

Rassegne e Articoli

Telefoni mobili e tumori alla testa: è tempo che i dati vengano letti e valorizzati correttamente

Mobile phones and head tumours: it is time to read and highlight data in a proper way

Angelo Gino Levis,^{1,5} Nadia Minicuci,² Paolo Ricci,³ Valerio Gennaro,^{4,5} Spiridione Garbisa¹

¹ Dipartimento scienze biomediche, Università di Padova

² CNR, Istituto neuroscienze, Padova

³ Osservatorio epidemiologico, ASL Provincia Mantova

⁴ Dipartimento epidemiologia e prevenzione, IST, Genova

⁵ CTS/ISDE-Italia

Corrispondenza:
Spiridione Garbisa
garbisa@unipd.it

Abbreviazioni:

IC: Intervallo di Confidenza;
OR: Odds Ratio;
s.s.: statisticamente significativo;
TM: Telefoni Mobili.

Cosa si sapeva già

■ Il sospetto che l'uso prolungato dei TM (telefoni mobili) 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 e 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 prudente dei TM.

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, e 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 – e meningiomi), 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.

Epidemiol Prev 2011; 35 (3-4): 188-199

Riassunto

Le incertezze scientifiche sulla possibile relazione tra uso di telefoni mobili (TM: cellulari analogici e digitali, e cordless) e aumento del rischio di tumori alla testa per essere risolte hanno bisogno di un confronto critico dei risultati dei vari studi sull'argomento, basato sull'identificazione e il rispetto dei parametri metodologici specifici del tema in oggetto. I risultati degli studi di Hardell e coll. rispettano

tali parametri ed evidenziano, dopo latenze o esposizioni ≥ 10 anni ai TM, aumenti statisticamente significativi (s.s.) e consistenti ($\geq 100\%$) del rischio di tumori maligni (gliomi) e benigni (meningiomi) al cervello e di tumori benigni al nervo acustico (neuromi), ristretti sul lato della testa sul quale abitualmente viene utilizzato il telefono (tumori ipsilaterali), che è il solo significativamente irradiato. Al contrario, i risultati degli autori che

fanno capo al Progetto Interphone – e anche altri – non rispettano tali parametri e sono caratterizzati da una sottostima del rischio di tumori dopo uso dei soli cellulari (non cordless). Tuttavia, se si estrapolano dai lavori dell'Interphone i dati relativi ai soli tumori ipsilaterali nei soggetti con tempo di latenza o d'uso dei TM ≥ 10 anni, anche i risultati di questo studio evidenziano un aumento s.s. del rischio di tu-

mori alla testa (gliomi, neuromi e tumori alla parotide). Un aumento s.s. di questi tumori è confermato anche dai risultati delle metanalisi di Hardell e di altri autori, basate sui dati – compresi quelli dell'Interphone – relativi solo ai tumori ipsilaterali in soggetti con ≥ 10 anni di esposizione o di latenza ai TM.

Parole chiave: telefoni mobili, tumori, studi epidemiologici, bias, conflitti di interesse.

Epidemiol Prev 2011; 35 (3-4): 188-199

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 a critical analysis of the methodological elements of both the positive and the negative studies. Results by Hardell indicate 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, meningiomas and acoustic neuromas. On the contrary, studies published under the Interphone project and others produced

negative results and are characterised by the 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 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 statistically significant increases of head tumours.

Keywords: mobile phones, tumours, epidemiological studies, bias, conflicts of interest.

Premessa

Il lavoro conclusivo del Progetto Interphone¹ – pubblicato nel 2010 – sui rischi di tumori cerebrali maligni (gliomi) e benigni (meningiomi) tra gli utilizzatori di soli telefoni cellulari (non cordless) ha tratto conclusioni sostanzialmente tranquillizzanti circa l'assenza di tali rischi. Tuttavia, non sono stati considerati i risultati di altri lavori, in particolare quelli di Hardell sull'argomento che documentano invece un aumento ($\geq 100\%$) statisticamente significativo (s.s.) del rischio di tumori cerebrali e di neuromi acustici dopo uso o latenza ≥ 10 anni di telefoni cellulari e cordless.^{2,3} Rothman,⁴ nel commentare l'ultima metanalisi dell'ICNIRP⁵ – firmata anche da alcuni ricercatori del Progetto Interphone (Ahlbom, Feychting e Swerdlow) – pur osservando che «gli autori della metanalisi non sono riusciti a 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 con-

sistere nell'esaminare con più attenzione le differenze metodologiche fra i due protocolli in questione». Questo è quanto abbiamo anticipato in alcune note^{6,7} e che svilupperemo in questo articolo, con riferimento a tutti gli studi epidemiologici caso-controllo e di coorte pubblicati a tutt'oggi sull'argomento.

Metodologia

Abbiamo identificato preliminarmente, sulla base delle specificità che presenta il tema in esame, i parametri essenziali per valutare l'affidabilità dei risultati dei lavori sulla relazione tra esposizione a TM e rischio di tumori.

I tumori alla testa correlabili all'uso dei TM sono piuttosto rari:^{2,3,8,9} l'incidenza "storica", basata sui dati dei Registri tumori è, su 100 000 abitanti, di 10-15 casi/anno di tumori maligni e 3 tumori benigni al cervello, 1 tumore benigno ai nervi cranici, e 1-2 tumori maligni e benigni alle ghiandole salivari compresa la parotide. Tuttavia, secondo dati dell'International Telecommunications Union, gli abbonamenti ai cellulari erano già più di 5 miliardi in tutto il mondo alla metà del 2010, mentre mancano dati sugli utilizzatori di cordless (secondo una stima attendibile sarebbero almeno 2 miliardi). Pertanto, vista l'entità della popolazione esposta – nonostante la rarità dei tumori in questione – anche un incremento modesto (20-30%) ma s.s. del rischio di questi tumori darebbe luogo a un numero rilevante

di casi aggiuntivi, con gravi sofferenze per chi ne è colpito e ingenti spese sociali.

