

Presentazione del Rapporto ISTISAN 19/11

“Radiazioni a radiofrequenze e tumori: sintesi delle evidenze scientifiche”

A cura di Susanna Lagorio e Mauro Biffoni

Gli sviluppi nelle telecomunicazioni hanno reso ubiquitaria l'esposizione alle radiofrequenze (RF). Quanto siamo esposti? Cosa sappiamo dei rischi per la salute a questi livelli di esposizione? La IARC nel 2011 ha classificato le RF nel gruppo 2B (possibili cancerogeni). La ricerca più recente rafforza o indebolisce il sospetto che l'uso del telefono cellulare aumenti il rischio di alcuni tumori cerebrali? Il rapporto ISTISAN 19/11 risponde a queste domande in modo puntuale e aggiornato.

Il documento, curato da un gruppo multidisciplinare di esperti di diverse agenzie italiane (Susanna Lagorio, ISS; Laura Anglesio e Giovanni d'Amore, ARPA-Piemonte; Carmela Marino, ENEA; Maria Rosaria Scarfi, CNR-IREA), è indirizzato agli operatori del Servizio Sanitario Nazionale e ai tecnici del Sistema Nazionale di Protezione, per essere utilizzato in interventi di aggiornamento professionale.

Dati di contesto

Vengono affrontati tutti gli aspetti rilevanti della tematica, a partire da informazioni di base sull'agente fisico d'interesse, sul Progetto Internazionale Campi Elettromagnetici dell'OMS, sul processo di elaborazione dei limiti di esposizione scientificamente fondati e sulla regolamentazione dell'esposizione in Italia e nel mondo.

Caratteristiche dell'esposizione

La seconda sezione illustra le caratteristiche e i livelli di emissione delle sorgenti di RF più rilevanti per la popolazione (antenne radiotelevisive, stazioni radio base, WiFi, telefoni cellulari). L'esposizione personale a RF dipende dai livelli di campo nei luoghi in cui si svolge la vita quotidiana, dal tempo trascorso nei diversi ambienti e dalle emissioni dei dispositivi utilizzati a stretto contatto. Gli impianti per telecomunicazione sono aumentati nel tempo ma l'intensità dei segnali trasmessi è diminuita con il passaggio dai sistemi analogici a quelli digitali. La distanza da sorgenti fisse ambientali non è un buon indicatore del livello di RF all'interno di un'abitazione perché molte antenne sono direzionali e le RF sono schermate dalla struttura degli edifici e da altri ostacoli naturali. Gli impianti WiFi hanno basse potenze e cicli di lavoro intermittenti cosicché, nelle case e nelle scuole in cui sono presenti, danno luogo a livelli di RF molto inferiori ai limiti ambientali vigenti. La maggior parte della dose quotidiana di energia a RF deriva dall'uso del cellulare. L'efficienza della rete condiziona l'esposizione degli utenti perché la potenza di emissione del telefonino durante l'uso è tanto minore quanto migliore è la copertura fornita dalla stazione radio base più vicina. Inoltre, la potenza media per chiamata di un cellulare connesso ad una rete 3G o 4G (UMTS o LTE) è 100-500 volte inferiore a quella di un dispositivo collegato ad una rete 2G (GSM 900-1800 MHz). Ulteriori drastiche riduzioni dell'esposizione si ottengono con l'uso di auricolari o viva-voce. In modalità stand-by, il telefonino emette segnali di brevissima durata ad intervalli di ore, con un contributo trascurabile all'esposizione personale. Per quanto riguarda le future reti 5G, al momento non è possibile prevedere i livelli ambientali di RF associati allo sviluppo dell'Internet delle Cose (IoT); le emittenti aumenteranno, ma avranno potenze medie inferiori a quelle degli impianti attuali e la rapida variazione temporale dei segnali dovuta all'irradiazione indirizzabile verso l'utente (*beam-forming*) comporterà un'ulteriore riduzione dei livelli medi di campo nelle aree circostanti.

