maggiore nelle fasce più giovani di età e nelle aree scarsamente fornite di ripetitori per i TM, dove l'emissione dei cellulari è particolarmente elevata. Questo quadro è ormai sufficientemente chiaro per richiedere una riduzione dei limiti di esposizione e misure precauzionali, anche volontarie ("prudent avoidance"), nell'utilizzo dei TM.

Fig.1 Telefoni mobili e tumori alla testa: % di OR > 1 e < 1, e (in nero) % di questi statisticamente significativi (intero intervallo del IC95% > 1 o < 1, rispettivamente). Dati di Hardell (in rosso) (A), e dell'Interphone (in verde) (B); ultima metaanalisi di Hardell (C); lavoro conclusivo dell'Interphone (D). Probabilità binomiale che la distribuzione dei valori di OR ≠ 1 sia dovuta al caso.

Fig.1 Mobile phones and head tumours: % of OR > 1 and < 1, and (black bars) % of those statistically significant (95%CI interval entirely > 1 or < 1, respectively). Hardell's (red bars) (A) and Interphone's (green bars) (B) data; latest Hardell's metaanalysis (C); conclusive Interphone study (D). Binomial probability that the OR ≠ 1 value distribution should be casual.



RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. The 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: 675-94.
2. Rothman K. J. Health effects of mobile telephones. *Epidemiol* 2009; 20: 653-5.
3. Ahlbom A, Feychting M, Green A, et al. Epidemiologic evidence on mobile phones and tumor risk: A review. *Epidemiol* 2009; 20(5): 639-52.
4. Levis AG. I conflitti di interesse nella ricerca epidemiologica su cancro e ambiente. Un caso emblematico: i tumori da uso di telefoni mobili. *Il Cesalpino* 2009; 21: 21-8.
5. Levis AG, Garbisa S. Telefoni mobili e tumori alla testa: è tempo che i dati "giusti" vengano pubblicizzati e valorizzati. *Il Cesalpino*, Novembre 2010; in stampa.
6. Muscat JE, Malkin MG, Thompson S, et al. Handheld cellular telephone use and risk of brain cancer. *JAMA* 2000; 284(23): 3001-7.
7. Muscat JE, Malkin MG, Shore RE, et al. Handheld cellular telephones and risk of acoustic neuroma. *Neurology* 2002; 58(8): 1304-6.
8. Inskip PD, Tarone RE, Hatch EE, et al. Cellular-telephone use and brain tumors. *N Engl J Med* 2001; 344(2): 79-86.
9. Auvinen A, Hietanen M, Luukkonen R, Koskela RS. Brain tumors and salivary gland cancers among cellular telephone users. *Epidemiol* 2002; 13: 356-9.
10. 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 Occup Environ Health* 2006; 79(8): 630-9.
11. Hardell L, Carlberg M, Hansson-Mild K. Pooled analysis of two case-control studies on the use of cellular and cordless telephones and the risk of benign brain tumours diagnosed during 1997-2003. *Int J Oncol* 2006; 28(2): 509-18.
12. Hardell L, Carlberg M. Mobile phones, cordless phones and the risk for brain tumours. *Int J Oncol* 2009; 35(1): 5-17.
13. Hardell L, Hansson-Mild K, Carlberg M. Further aspects on cellular and cordless telephones and brain tumours. *Int J Oncol* 2003; 22: 399-407.