I tumori di cui sopra hanno inoltre uno sviluppo lento (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 Ottanta e sono entrati comunemente in uso dai primi anni Novanta, cioè da una ventina d'anni. Tuttavia, 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 potrebbero 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 (Hardell: solo Svezia) o 2000-2004 (Progetto Interphone: vari Paesi compresi i Paesi Scandinavi e Israele), pertanto includono anche soggetti esposti da $\geq 10-15$ anni. Infine va tenuto presente che la radiazione a radiofrequenza emessa dai TM penetra, in un individuo adulto, solo per pochi centimetri, quasi esclusivamente (97-99%) nell'area temporale del lato della testa sul quale viene abitualmente utilizzato il TM. 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.^{2,3,8}

Pertanto, tra i dati da identificare per valutare l'affidabilità delle stime di rischio di tumori alla testa negli utilizzatori di TM rivestono particolare rilievo:

- l'inclusione nello studio di tutti i soggetti esposti ai TM (cellulari, ma anche cordless), in particolare di quelli più esposti:
 - a) utilizzatori contemporaneamente di più tipologie di TM,
 - b) abitanti in zone rurali dove, a causa della minore diffusione dei ripetitori per la telefonia mobile, la scarsa copertura del segnale elettromagnetico determina una maggiore emissione compensativa da parte della batteria del cellulare,
 - c) soggetti che hanno iniziato a usare i TM in età giovanile;
- la compatibilità tra durata dell'esposizione o tempo di latenza e tempo di progressione dei tumori esaminati (≥ 10 anni);
- l'analisi della lateralità del tumore rispetto alla lateralità d'uso abituale dei TM;
- l'inclusione di tutte le tipologie di tumori alla testa possibilmente correlati con l'esposizione ai TM;
- il n. di casi e controlli esposti e non esposti selezionati, e la loro percentuale di partecipazione allo studio;
- la distribuzione dei valori di rischio diversi da 1, la loro significatività statistica e la probabilità che la loro distribuzione (% di OR $> e < 1$) sia dovuta o meno al caso;
- la completezza e la citazione corretta dei dati inclusi nelle metanalisi;
- l'assenza di significativi conflitti di interesse che potrebbero falsare l'impostazione e i risultati dello studio.

Risultati

I primi studi caso-controllo

Tra il 1996 e il 2004 sono stati pubblicati 4 studi caso-controllo,¹⁰⁻¹³ 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 un'elevata percentuale (70-85%) di OR < 1 s.s. (limite superiore dell'IC 95% < 1), con probabilità molto bassa che tale distribuzione sia casuale;
- in tre di questi studi prevale la partecipazione di controlli esposti rispetto ai non esposti, tale da ridurre la stima del rischio fino a $> 30\%$ ^{11,12} e addirittura del 58%;¹⁰
- nessuno dei soggetti inclusi nei 4 studi è stato esposto per almeno 10 anni (tempo medio di latenza: 4-5 anni);
- tre lavori^{10,11,13} sono finanziati da compagnie di telefonia mobile, mentre uno¹² non riporta alcuna fonte di finanziamento.

Gli studi caso-controllo di Hardell

A partire dal 1999 Hardell ha pubblicato i risultati di studi caso-controllo nei quali la numerosità dei soggetti esaminati è progressivamente aumentata, e 4 pooled analyses dei dati raccolti nel periodo 1997-2003:

- la 1^a di queste comprende 905 casi e 2 162 controlli e riguarda tumori maligni al cervello;² 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 1 255 casi e 2 162 controlli e riguarda tumori benigni al cervello e al nervo acustico;³ i casi sono 916 meningiomi, 243 neuromi acustici, 34 adenomi pituitari e 62 tumori benigni di altro tipo;
- la 3^a e la 4^a presentano nuove elaborazioni dei dati.^{14,15}

I risultati delle pooled analyses evidenziano incrementi di rischio s.s. e consistenti (OR ≥ 2) di tutti i tumori esaminati, in particolare degli astrocitomi, di altri tumori cerebrali maligni e di neuromi acustici 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 (tabella 1). L'analisi dei dati degli ultimi 4 studi caso-controllo di Hardell¹⁶⁻¹⁹ e delle 4 pooled analyses^{2,3,14,15} mostra che:

- la percentuale di partecipazione allo studio è sempre molto alta (84-91%) sia per i casi che per i controlli;
- la percentuale di soggetti esposti è elevata (mediamente 60%, ma in alcuni studi arriva al 70-80%) ed è equivalente sia per i casi sia per i controlli;
- la percentuale di casi e di controlli esposti per o da ≥ 10 anni è rispettivamente del 18% e del 13% sul totale di soggetti esposti;
- il tempo cumulativo di esposizione ai TM è significativo: 194 casi per $> 1 000$ ore, e 85 per $> 2 000$ ore, per almeno 10 anni; cioè da > 16 a > 32 min/giorno;
- gli utilizzatori di cordless, i minori di 20 anni e gli abitanti in aree rurali sono inclusi;
- vengono analizzate separatamente varie tipologie di tumori maligni e benigni alla testa (vedi sopra) – e non solo gliomi, meningiomi e neuromi;
- viene analizzata la lateralità dei tumori rispetto alla lateralità

d'uso dei TM: tra i casi con esposizione da o per ≥ 10 anni, quelli con tumore ipsilaterale sono il 16%;

- sul totale di valori di OR $\neq 1$ più del 90% sono > 1 , e il 37% di questi sono s.s. (limite inferiore dell'IC 95% >1);
- la probabilità che una distribuzione così asimmetrica dei valori di OR sia casuale è praticamente nulla (figura 1A).

Anche la relazione dose-risposta è ben documentata:

- il rischio è prevalente sul lato della testa sul quale viene usato il TM (ipsilaterale). Solo per gli astrocitomi si osserva un aumento s.s. (OR > 2) anche del rischio controlaterale (tabella 1) 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 di conseguenza 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 a usare i TM prima dei 20 anni il rischio è nettamente maggiore rispetto in chi ha iniziato in età più avanzata.