Volume della ricerca sui rischi per la salute

La letteratura scientifica sugli effetti acuti o cronici dell'esposizione a radiofrequenze conta migliaia di studi sperimentali e centinaia di studi epidemiologici. Le sezioni successive illustrano le evidenze scientifiche sull'eventuale cancerogenicità delle RF derivanti dagli studi su popolazioni umane e dagli studi sperimentali in animali da laboratorio e in sistemi biologici isolati.

Evidenze epidemiologiche sul rischio di tumori

La relazione tra uso del cellulare e incidenza di tumori nell'area della testa è stata analizzata in numerosi studi epidemiologici pubblicati nel periodo 1999-2017. La meta-analisi di questi studi non rileva alcun incremento del rischio di neoplasie maligne (glioma) o benigne (meningiomi, neuromi acustici, tumori dell'ipofisi o delle ghiandole salivari) in relazione all'uso prolungato (≥ 10 anni) del cellulare. I risultati relativi al glioma e al neuroma acustico sono eterogenei. Alcuni studi caso-controllo riportano notevoli incrementi di rischio anche per modeste durate e intensità cumulative d'uso. Queste osservazioni, tuttavia, non sono coerenti con

l'andamento temporale dei tassi d'incidenza dei tumori cerebrali che non hanno risentito del rapido e notevole aumento della prevalenza di esposizione.

Rispetto alle evidenze disponibili al momento della valutazione della IARC, le stime di rischio per l'uso prolungato del cellulare considerate in questa meta-analisi sono più numerose e più precise, perché basate su un maggior numero di casi esposti. Inoltre, le analisi più recenti dei trend d'incidenza dei tumori cerebrali coprono un periodo di quasi 30 anni dall'introduzione dei telefoni mobili.

La validità dei risultati degli studi epidemiologici su cellulari e tumori rimane incerta. Un intero capitolo del rapporto è dedicato alle sorgenti di distorsione più rilevanti e al loro impatto sui risultati. In generale, gli studi di coorte sono immuni dai bias di partecipazione e del ricordo tipici degli studi caso-controllo e perciò nelle valutazioni di rischio viene loro assegnato un valore informativo superiore.

I dati attuali non consentono valutazioni accurate del rischio dei tumori intracranici a più lenta crescita e mancano dati sugli effetti a lungo termine dell'uso del cellulare iniziato durante l'infanzia. Gli studi in corso (Cosmos, MobiKids, GERoNiMo) contribuiranno a chiarire le residue incertezze.

L'ipotesi di un'associazione tra RF emesse da antenne radiotelevisive e incidenza di leucemia infantile, suggerita da alcune analisi di correlazione geografica, non appare confermata dagli studi epidemiologici con dati individuali e stime di esposizione basate su modelli geospaziali di propagazione.

Evidenze sperimentali di cancerogenicità

I numerosi studi effettuati su diversi modelli animali, nell'insieme, non mostrano evidenza di effetti cancerogeni dell'esposizione a RF, né effetti di promozione della cancerogenesi da agenti chimici o fisici. Due studi di co-esposizione a RF e ENU (n-etilnitrosourea) hanno osservato un aumento del rischio di tumore polmonare in un particolare ceppo di topi femmine (B6C3F1) che richiede ulteriori approfondimenti. Un recente studio del National Toxicology Program (NTP) ha rilevato un incremento del rischio di tumori maligni delle guaine nervose nel cuore (schwannomi cardiaci) tra i ratti maschi (Sprague-Dawley) alla dose più elevata (6 W/kg), ma non nei ratti femmina o nei topi (B6C3F1/N). Anche lo studio dell'Istituto Ramazzini ha osservato un aumento dello stesso tumore nei ratti maschi con l'esposizione più elevata (50 V/m, equivalenti a 0.1 W/kg), ma non tra le femmine. In entrambi gli studi, i livelli di esposizione ai quali si osservano effetti sono molto più elevati di quelli rilevabili in ambiente nonché dei limiti stabiliti dalla normativa nazionale. Queste osservazioni meritano comunque un approfondimento e si segnala che un gruppo coreano-giapponese ha avviato una replica dello studio NTP.