14. Hardell L, Carlberg M, Hansson-Mild K. Case-control study on cellular and cordless telephones and the risk for acoustic neuroma or meningioma in patients diagnosed 2000-2003. *Neuroepidemiology* 2005; 25: 120-8.
15. Hardell L, Carlberg M, Hansson-Mild K. Case-control study of the association between the use of cellular and cordless telephones and malignant brain tumors diagnosed during 2000-2003. *Environ Res* 2006; 100(2): 232-41.
16. Hardell L, Hansson-Mild K, Carlberg M, Soderqvist F. Tumour risk associated with use of cellular telephones or cordless desktop telephones. *World J Surg Oncol* 2006; 4: 74.
17. Hardell L, Carlberg M, Soderqvist F, Hansson-Mild K, Morgan LL. Long-term use of cellular phones and brain tumours: Increased risk associated with use for > or = 10 years. *Occup Environ Med* 2007; 64(9): 626-32.
18. Hardell L, Carlberg M, Soderqvist F, Hansson-Mild K. Meta-analysis of long-term mobile phone use and the association with brain tumours. *Int J Oncol* 2008; 32(5): 1097-103.
19. Hardell L, Carlberg M, Hansson-Mild K. Epidemiological evidence for an association between use of wireless phones and tumor diseases. *Pathophysiology* 2009; 16: 113-22.
20. Kan P, Simonsen SE, Lyon JL, Kestle JR. Cellular phone use and brain tumor: a meta-analysis. *J Neurooncol* 2008; 86: 71-8.
21. Han YY, Kano H, Davis DL, Niranjana A, Lunsford LD. Cell phone use and acoustic neuroma: the need for standardized questionnaires and access to industry data. *Surg Neurol* 2009; 72: 216-22.
22. Khurana VG, Teo C, Kundi M, Hardell L, Carlberg M. Cell phones and brain tumors: A review including the long-term epidemiologic data. *Surg Neurol* 2009; 72(3): 205-14.
23. Kundi M. The controversy about a possible relationship between mobile phone use and cancer. *Environ Health Perspect* 2009; 117(3): 316-24.
24. Levis AG, Minicuci N, Ricci P, Gennaro V, Crosignani P, Garbisa S. Mobile phones and head tumors: a critical review of epidemiological studies. *Int J Occup Environ Health* 2010; submitted.
25. Calbucci F, Leonardi M, Reni M, Spagnolli F, Tosoni A. Linee guida sulle neoplasie cerebrali. *Ass It Oncol Med* 2007; p. 10 (www.aiom.it).
26. Christensen HC, Schuz J, Kosteljanetz M, Poulsen HS, Thomsen J, Johansen C. Cellular telephone use and risk of acoustic neuroma. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 277-83.

27. Lonn S, Ahlbom A, Hall P, Feychting M. Mobile phone use and the risk of acoustic neuroma. *Epidemiology* 2004; 15: 653-9.
28. Lonn S, Ahlbom A, Hall P, Feychting M, Swedish Interphone Study Group. Long-term mobile phone use and brain tumor risk. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 526-35.
29. Christensen HC, Schuz J, Kosteljanetz M, et al. Cellular telephones and risk for brain tumors: a population-based, incident case-control study. *Neurology* 2005; 64: 1189-95.
30. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Ahlbom A, et al. Mobile phone use and risk of acoustic neuroma: results of the Interphone case-control study in five North European countries. *Br J Cancer* 2005; 93: 842-8.
31. Lahkola A, Salminen T, Auvinen A. Selection bias due to differential participation in a case-control study of mobile phone use and brain tumors. *Ann Epidemiol* 2005; 15: 321-5.
32. Takebayashi T, Akiba S, Kikuchi Y, et al. Mobile phone use and acoustic neuroma risk in Japan. *Occup Environ Med* 2006; 63(12): 802-7.
33. Hepworth SJ, Schoemaker MJ, Muir KR, Swerdlow AJ, van Tongeren MJ, McKinney PA. Mobile phone use and risk of glioma in adults: case-control study. *Brit Med J* 2006; 332: 883-7.
34. Schuz J, Bohler E, Berg G, et al. Cellular phones, cordless phones, and the risks of glioma and meningioma (interphone study group, Germany). *Am J Epidemiol* 2006; 163(6): 512-20.
35. Lonn S, Ahlbom A, Christensen HC, et al. Mobile phone use and risk of parotid gland tumor. *Am J Epidemiol* 2006; 164(7): 637-43.
36. Klaeboe L, Blaasaas KG, Tynes T. Use of mobile phones in Norway and risk of intracranial tumours. *Eur J Cancer Prev* 2007; 16(2): 158-64.
37. Lahkola A, Auvinen A, Raitanen J, et al. Mobile phone use and risk of glioma in 5 North European countries. *Int J Cancer* 2007; 120: 1769-75.
38. Hours M, Bernard M, Montestrucq L, et al. Cell phones and risk of brain and acoustic nerve tumours: The french INTERPHONE case-control study. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2007; 55(5): 321-32.
39. Schlehofer B, Schlaefer K, Blettner M, et al. Environmental risk factors for sporadic acoustic neuroma (Interphone Study Group, Germany). *Eur J Cancer* 2007; 43(11): 1741-7.
40. Sadetzki S, Chetrit A, Jarus-Hakak A, et al. Cellular phone use and risk of benign and malignant parotid gland tumors--a nationwide case-control study. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 457-67.