Hardell e i suoi collaboratori hanno eseguito anche varie metanalisi dei loro dati e di quelli prodotti dall'Interphone (vedi sotto), limitatamente ai soggetti con ≥ 10 anni di latenza o di uso continuato dei TM,²⁰⁻²² trovando aumenti rilevanti e s.s. dei gliomi (OR = 2,0) e dei neuromi (OR = 2,4) ipsilaterali e un aumento ai limiti della significatività dei meningiomi cerebrali ipsilaterali, e anche altri,²³⁻²⁶ compresi gli autori del presente rapporto,²⁷ mediante metanalisi condotte con lo stesso criterio, hanno ottenuto risultati simili (tabella 2). Questi aumenti sono inferiori a quelli riscontrati da Hardell nelle pooled analyses dei suoi soli dati (tabella 1) perché sono "diluiti" dai risultati dell'Interphone nei quali il rischio è, a nostro parere, largamente sottostimato (vedi sotto). Da segnalare il fatto che i risultati della metanalisi di Hardell 2007²⁰ sono stati presi a riferimento dall'AIOM²⁸ per sostenere che «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 per raccomandare «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 2000,²⁹⁻⁴⁵ oltre a 2 metanalisi^{5,46} e 1 lavoro conclusivo sui gliomi e meningiomi.¹ Questi studi sono commentati dai loro autori e pub-

blicizzati come privi di evidenze di aumento del rischio di tumori alla testa in utilizzatori di TM. Tuttavia, l'analisi dei dati di ogni singolo lavoro²⁷ mostra che i requisiti metodologici sopra elencati non vengono soddisfatti. Infatti:

- la definizione di "uso abituale dei cellulari", intesa come "almeno una telefonata/settimana per almeno sei mesi", è inadeguata. Infatti, ammesso che esista un rischio oncogeno conseguente all'uso dei cellulari, questo viene "diluito" a causa del prevalere, nel campione in esame, di soggetti esposti per troppo poco tempo: l'utilizzo medio dei cellulari nei soggetti "esposti" dell'Interphone è di appena 2-5 min/giorno;
- gli utilizzatori di cordless sono considerati "non esposti", nella presunzione che l'emissione elettromagnetica di questo tipo di TM sia irrilevante o comunque molto inferiore a quella dei cellulari, mentre è vero proprio il contrario,⁴⁷ tant'è che Hardell trova aumenti s.s. del rischio di astrocitomi e di meningiomi totali e soprattutto ipsilaterali anche negli utilizzatori di soli cordless da o per ≥ 10 anni (tabella 1);^{2,3,14,15}
- solo il 5% del totale dei casi è "esposto" per o da ≥ 10 anni e solo il 2% del totale è affetto da tumore ipsilaterale. Ciononostante, 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 o per ≥ 10 anni;
- la percentuale di casi o controlli esposti per o da ≥ 10 anni in alcuni studi è estremamente limitata: 0% in 4 studi,^{35,39,42,43} $\leq 10\%$ in 9,^{29,32,36-38,41,45} nemmeno indicata in 1;³⁴
- gli utilizzatori di cellulari da prima dei 20 anni e quelli residenti in zone rurali non sono inclusi tra gli esposti nella maggior parte degli studi;
- tra i tumori alla testa possibilmente correlati con l'uso dei TM, vengono esaminati solo i gliomi, i meningiomi, i neuromi acustici e i tumori parotidici;
- la partecipazione di casi o controlli allo studio è scarsa: $\leq 50\%$ in 5 studi,^{33,34,36,40,44} $\leq 60\%$ in 4,^{35,37,42,45} $\leq 70\%$ in altri 5;^{29,32,38,39,42}
- la percentuale di casi o controlli esposti è scarsa: $< 40\%$ in 2 studi,^{37,42} $\leq 50\%$ in 4,^{29,32,39,44} $\leq 60\%$ in 10,^{30,31,33,35,36,38,40-42,45} nemmeno indicata in 1;³⁴
- non essendo il protocollo in cieco (vedi box 1), i controlli utilizzatori di cellulari (esposti) sono invogliati a partecipare, mentre i non utilizzatori declinano l'invito (selection bias): ciò dà luogo a una prevalenza di controlli esposti che, da sola, porta a una sottostima del valore di OR che arriva a $\geq 15\%$,^{35,45} $\geq 25\%$,^{29,31,32} $\geq 30\%$;^{42,44}
- su 1 084 valori di OR $\neq 1$, il 76% è < 1 , il 13% dei quali è s.s.: la percentuale dei valori di OR < 1 è addirittura uguale al 100% in 1 lavoro,³⁴ $\geq 90\%$ in 2 lavori,^{31,44} $\geq 80\%$ in 6,^{35-37,39,40,42} $\geq 70\%$ in 2,^{29,32} $\geq 60\%$ in 4,^{33,38,41,45} e la probabilità che questa distribuzione così asimmetrica dei valori di OR sia casuale è < 0.01 in 5 lavori,^{29,33,34,38,41} < 0.001 in 1,³² e praticamente nulla in altri 6^{31,36,37,39,41,44} e sul totale dei dati (figura 1B). Anche Lloyd Morgan⁴⁸ ha applicato lo stesso test a 11 studi dell'Interphone con 210 OR < 1

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

Tabella 1. Uso di telefoni mobili (TM) e aumento del rischio di tumori alla testa. Dati positivi delle pooled analyses di Hardell in funzione della lateralità d'uso dei TM (numero di casi e di controlli con latenza o durata di utilizzo dei TM ≥ 10 anni);^{2,3,14,15} OR; IC 95%. In neretto i dati statisticamente significativi.

Table 1. Use of mobile phones (MPs) and increased risk of head tumours. Positive data of the pooled analyses by Hardell as a function of the laterality of use of the MPs (number of cases and of controls with latency from or use of MPs for ≥ 10 years);^{2,3,14,15} OR; 95%CI. Statistically significant data underlined.

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

(n.s.), non specificato

Tabella 2. Uso di telefoni mobili (TM) e aumento del rischio di tumori alla testa. Dati positivi delle metanalisi di Hardell,²⁰⁻²² Kundi,²⁶ Khurana,²⁵ e Levis²⁷ (numero di casi e di controlli con latenza o durata di utilizzo dei TM ≥ 10 anni); OR; IC 95%. In neretto i dati statisticamente significativi.

Table 2. Use of mobile phones (MPs) and increased risk of head tumours. Positive data of the metaanalyses by Hardell,²⁰⁻²² Kundi,²⁶ Khurana,²⁵ and Levis²⁷ (number of cases and of controls with latency from or use of MPs for ≥ 10 years); OR; 95%CI. Statistically significant data in bold.