Per quanto riguarda gli studi sperimentali su sistemi biologici isolati, la maggioranza degli studi disponibili non evidenzia danni al DNA a seguito dell'esposizione a RF. In particolare, nella maggior parte degli studi non si osservano associazioni tra esposizione a RF e frequenza di aberrazioni cromosomiche o micronuclei (indicatori di danno permanente al DNA), mentre alcune indagini hanno riscontrato alterazioni della migrazione del DNA, anomalie del fuso mitotico e della formazione di foci (tutti indicatori di danno genetico transitorio e riparabile). La maggior parte delle indagini che hanno esaminato endpoint non correlati alla genotossicità non ha evidenziato effetti dell'esposizione a RF, ad eccezione di alcuni studi che hanno osservato effetti prevalentemente reversibili. Il numero di studi sulle co-esposizioni a RF e ad agenti chimici o fisici è limitato, i risultati sono variabili e non direttamente estrapolabili all'uomo.

Le valutazioni di rischio

Nel 2011 le RF sono state classificate dalla IARC tra gli agenti possibilmente cancerogeni in base a limitata evidenza nell'uomo, limitata evidenza negli animali e debole supporto fornito dagli studi sui meccanismi. Il significato di questa classificazione non è intuitivo. Pertanto, la IARC ha ritenuto utile ribadire che le RF sono classificate nel gruppo 2B perché c'è un'evidenza tutt'altro che conclusiva che l'esposizione possa causare il cancro negli esseri umani o negli animali (<https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/Monographs-QA.pdf>). Valutazioni successive concordano nel ritenere che le evidenze relative alla possibile associazione tra esposizione a RF e rischio di tumori si siano indebolite e non richiedano modifiche all'impostazione degli standard di protezione correnti.

L'OMS sta attualmente preparando un aggiornamento della valutazione di tutti i rischi per la salute da esposizione a radiofrequenze. In attesa di questa monografia, gli sviluppi della ricerca sono costantemente monitorati da panel nazionali e internazionali di esperti.



RAPPORTI ISTISAN 19|11

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Radiazioni a radiofrequenze e tumori: sintesi delle evidenze scientifiche

S. Lagorio, L. Anglesio, G. d'Amore,
C. Marino, M.R. Scarfi



FORMAZIONE
E INFORMAZIONE

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Radiazioni a radiofrequenze e tumori: sintesi delle evidenze scientifiche

Susanna Lagorio (a), Laura Anglesio (b), Giovanni d'Amore (b),
Carmela Marino (c), Maria Rosaria Scarfì (d)

(a) Dipartimento Oncologia e Medicina Molecolare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

*(b) Dipartimento Rischi Fisici e Tecnologici, Agenzia Regionale
per la Protezione Ambientale del Piemonte, Ivrea*

*(c) Divisione Tecnologie e Metodologie per la Salvaguardia della Salute, Agenzia nazionale
per le nuove tecnologie, l'energia e lo sviluppo economico sostenibile, Roma*

*(d) Istituto per il Rilevamento Elettromagnetico dell'Ambiente,
Consiglio Nazionale delle Ricerche, Napoli*

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Rapporti ISTISAN
19/11

Istituto Superiore di Sanità

Radiazioni a radiofrequenze e tumori: sintesi delle evidenze scientifiche.

Susanna Lagorio, Laura Anglesio, Giovanni d'Amore, Carmela Marino, Maria Rosaria Scarfi
2019, ii, 111 p. Rapporti ISTISAN 19/11

Le radiazioni a radiofrequenze (100 kHz-300 GHz) sono utilizzate nelle telecomunicazioni e in molte altre applicazioni biomediche e industriali, con esposizioni ubiquitarie negli ambienti di vita e di lavoro. Gli eventuali effetti nocivi di queste esposizioni, oggetto di un'intensa attività di ricerca, sono anche caratterizzati da una elevata percezione dei rischi da parte della popolazione, con conseguente richiesta di un'esauriente informazione. Questo rapporto, indirizzato agli operatori del Servizio Sanitario Nazionale e del Sistema Nazionale delle Agenzie di Protezione Ambientale, vuole fornire una descrizione delle caratteristiche dell'esposizione a campi elettromagnetici a radiofrequenze e una presentazione delle evidenze epidemiologiche e sperimentali sui rischi per la salute derivanti da queste esposizioni. Il rapporto è focalizzato in particolare sulla relazione tra le sorgenti che destano maggiore preoccupazione (telefoni cellulari, antenne radio-televisive, stazioni radio base e impianti WLAN/WiFi) e sugli effetti a lungo termine più rilevanti per la salute dell'uomo, i tumori.