41. Lahkola A, Salminen T, Raitanen J, et al. Meningioma and mobile phone use - a collaborative case-control study in five North European countries. *Int J Epidemiol* 2008; 37: 1304-13.
42. Takebayashi T, Varsier N, Kikuchi Y, et al. Mobile phone use, exposure to radiofrequency electromagnetic field, and brain tumour: a case-control study. *Br J Cancer* 2008; 98: 652-9.
43. Lahkola A, Tokola K, Auvinen A. Meta-analysis of mobile phone use and intracranial tumors. *Scand J Work Environ Health* 2006; 32(3): 171-7.
44. Lloyd-Morgan L. Estimating the risk of brain tumors from cellphone use: Published case-control studies. *Pathophysiology* 2009; 16: 137-47.
45. Cardis E, Richardson L, Deltour I, et al. The INTERPHONE study: Design, epidemiological methods, and description of the study population. *Eur J Epidemiol* 2007; 22(9).
46. Vrijheid M, Armstrong BK, Bedard D, et al. Recall bias in the assessment of exposure to mobile phones. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2009; 19: 369-81.
47. Hardell L, Carlberg M, Hansson-Mild K. Mobile phone use and the risk for malignant brain tumors: A case-control study on deceased cases and controls. *Neuroepidemiology* 2010; 35(2): 109-14.
48. Morgan RW, Kelsh MA, Zhao K, Exuzides KA, Heringer S, Negrete W. Radiofrequency exposure and mortality from cancer of the brain and lymphatic/hematopoietic systems. *Epidemiology* 2000; 11: 118-27.
49. Johansen C, Boice JJr, McLaughlin J, Olsen J. Cellular telephones and cancer--a nationwide cohort study in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 203-7.
50. Schuz J, Jacobsen R, Olsen JH, Boice JD,Jr, McLaughlin JK, Johansen C. Cellular telephone use and cancer risk: update of a nationwide Danish cohort. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1707-13.
51. Schuz J, Waldemar G, Olsen JH, Johansen C. Risks for central nervous system diseases among mobile phone subscribers: a Danish retrospective cohort study. *PLoS One* 2009; 4: e4389.
52. Hardell L, Hansson Mild K. Cellular telephones and cancer. A nationwide cohort study in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 952 (commento critico al lavoro di Johansen 2001 ⁴⁹).
53. Hardell L, Hansson Mild K. Cellular telephone use and risk of acoustic neuroma. *Am J Epidemiol* 2004; 160:923-6 (commento critico al lavoro di Christensen 2004 ²⁶).

54. Savitz D A. Mixed signals on cell phones and cancer. *Epidemiol* 2004; 15:651-2 (commento critico al lavoro di Lonn 2004 ²⁷).
55. Hardell L, Hansson Mild K, Kundi M. Long term mobile phone use and brain tumor risk. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 599-605 (commento critico al lavoro di Lonn 2005 ²⁸).
56. Hardell L, Hansson Mild K. Mobile phone use and risk of acoustic neuroma: results of the Interphone case-control study in five North European countries. *Br J Cancer* 2006; 94: 1348-9 (commento critico al lavoro di Schoemaker 2005 ³⁰).
57. Hardell L, Hansson Mild K. Mobile phone use and risk of glioma in adults. Results are difficult to interpret because of limitations. *BMJ* 2006; 332: 1035 (commento critico al lavoro di Hepworth 2006 ³³).
58. Lloyd Morgan L. Mobile phone use and risk of glioma in adults. Study has many flaws. *BMJ* 2006; 332: 1035 (commento critico al lavoro di Hepworth 2006 ³³).
59. Lloyd Morgan L. Cellular phones, and the risk of glioma and meningioma. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 292-6 (commento critico al lavoro di Schuz 2006 ³⁴).
60. Milham S. Meningioma and mobile phone use. *Int J Epidemiol* 2010; 39:1117 (commento critico al lavoro di Lahkola 2008 ⁴¹).
61. Lloyd Morgan L. Meningioma and mobile phone use. A collaborative case-control study in five North European countries. *Int J Epidemiol* 2010; 39: 1117-8 (commento critico al lavoro di Lahkola 2008 ⁴¹).
62. Hansson-Mild K, Hardell L, Kundi M, Mattsson MO. Mobile telephones and cancer: is there really no evidence of an association? (review). *Int J Mol Med* 2003; 12: 67-72.
63. Kundi M. Mobile phone use and cancer. *Occup Environ Med* 2004; 61: 560-70.
64. Kundi M, Hansson-Mild K, Hardell L, Mattsson MO. Mobile telephones and cancer - a review of epidemiological evidence. *J Toxicol Environ Health Crit Rev* 2004; 7: 351-84.
65. Hardell L, Carlberg M, Hansson-Mild K. Methodological aspects of epidemiological studies on the use of mobile phones and their association with brain tumors. *Open Environ Sci* 2008; 2: 54-61.
66. Lloyd Morgan L. Interphone brain tumor studies to date. An examination of poor study design resulting in an under-estimation of the risk of brain tumors. 2008 (bilowsky@aol.com).