(76%) e ha trovato che la probabilità che ciò sia casuale è di 6×10^{-20} ;

■ in 3 studi^{29, 38, 42} i valori di OR addirittura diminuiscono con l'aumentare del tempo di esposizione o di latenza.

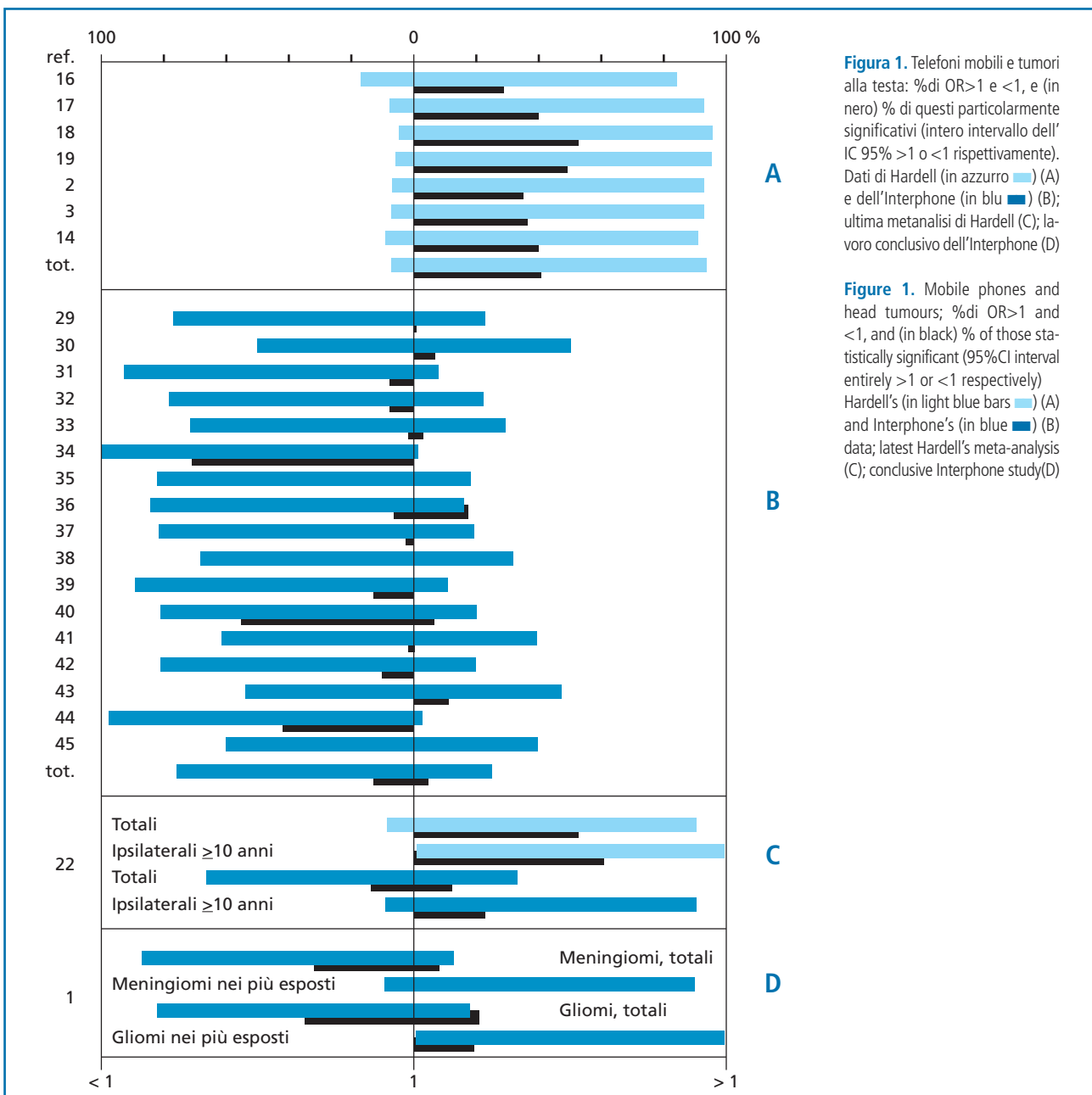
Nonostante questi limiti, nei lavori dell'Interphone nei quali è riportata la localizzazione dei tumori su un numero adeguato di soggetti esposti da o per ≥ 10 anni,^{1,30,33,36,40,43} si rileva un aumento s.s. del rischio di tumori ipsilaterali rispetto ai tumori totali, e ancor più rispetto ai controlaterali – 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 (tabella 3).^{37,41,43} Inoltre, anche quando non c'è evidenza di aumento s.s. del rischio di tumori, si nota un aumento dei valori di OR ipsilaterali molto maggiore rispetto ai valori totali, e una netta diminuzione di quelli controlaterali: per esempio, sia per i gliomi sia per i meningiomi,³¹ per i tumori parotidici³⁸ e ancora per i gliomi³⁹ e per i meningiomi.⁴⁴

In conclusione, analizzando con spirito critico i dati dell'Interphone e considerando la sistematica sottostima del rischio che caratterizza il protocollo utilizzato, anche da questo studio

emerge con sufficiente chiarezza l'incremento del rischio di tumori ipsilaterali alla testa (gliomi, neuromi acustici, tumori parotidici, e anche meningiomi) provocato dall'uso di soli cellulari dopo lunga latenza o uso prolungato dei TM (≥ 10 anni).