Parole chiave: Radiazioni non-ionizzanti; Campi elettromagnetici; Radiofrequenze; Onde radio; Telefono cellulare; Tumori cerebrali; Glioma; Meningioma; Neuroma acustico; Tumori dell'ipofisi; Tumori delle ghiandole salivari; Leucemia; Epidemiologia; Modelli animali; Test di cancerogenicità; Valutazione del rischio

Istituto Superiore di Sanità

Radiofrequency radiation and cancer: summary of the scientific evidence.

Susanna Lagorio, Laura Anglesio, Giovanni d'Amore, Carmela Marino, Maria Rosaria Scarfi
2019, ii, 111 p. Rapporti ISTISAN 19/11 (in Italian)

Radiofrequency radiation (100 kHz-300 GHz) is largely employed in telecommunication and in many other biomedical and industrial applications, with ubiquitous exposures in living and working environments. The possible harmful effects of these exposures, subject of an intense research activity, are also characterized by a high level of risk perception by the public, with the consequent request for exhaustive information. This report, addressed to professionals of the National Health Service and the National System of Environmental Protection Agencies, aims to provide a description of the characteristics of radiofrequency exposure from various sources, and a description of the epidemiological evidence, along with a summary of experimental evidence, on health risks from such exposures. The report focuses on the relationship between the sources of major concern (mobile phones, radio-television antennas, radio base stations, and WLAN/WiFi systems) and on the most feared effects, tumors.

Key words: Nonionizing radiation; Electromagnetic fields; Radiofrequency; Radio waves; Cell phones; Brain tumors; Glioma; Meningioma; Acoustic neuroma; Pituitary neoplasms; Salivary gland neoplasms; Leukemia; Epidemiology; Animal models; Carcinogenicity tests; Risk assessment

Per informazioni su questo documento scrivere a: susanna.lagorio@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it

Citare questo documento come segue:

Lagorio S, Anglesio L, d'Amore G, Marino C, Scarfi MR. *Radiazioni a radiofrequenze e tumori: sintesi delle evidenze scientifiche*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2019. (Rapporti ISTISAN 19/11).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Silvio Brusaferro*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.



INDICE

Introduzione.....	1
Definizioni e informazioni di base.....	2
Radiazioni a radiofrequenze	2
Attività della WHO sui rischi da campi elettromagnetici	3
Linee guida ICNIRP sui limiti di esposizione	4
Limiti di esposizione per la popolazione in Italia	6
Regolamentazione dell'esposizione in altri Paesi	7
Caratteristiche dell'esposizione	9
Sorgenti fisse ambientali.....	10
Trasmettitori radio-TV e stazioni radio base per telefonia mobile.....	11
WLAN / WiFi	15
Sviluppi delle telecomunicazioni: i sistemi 5G	17
Telefoni cellulari.....	20
Esposizione cumulativa da varie sorgenti	23
Ricerca su radiofrequenze e salute	26
Evidenze epidemiologiche sui tumori.....	29
Uso del cellulare e tumori nell'area della testa	31
Identificazione e panoramica degli studi.....	32
Studi caso-controllo	36
Studi di coorte.....	37
Problemi di validità.....	38
Errori nella stima dell'esposizione.....	39
Uso del cellulare come indicatore di esposizione alla radiazione a radiofrequenze.....	39
Titolarietà di un'utenza come stima dell'uso del cellulare.....	40
Precisione dell'uso riferito (errori casuali).....	40
Accuratezza dell'uso riferito (errori sistematici e differenziali).....	41
Bias di selezione e partecipazione	41
Altre distorsioni	42
Concordanza dei risultati tra studi: meta-analisi	43
Glioma	46
Meningioma.....	46
Neuroma acustico	47
Tumori delle ghiandole salivari	47
Tumori dell'ipofisi.....	47
Influenza della combinazione degli studi sui risultati della meta-analisi.....	47
Coerenza con i trend d'incidenza	52
Sorgenti ambientali di radiofrequenze e tumori infantili	55
Residenza in prossimità di antenne radio-televisive.....	55
Residenza in prossimità di antenne radio base	57
Quadro d'insieme sugli studi epidemiologici	58