67. Saracci R, Samet J. Commentary: call me on my mobile phone ... or better not? --- a look at the INTERPHONE study results. *Int J Epidemiol* 2010; 39(3): 695-8.
68. Hardell L, Nasman A, Pahlson A, Hallquist A, Hansson Mild K. Use of cellular telephones and risk for brain tumours: a case-control study. *Int J Onco* 1999; 15: 113-6.
69. Hardell L, Hansson Mild K, Carlberg M. Case- control study on the use of cellular and cordless phones and risk of malignant brain tumors. *Int J Radiat Biol* 2002; 78: 931-6.
70. Schuz J, Bohler E, Schlehofer B, et al. Radiofrequency electromagnetic fields emitted from base stations of DECT cordless phones and the risk of glioma and meningioma (Interphone Study Group, Germany). *Radiat Res* 2006; 166(1, pt 1): 116-9.
71. Myung SK, Ju W, McDonnell DD, et al. Mobile phone use and risk of tumors: a meta-analysis. *J Clin Onco* 2009; 27(33): 5565-72.
72. Hardell L, Walker MJ, Walhjalt B, Friedman LS, Richter ED. Secret ties to Industries and conflicting interests in cancer research. *Am J Ind Med* 2006; 50(3): 227-33.
73. IARC/OMS 2010. Pubblicazione dello studio Interphone sull'uso del telefono cellulare ed il rischio di tumori cerebrali. Comunicato stampa n. 200; 17 Maggio 2010 (traduzione Paolo Vecchia) (testo originale: http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2010/pdfs/pr200_E.pdf; ultimo accesso 20.05.2010).
74. ICNIRP 2009. Statement on the "Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic, and electromagnetic fields (up to 300 GHz)". *Health Physics* 2009; 97 (3): 257-8.
75. Exposure to high frequency electromagnetic fields, biological effects and health consequences (100 KHz-300GHz). ICNIRP 16-2009 (www.ICNIRP.org; info@icnirp.org).
76. Comunicato della Commissione Internazionale per la Protezione dalle Radiazioni Non ionizzanti (ICNIRP) sulla pubblicazione dello studio Interphone; 18 Maggio 2010 (traduzione Paolo Vecchia) (testo originale su: <http://www.icnirp.org/documents/ICNIRPnote.pdf>; ultimo accesso: 20.05.2010).
77. CE/SCENIHR. Possible effects of electromagnetic fields (EMF) on human health. Opinion of the Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR). *Toxicol* 2008; 246: 248-50.

78. Health effects of exposure to EMF. SCENIHR opinion adopted at the 28th plenary on 19 January 2009 (http://ec.europa.eu/health/ph_risk/risk_en.htm).
79. Carpenter D, Davaniqour Z, Gee D, et al. BioInitiative Report: a rationale for a biologically-based public exposure standard for electromagnetic fields (ELF and RF). 2007; (accessed 22.10.2007: www.bioinitiative.org).
80. Hardell L, Sage C. Biological effects from electromagnetic field exposure and public exposure standards. *Biomed Pharmacother*, 2008; 62(2): 104-9.
81. Lloyd-Morgan L, Barris E, Newton J, et al. Cellphones and brain tumours: 15 reasons for concern. Science, spin and the truth behind interphone. *The Radiation Research Trust*. 2009; (www.radiationresearch.org): 1-38.
82. In particolare il Vol. 16, pp. 67-250, 2009 della rivista *Pathophysiology*, Special Issue: "Electromagnetic Fields".
83. European Environmental Agency (EEA). Radiofrequency Electromagnetic Fields: EEA Commentary on the evaluation of the evidence. 2008; Pp. 1-18; (http://report.eea.europa.eu/environment_issue_report).
84. European Parliament Resolution on Health Concerns Associated with Electromagnetic Fields. 2009. Doc. A6-0089/2009 (www.europarl.europa.eu), archives.