Recall errors e selection bias come possibili cause di errata stima del rischio

Gli autori dell'Interphone hanno pubblicato vari studi sui bias metodologici e gli errori presenti nel protocollo adottato, che potrebbero aver dato luogo a una errata stima dei valori di rischio:^{34,49-51} gli errori sono attribuiti soprattutto al fatto che l'esposizione viene determinata sulla base dei dati auto-risportati dai partecipanti allo studio caso-controllo (recall errors). In particolare si sostiene che gli aumenti di rischio osservati in alcuni studi (tabella 3) potrebbero essere dovuti al fatto che, non essendo il protocollo in cieco, i casi sarebbero portati ad attribuire all'uso dei cellulari la causa dei tumori dai quali sono affetti, e pertanto a sovrastimare l'esposizione ai TM. Tuttavia recentemente Hardell⁵² ha pubblicato i risultati di uno studio caso-controllo sui tumori maligni al cervello; i casi erano soggetti deceduti e pertanto non avevano potuto influenzare con la loro valutazione la stima dell'espo-



sizione – in questo studio questa stima è stata ricavata mediante un questionario inviato al parente più prossimo dei casi e dei controlli deceduti, parente presumibilmente meno influenzabile perchè non coinvolto personalmente dalla malattia. Lo studio rileva che l'uso di cellulari analogici e digitali è associato a un aumento s.s. del rischio di mortalità per i tumori maligni ipsilaterali al cervello, più elevato nel gruppo con latenza > 10 anni (OR=2.4; IC 95% 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 > 2 000 ore d'uso (OR=3.4; IC 95% 1.6-7.1). Per quanto riguarda invece l'influenza che i selection bias potrebbero avere avuto nel dare luogo alla sottostima del rischio di tumori alla testa negli utilizzatori di cellulari, anche nei 4 studi di coorte pubblicati sull'argomento⁵³⁻⁵⁶ 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 <0.01,⁵⁵ <0.001^{54,56} o praticamente nulla.⁵³ In questi studi – tutti finanziati o cofinanziati dalle compagnie di telefonia mobile, tre dei quali⁵⁴⁻⁵⁶ opera di ricercatori che hanno partecipato all'Interphone (Johansen e Schuz) – l'esposizione è determinata in base al fatto che i soggetti in esame lavoravano per una industria che produce telefoni cellulari (Motorola) o perchè sottoscrittori di contratti con le compagnie telefoniche – quindi senza che ci sia stato bisogno di raccogliere i dati di esposizione tramite interviste. Inoltre, i dati di incremento del rischio di malattia o di mortalità sono ricavati in questo caso dal confronto con i dati dei registri tumori nazionali.

Tumori	Ref.	TM	totali		ipsilaterali		controlaterali	
Lonn	30	neuromi 1	(14/29):	1.9; 0.9-4.1	(12/15):	3.9; 1.6-9.5	(4/17):	0.8; 0.2-2.9
		neuromi 2	(11/26):	1.6; 0.7-3.6	(9/12):	3.1; 1.2-8.4	(4/16):	0.8; 0.2-3.1
Schoemaker	33	neuromi 2	(31/131):	1.1; 0.7-1.8	(23/72):	1.8; 1.1-3.1	(12/73):	0.9; 0.5-1.8
Hepworth	36	gliomi	(66/112):	0.9; 0.6-1.3	(278/486):	1.24; 1.02-1.52	(199/491):	0.7; 0.6-0.9
Schuz	37	gliomi 3	(30/38):	1.96; 1.1-3.5				
Lahkola	40	gliomi 1	(143/220):	0.9; 0.7-1.2	(77/117):	1.4; 1.01-1.9	(67/121):	0.98; 0.7-1.4
Hours	41	gliomi 4	(n.s.):	2.1; 1.02-4.2				
		gliomi 5	(n.s.):	1.3; 1.02-1.6				
Interphone	1	gliomi 6	(160/113):	1.8; 1.2-2.9	(100/62):	2.0; 1.2-3.2	(39/31):	1.3; 0.6-2.5
Sadetzki	43	parotide 7	(88/157):	1.1; 0.8-1.6	(121/159):	1.6; 1.1-2.2	(46/135):	0.8; 0.5-1.2
		parotide 8	(80/155):	1.0; 0.7-1.5	(115/158):	1.5; 1.05-2.1	(48/129):	0.8; 0.6-1.3
		parotide 9	(47/82):	1.2; 0.7-1.8	(35/40):	1.8; 1.05-3.1	(12/41):	0.6; 0.3-1.3
		parotide 10	(120/215):	1.1; 0.8-1.5	(86/119):	1.5; 1.03-2.2	(34/94):	0.8; 0.5-1.3
		parotide 11	(86/157):	1.5; 1.05-2.1				
		parotide 12	(81/140):	1.5; 1.05-2.2				
		parotide 13	(83/134):	1.5; 1.04-2.2				
		parotide 14	(49/99):	1.0; 0.65-1.55				
		parotide 15	(32/41):	1.8; 1.04-3.14				
		parotide 16	(51/96):	1.0; 0.67-1.58				
parotide 17	(32/38):	2.0; 1.11-3.44						

1, uso da ≥ 10 anni; 2, uso per ≥ 10 anni; 3, solo femmine; 4, almeno 2 TM; 5, x ogni TM aggiuntivo; 6, ≥ 1 640 telefonate; 7, > 5 479 telefonate; 8, > 266.3 ore cumulative; 9, > 5 479 telefonate e < 5 anni latenza; 10, > 5 479 telefonate e > 5 anni latenza; 11, 5 500-19 000 telefonate (utilizzatori abituali); 12, > 19 000 telefonate (utilizzatori abituali); 13, > 1 035 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

Tabella 3. Uso di telefoni mobili (TM) e aumento del rischio di tumori alla testa. Dati positivi di alcuni studi dell'Interphone (numero di casi e di controlli con latenza o durata di utilizzo dei TM ≥ 10 anni); OR; IC 95%. In neretto i dati statisticamente significativi.

Table 3. Use of mobile phones (MPs) and increased risk of head tumours. Positive data of some studies of Interphone (number of cases and of controls with latency from or use of MPs for ≥ 10 years); OR; 95%CI. Statistically significant data in bold.

Inoltre, 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 durante l'uso dei 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 (healthy worker effect). Chiaramente questi risultati sono dovuti a un effetto riduttivo sulla valutazione del rischio, provocato da errori sistematici e da condizionamenti metodologici.

Hardell versus Interphone: gli ultimi studi pubblicati

Particolarmente interessanti sono i risultati dell'ultima metanalisi di Hardell che comprende anche dati dell'Interphone: ²² 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; IC 95% 1.4-2.4) che per i neuromi acustici (OR=1.6; IC 95% 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. (figura 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.