Evidenze sperimentali di cancerogenicità	59
Studi di cancerogenicità <i>in vivo</i>	60
Esposizioni alle sole radiofrequenze	61
Co-esposizioni a radiofrequenze e ad altri agenti cancerogeni	65
Quadro d'insieme sugli studi <i>in vivo</i>	69
Studi di cancerogenicità <i>in vitro</i>	70
Cancerogenesi genotossica.....	70
Cancerogenesi non genotossica.....	73
Apoptosi.....	73
Stress ossidativo	74
Proliferazione e ciclo cellulare	75
Altri endpoint correlati al cancro	77
Esposizioni combinate e co-esposizioni	77
Quadro d'insieme sugli studi <i>in vitro</i>	80
 Valutazioni del rischio cancerogeno	 81
Valutazione della IARC.....	81
Valutazioni successive alla classificazione IARC	86
 Conclusioni	 88
 Bibliografia.....	 89

INTRODUZIONE

Le radiazioni a radiofrequenze vengono utilizzate in vari settori delle telecomunicazioni e in molte altre applicazioni biomediche e industriali.

L'evoluzione delle tecnologie che costituiscono una parte importante della vita moderna ha comportato lo sviluppo di numerose sorgenti di radiofrequenze, rendendo l'esposizione ubiquitaria.

In considerazione della diffusione dei telefoni cellulari e di altri dispositivi wireless, gli eventuali effetti nocivi dell'esposizione a livelli di radiofrequenze inferiori agli standard di protezione internazionali sono stati e sono tuttora oggetto di un'intensa attività di ricerca.

Gli effetti sulla salute dell'esposizione a radiofrequenze sono anche caratterizzati da una elevata percezione dei rischi da parte della popolazione e dalla conseguente richiesta di un'esauriente informazione.

Questo rapporto presenta una sintesi delle evidenze scientifiche sull'esposizione a radiofrequenze dalle sorgenti che destano maggiore preoccupazione (telefoni cellulari, antenne radio-televisive, stazioni radio base e impianti WiFi) e sugli effetti più temuti, i tumori.

Il rapporto è indirizzato agli operatori del Servizio Sanitario Nazionale e ai tecnici del Sistema Nazionale di Protezione Ambientale, per essere utilizzato in interventi di aggiornamento professionale.

È stato concepito come uno strumento di comunicazione scientifica finalizzata a:

- colmare le lacune informative esistenti, trasferendo conoscenze esaustive, estratte dalla letteratura internazionale, sulle caratteristiche dell'esposizione a radiofrequenze e sui risultati della ricerca sui rischi per la salute associati a questa esposizione;
- potenziare le capacità critiche individuali, integrando le evidenze scientifiche con un percorso guidato alla loro interpretazione.

DEFINIZIONI E INFORMAZIONI DI BASE

Radiazioni a radiofrequenze

Lo spettro elettromagnetico (Figura 1) include diversi tipi di radiazione, la cui natura fisica consiste nell'oscillazione spazio-temporale di un campo elettromagnetico a determinate frequenze (f) o lunghezze d'onda (λ). Frequenza e lunghezza d'onda sono due grandezze fisiche che possono essere indifferentemente adottate per individuare una delle tipologie di radiazione dello spettro elettromagnetico perché sono tra loro strettamente correlate. Tra f e λ vale infatti la semplice relazione $f = c/\lambda$, dove “ c ” indica la velocità della luce, pari a $3 \cdot 10^8$ m/s.