Per contro, l'esame del lavoro conclusivo del Gruppo di Studio Interphone sui gliomi e i meningiomi¹ conferma i limiti più importanti tra quelli individuati nei singoli studi di tale Progetto (vedi sopra):

- la partecipazione allo studio dei casi selezionati è scarsa (78% per i meningiomi e 64% per i gliomi) e ancor più lo è quella dei controlli (53%);
- il tempo cumulativo d'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);
- la percentuale di casi con ≥ 10 anni di latenza e di regolare uso ipsilaterale dei cellulari è molto limitata: 3% per i meningiomi, e 6.5% per i gliomi;
- complessivamente, la prevalenza di valori di OR < 1 è molto elevata (>80%), 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

Errori metodologici e bias del protocollo non-in-cieco dell'Interphone. Affidabilità del protocollo in doppio-cieco adottato da Hardell

Methodological errors and bias of the non-blind protocol by Interphone.
Reliability of the double-blind protocol by Hardell

- 1 Interphone:** inadeguata valutazione dell'“uso regolare dei cellulari”, definito come “almeno 1 telefonata/settimana, per ≥ 6 mesi”: il tempo medio di utilizzo è di 2-5 min/giorno, spesso per <5 anni.
Hardell: uso significativo dei TM. Tra i casi, 194 hanno $> 1\ 000$ ore d'uso dei TM, 85 ne hanno $> 2\ 000$; cioè da 16 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. Il 18% dei casi è esposto 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 20 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 la lateralità dei tumori in rapporto alla lateralità d'uso dei TM ($> 16\%$ 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 altri tipi di tumori maligni e benigni al cervello, oltre ad astrocitomi e meningiomi (v. pag 190).
- 9, 10 Interphone:** bias di partecipazione e di selezione dei controlli. La partecipazione dei controlli è ridotta fino a $<50\%$. Non essendo il protocollo in cieco, gli esposti sono invogliati a partecipare, mentre i non esposti in gran parte rinunciano, il che determina una riduzione significativa della stima del rischio (fino a $>30\%$).
Hardell: essendo il protocollo “in cieco”, esposti e non-esposti partecipano allo studio in eguale proporzione e in percentuale molto elevata (80-90%).
- 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 faccia-a-faccia 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. Gli intervistatori conoscono lo stato del soggetto (caso o controllo; esposto o non esposto).
Hardell: i dati sono raccolti in doppio - cieco mediante questionario inviato ai casi 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 opportunamente selezionati.
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 metanalisi (vedi tab.2).
- 15 Interphone:** bias di finanziamento. I lavori sono tutti co-finanziati dalle compagnie di telefonia mobile, e i risultati complessivi sono pubblicizzati come tranquillizzanti, mentre quelli positivi – pure presenti in molti lavori dell'Interphone (v. tab.3) – non vengono sottolineati, e a volte nemmeno inclusi nelle metanalisi.
Hardell: i lavori sono sempre finanziati solo da enti pubblici.

ultimi è s.s. – con probabilità praticamente nulla che questa distribuzione così asimmetrica dei valori di OR sia casuale (figura 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 causata dalla ridotta partecipazione dei controlli non esposti – i valori di OR per i gliomi sono quasi tutti > 1, il 30 % dei quali s.s., con una chiara relazione dose–risposta: in particolare, tra gli esposti da ≥ 10 anni c'è un rischio raddoppiato di sviluppare tumori maligni al cervello, soprattutto ipsilaterali (OR=1.96; IC 95% 1.22-3.16), maggiore rispetto ai tumori totali (1.82; IC 95% 1.15-2.89) e ancor più rispetto ai controlaterali (1.25; IC 95% 0.64-2.42, vedi tabella 3 in questo testo, tabella 5 nel lavoro Interphone e tabella nella sua appendice 2 online).

Anche i dati estrapolati dai lavori dell'Interphone, nei quali venga determinata la ipsilateralità dei tumori su un numero adeguato di soggetti esposti da o per ≥ 10 anni, confermano dunque 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 e in accordo con l'ipotesi di un effetto oncogeno dei TM prevalente sul lato della testa abitualmente irradiato (rapporto causa-effetto).

Valutazioni critiche sugli studi Interphone

Hardell e i suoi collaboratori hanno pubblicato diversi articoli sugli errori metodologici presenti nel protocollo Interphone e sulle conseguenti carenze dei dati sperimentali.^{8,57-59} Anche Saracci e Samet,⁶⁰ nel loro commento in appendice allo studio Interphone sui tumori cerebrali¹ – dal titolo già molto significativo *Call me on my mobile phone... or better not? – a look at the Interphone study results* – hanno sottolineato alcuni dei più importanti bias presenti in questo studio, tra quelli sopra elencati. Chiaramente le nostre analisi riducono l'incertezza della risposta al quesito, risposta che dovrebbe essere: «*better not*». Infine, Cardis e Sadetzki (la prima già coordinatrice dell'Interphone, e la seconda autrice del lavoro Interphone sull'aumento dei tumori parotidei negli utilizzatori abituali e da lunga data di telefoni cellulari)⁴³ hanno pubblicato un editoriale nel marzo di quest'anno⁶¹ nel quale per la prima volta mostrano positiva attenzione ai dati di Hardell.^{2,3,19} Inoltre, tale editoriale riprende e approfondisce le osservazioni di Saracci e Samet e lascia pochi dubbi sulla pertinenza delle critiche formulate. Inoltre Cardis e Sadetzki non si limitano alle critiche, ma segnalano tra i dati dell'Interphone un aumento fino al raddoppio e s.s. del rischio di tumori cerebrali maligni, e sottolineano come questi dati – stringenti per tempo consistente di utilizzo dei cellulari, continuità d'uso, latenza di almeno 10 anni, ipsilateralità – suggeriscano l'esistenza di una possibile associazione tra uso dei cellulari e aumento del rischio di tumori alla testa.

Possibili conflitti di interesse

Il contrasto tra i dati positivi di Hardell e quelli negativi, o comunque presentati come rassicuranti, dell'Interphone è stato

analizzato dagli autori delle metanalisi di 24 studi caso-controllo,⁶² i quali 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), e 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 bias 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 e i risultati». I lavori di Hardell sono sempre finanziati solo da enti pubblici, mentre i lavori dell'Interphone sono co-finanziati dall'Unione europea e dalle principali associazioni che rappresentano le compagnie di telefonia mobile attive a livello mondiale (Mobile Manufacturers Forum e Global System for Mobile Communication Association). Gli autori dell'Interphone hanno ricevuto ulteriori finanziamenti dalle rispettive compagnie di telefonia mobile nazionali,^{33,34,36,37,41,49,50} o da altri enti privati.^{32,55} Questi fondi aggiuntivi non sono inclusi nel protocollo Interphone che avrebbe dovuto garantire la completa indipendenza scientifica dei ricercatori, 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,^{29-34,36,40,43,44} altri 3^{37,38,42} riportano “conflitti di interesse: nessuno dichiarato” (non è chiaro se questa formula è opera degli autori o dell'editore), e 4 dichiarano di non avere “nessun conflitto di interessi”.^{35,39,41,45} Anche altri lavori con risultati negativi citati nella presente rassegna sono stati finanziati dall'industria della telefonia mobile.^{10,11,13,53-56}

L'intervento degli operatori di telefonia mobile nelle ricerche su un tema di tale rilevanza sanitaria e sociale, nonostante le rassicurazioni fornite dai ricercatori circa la loro indipendenza, 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, da svariate agenzie internazionali preposte alla tutela della salute (IARC,⁶³ OMS,⁶⁴ ICNIRP,⁶⁵ UICC,⁶⁶ FDA,⁶⁷ NCI,⁶⁸ HPA⁶⁹).

Conclusioni

L'analisi comparata dei risultati degli studi epidemiologici sulla relazione tra uso dei TM e rischio di tumori alla testa, basata sui criteri indicati nella premessa alla presente rassegna, evidenzia l'affidabilità della metodologia e dei risultati positivi di Hardell, e mette in luce una serie di limiti, errori e condizionamenti negli studi negativi dell'Interphone e di altri autori. Resta da chiedersi se già oggi sia possibile una valutazione del rischio provocato dall'uso dei TM in termini di casi aggiuntivi di tumori alla testa. Lloyd Morgan,⁴⁸ 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 numero reale di abbonamenti ai cellulari (già più di 5 miliardi alla metà 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 a 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 molto preoccupante per le previsioni di aumento della spesa sanitaria, dei costi sociali e delle 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,^{27,70-73} giustifichino già oggi l'applicazione del principio di minimizzazione a questi tipi di esposizioni, come raccomandato anche dalla European Environment Agency⁷⁴ e dal Parlamento europeo,^{75,76} mediante:

- l'adeguamento dei limiti di esposizione agli obiettivi di qualità cautelativi (0.5 V/m anziché 6 V/m, oggi in vigore in Italia), anche nell'uso dei TM;
- la limitazione dell'uso dei cellulari e dei cordless da parte dei minori di 14 anni;
- 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.

Va dunque senz'altro condivisa la conclusione di Cardis e Sadtzki⁶¹ secondo le quali «ci sono oggi più di 4 miliardi di persone, inclusi i bambini, che usano i telefoni mobili. Anche un rischio modesto a livello individuale potrebbe dare luogo a un numero considerevole di tumori e diventare un fattore di rischio importante per la salute pubblica. Misure semplici e a basso costo possono ridurre sostanzialmente l'esposizione del cervello alle radiazioni emesse dai telefoni mobili. Finché non saranno disponibili risposte scientifiche definitive, l'adozione di tali misure precauzionali, soprattutto da parte dei più giovani, è senz'altro opportuna».

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) e da diversi Comitati scientifici (www.devradavis.com e www.truth-out.org/article/twenty-appeal-against-cell-phone), e può essere consultato anche su altri siti internet (www.isde.it, www.elettrosensibili.it, www.abitarebio.org, www.applelettrosmog.it)

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno

Bibliografia

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;39:675-694.
2. 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):630-639.
3. 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):509-518.
4. Rothman KJ. Health effects of mobile telephones. *Epidemiol* 2009; 20: 653-655.
5. Ahlbom A, Feychting M, Green A et al. Epidemiologic evidence on mobile phones and tumor risk: A review. *Epidemiol* 2009;20(5):639-652.
6. Levis AG, Minicuci N, Ricci P, Gennaro V, Cro-signani P, Garbisa S. Chi usa il telefono cellulare è a rischio? *E&PdiMezzo* 2011.
7. Levis AG. Difetti e pregi (a lungo nascosti) dello studio Interphone. *E&PdiMezzo* 2011.
8. Hardell L. Wireless phone use and brain tumour risk. *Eur J Oncol* 2010;5:363-378.
9. Czerninski R, Zini A, Syan-Cohen HD. Risk of parotid malignant tumors in Israel (1970-2006). *Epidemiol* 2001;22:130-131.
10. Muscat JE, Malkin MG, Thompson S et al. Handheld cellular telephone use and risk of brain cancer. *JAMA* 2000;284(23):3001-3007.
11. Muscat JE, Malkin MG, Shore RE et al. Handheld cellular telephones and risk of acoustic neuroma. *Neurology* 2002;58(8):1304-1306.
12. Inskip PD, Tarone RE, Hatch EE et al. Cellular-telephone use and brain tumors. *N Engl J Med* 2001; 344(2):79-86.
13. Auvinen A, Hietanen M, Luukkonen R, Koskela RS. Brain tumors and salivary gland cancers among cellular telephone users. *Epidemiol* 2002;13:356-359.
14. Hardell L, Carlberg M. Mobile phones, cordless phones and the risk for brain tumours. *Int J Oncol* 2009;35(1):5-17.
15. Hardell L, Carlberg M, Hansson-Mild K. Pooled analysis of case-control studies of malignant brain tumours and the use of mobile and cordless phones including living and deceased subjects. *Int J Epidemiol* 2011, published Feb 17, 2011 (doi 10. 3892/ijo. 2011. 947).
16. Hardell L, Hansson-Mild K, Carlberg M. Further aspects on cellular and cordless telephones and brain tumours. *Int J Oncol* 2003; 22:399-407.
17. 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;25:120-128.
18. Hardell L, Carlberg M, Hansson-Mild K. Case-control study of the association between the use of cellular and cordless tele-