Lunghezza d'onda			Frequenza		Azione
Radiazione non-ionizzante			Campi statici		Stimolazione Irritazione
			Basse frequenze	Corrente diretta	
				0 Hz	
				0,3 Hz	
				3 Hz	
				16 ⅔ Hz	
				50 Hz	
				300 Hz	
				3 kHz	
				30 kHz	
			Radiofrequenze	Onde radio	Effetti termici
				300 kHz	
				3 MHz	
				30 MHz	
				300 MHz	
				3 GHz	
				30 GHz	
				300 GHz	
			Infrarosso	3 THz	
				30 THz	
				300 THz	
Radiazione ionizzante			Luce visibile		Rotture molecolari Genotossicità
			Ultravioletto	Energia	
				1 eV	
				10 eV	
				100 eV	
			Raggi X	1 keV	
				10 keV	
				100 keV	
			Raggi γ	1 MeV	
				10 MeV	
				100 MeV	

Figura 1. Spettro elettromagnetico

La frequenza del campo elettromagnetico indica il numero di oscillazioni al secondo e si misura in Hertz (Hz), mentre la lunghezza d'onda indica la distanza tra due successivi massimi o minimi dell'oscillazione e si misura in metri (m).

Con il termine “radiazioni (o campi elettromagnetici, o onde) a radiofrequenze” (RF) ci si riferisce alla parte dello spettro elettromagnetico compresa nell'intervallo di frequenze tra 100 kHz e 300 GHz.

Le RF, come la luce visibile, appartengono alla regione “non ionizzante” dello spettro elettromagnetico. Queste tipologie di radiazioni non sono in grado di trasportare quantità di energia (espressa in elettronvolt, Figura 1) sufficienti a rompere i legami atomici o molecolari. L'interazione con la materia avviene quindi in modo meno distruttivo rispetto a quello proprio delle radiazioni ionizzanti, quali i raggi X o i raggi gamma.

A differenza delle radiazioni ionizzanti e di quelle ottiche, la cui presenza in ambiente è dovuta in buona misura a sorgenti naturali, le RF sono diffuse, soprattutto nei contesti urbani, quasi esclusivamente da sorgenti artificiali.

I campi elettromagnetici a RF possono penetrare nel corpo (maggiore è la frequenza, minore è la profondità di penetrazione) e causare vibrazioni di molecole elettricamente cariche o polari. Ciò si traduce in attrito e quindi in produzione di calore. Il riscaldamento dei tessuti è l'unico effetto critico dell'esposizione a RF, rilevante per la salute e la sicurezza, ad oggi scientificamente dimostrato (1).

Attività della WHO sui rischi da campi elettromagnetici

Con gli sviluppi tecnologici nelle telecomunicazioni e in ambito medico e industriale, l'esposizione a campi elettromagnetici a RF è diventata ubiquitaria. Parallelamente, è aumentata la preoccupazione per gli eventuali rischi per la salute associati a queste esposizioni. Si è quindi intensificata la ricerca su eventuali effetti nocivi di esposizioni prolungate ma d'intensità inferiore ai livelli raccomandati per la protezione dagli effetti nocivi accertati.

In questo contesto, un'attività di coordinamento globale della ricerca e della prevenzione dei rischi per la salute era indispensabile e dal 1996 l'*International EMF (ElectroMagnetic Fields) Project* della Organizzazione Mondiale della Sanità (*World Health Organization, WHO*) svolge questa essenziale funzione (www.who.int/peh-emf/). Il progetto è finalizzato ai seguenti obiettivi:

- Fornire una risposta coordinata a livello internazionale alle preoccupazioni sui possibili effetti dei campi elettromagnetici sulla salute;
- Valutare le evidenze scientifiche e produrre rapporti sullo stato delle conoscenze riguardo agli effetti sulla salute di questi agenti;
- Identificare le lacune nelle conoscenze che richiedono ulteriore ricerca per migliorare la valutazione dei rischi per la salute;
- Incoraggiare un programma di ricerca focalizzato in collaborazione con le agenzie di finanziamento;
- Incorporare i risultati di questa ricerca in valutazioni dei rischi (risk assessment) pubblicate su specifiche monografie della collana *Environmental Health Criteria*;
- Facilitare l'elaborazione standard di esposizione ai campi elettromagnetici accettabili a livello internazionale;
- Fornire informazioni alle autorità nazionali e altri enti sulla gestione dei programmi di protezione dai rischi dell'esposizione a campi elettromagnetici, mediante pubblicazioni sulla percezione, comunicazione e gestione dei rischi;