- phones and malignant brain tumors diagnosed during 2000-2003. *Environ Res* 2006;100(2):232-241.
19. 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.
 20. 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):626-632.
 21. 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):1097-1103.
 22. Hardell L, Carlberg M, Hansson-Mild K. Epidemiological evidence for an association between use of wireless phones and tumor diseases. *Pathophysiology* 2009;16:113-122.
 23. Kan P, Simonsen SE, Lyon JL, Kestle JR. Cellular phone use and brain tumor: a meta-analysis. *J Neurooncol* 2008;86:71-78.
 24. 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;72:216-222.
 25. 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):205-214.
 26. Kundi M. The controversy about a possible relationship between mobile phone use and cancer. *Environ Health Perspect* 2009; 117(3):316-324.
 27. Levis AG, Minicuci N, Ricci P, Gennaro V, Garbisa S. Mobile phones and head tumours. The discrepancies in cause-effect relationships in the epidemiological studies - how do they arise? *Env Health* 2011;10:59 (doi:1186/1476-069X-10-59)
 28. Calbucci F, Leonardi M, Reni M, Spagnoli F, Tosoni A. Linee guida sulle neoplasie cerebrali. *Ass It Oncol Med* 2007; p. 10 (www.aiom.it).
 29. Christensen HC, Schuz J, Kosteljanetz M, Poulsen HS, Thomsen J, Johansen C. Cellular telephone use and risk of acoustic neuroma. *Am J Epidemiol* 2004;159:277-283.
 30. Lonn S, Ahlbom A, Hall P, Feychting M. Mobile phone use and the risk of acoustic neuroma. *Epidemiology* 2004;15:653-659.
 31. 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;161:526-535.
 32. Christensen HC, Schuz J, Kosteljanetz M et al. Cellular telephones and risk for brain tumors: a population-based, incident case-control study. *Neurology* 2005;64:1189-1195.
 33. 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;93:842-848.
 34. 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;15:321-325.
 35. Takebayashi T, Akiba S, Kikuchi Y et al. Mobile phone use and acoustic neuroma risk in Japan. *Occup Environ Med* 2006;63(12):802-807.
 36. 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;332:883-887.
 37. 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):512-520.
 38. Lonn S, Ahlbom A, Christensen HC et al. Mobile phone use and risk of parotid gland tumor. *Am J Epidemiol* 2006; 164(7):637-643.
 39. Klæboe L, Blaasaas KG, Tynes T. Use of mobile phones in Norway and risk of intracranial tumours. *Eur J Cancer Prev* 2007; 16(2):158-164.
 40. Lahkola A, Auvinen A, Raitanen J et al. Mobile phone use and risk of glioma in 5 North European countries. *Int J Cancer* 2007;120:1769-1775.
 41. 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):321-332.
 42. 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):1741-1747.
 43. 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;167:457-467.
 44. 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; 37:1304-1313.
 45. 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; 98:652-659.
 46. Lahkola A, Tokola K, Auvinen A. Meta-analysis of mobile phone use and intracranial tumors. *Scand J Work Environ Health* 2006;32(3):171-177.
 47. Redmaine M, Inyang I, Dimitriadis C et al. Cordless telephone use: implications for mobile phone research. *J Environ Monit* 2010;809-812.
 48. Lloyd-Morgan L. Estimating the risk of brain tumors from cellphone use: Published case-control studies. *Pathophysiology* 2009;16:137-147.
 49. 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).
 50. Vrijheid M, Armstrong BK, Bedard D et al. Recall bias in the assessment of exposure to mobile phones. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2009;19:369-381.
 51. Vrijheid M, Richardson L, Armstrong BK et al. Quantifying the impact of selection bias caused by nonparticipation in a case-control study of mobile phone use. *Ann Epidemiol* 2009;19:33-42.
 52. 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):109-114.
 53. 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;11:118-127.
 54. Johansen C, Boice Jr, McLaughlin J, Olsen J. Cellular telephones and cancer—a nationwide cohort study in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:203-207.
 55. 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;98:1707-1713.
 56. 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.
 57. 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.
 58. 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.
 59. 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. *J Epidemiol* 2010, 1-3 (doi10.1093/ije/dyq246; download from ije.oxfordjournals.org by west on Jan.4,2001).
 60. 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):695-698.
 61. Cardis E, Sadetzki S. Indications of possible brain-tumour risk in mobile-phone studies: should we be concerned? *Occup Environ Med* 2011;68:169-171.
 62. Myung SK, Ju W, McDonnell DD et al. Mobile phone use and risk of tumors: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5565-5572.
 63. International Agency for Research on Cancer (IARC). Interphone study reports on mobile phone use and brain cancer risk. 2010; press release N° 200.17.05.2010 (www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2010/pdfs/pr200.E.pdf)
 64. World Health Organization (WHO). No evidence linking cell phone use to risk of brain tumors (www.who.int/mediacentre/factsheets/fs193/en/index.html).
 65. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP). Note on the Interphone Publication 2010 (www.icnirp.org.).
 66. International Union Against Cancer (UICC). Interphone study reports on mobile phone use and brain cancer risk 2010 (www.uicc.org/print/7639).

67. Food and Drug Administration (FDA). No evidence linking cellphone use to risk of brain tumors. FDA Consumer Health Information 2010 (www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm212273.htm).
68. National Cancer Institute (NCI). Study finds no overall increased brain tumor risk from cell phones. NCI Cancer Bulletin 2010 (www.cancer.gov/ncicancerbulletin/051810/page10).
69. Health Protection Agency (HPA). The Interphone study has not established an increase in brain cancer. 2010 (www.hpa.org.uk/HPA/Topics/Radiation/UnderstandingRadiation/1158934607786).
70. Carpenter D, Davanipour 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).
71. Hardell L, Sage C. Biological effects from electromagnetic field exposure and public exposure standards. *Biomed Pharmacother*, 2008; 62(2): 104-109.
72. Lloyd-Morgan L, Barris E, Newton J et al. Cell-phones and brain tumours: 15 reasons for concern. Science, spin and the truth behind interphone. *The Radiation Research Trust*. 2009; (www.radiationresearch.org): 1-38.
73. Articoli pubblicati da *Pathophysiology* 2009; 16: 67-250, e da *Eur J Oncol* 2010; 5: 1-403.
74. 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).
75. European Parliament Resolution on Health Concerns Associated with Electromagnetic Fields. 2009. Doc. A6-0089/2009 (www.europarl.europa.eu), archives.
76. European Parliamentary Assembly. Resolution 1815: The potential danger of electromagnetic fields and their effect on the environment. 2011 (<http://assembly.coe.int/ Documents/AdoptedText/ta11/eRES1815.htm>).