- Fornire consulenza alle autorità nazionali, ad altre istituzioni, al pubblico generale e ai lavoratori su qualsiasi rischio associato all'esposizione ai campi elettromagnetici e su ogni necessaria misura di mitigazione.

Per quanto concerne i rischi per la salute da esposizione a campi elettromagnetici a RF, l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (*International Agency for Research on Cancer*, IARC) ha valutato il potenziale di cancerogenicità per l'uomo di questi agenti nel 2011 (2, 3). È attualmente in corso una revisione sistematica aggiornata di tutti i rischi per la salute da esposizione a RF, coordinata dalla WHO (Dipartimento Salute Pubblica – Determinanti Ambientali e Sociali della Salute – Programma Radiazioni) e condotta secondo la metodologia utilizzata per la preparazione delle linee guida WHO (4, 5). Per maggiori dettagli, si rimanda al capitolo "Le valutazioni del rischio cancerogeno".

Riguardo alle politiche di prevenzione dei rischi da esposizione a campi elettromagnetici, la WHO persegue l'obiettivo di un'armonizzazione internazionale degli standard, finalizzata a garantire un analogo livello di protezione della salute a tutte le persone del mondo (6). A questo scopo, la WHO raccomanda l'adozione di limiti basati sulle evidenze scientifiche e periodicamente aggiornati in funzione dell'evoluzione delle conoscenze, quali quelli elaborati dall'*International Commission for Non-Ionising Radiation Protection* (ICNIRP) (7).

Le raccomandazioni formulate dalla WHO derivano dalla constatazione che, in risposta alle preoccupazioni dei cittadini, alcuni Paesi hanno stabilito limiti di esposizione ai campi elettromagnetici basati su approcci precauzionali, incrementando la difformità degli standard a livello internazionale, con conseguenze negative a livello politico ed economico, e intensificando in alcuni casi le preoccupazioni che intendevano ridurre (8-12).

Linee guida ICNIRP sui limiti di esposizione

L'approccio scientifico alla definizione dei limiti di esposizione è sequenziale, come si evince dal processo di elaborazione delle linee guida ICNIRP, schematicamente illustrato nella Figura 2.

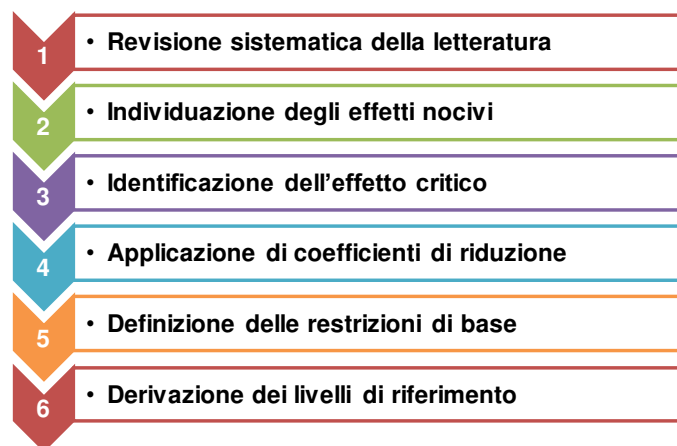


Figura 2. Processo di elaborazione delle linee guida ICNIRP

Il presupposto indispensabile alla definizione di standard di esposizione razionali e di documentabile efficacia è rappresentato dall'esistenza di effetti nocivi dell'esposizione

scientificamente dimostrati, con relazioni dose-risposta ben caratterizzate in termini qualitativi e quantitativi.

Si considerano scientificamente dimostrati gli effetti documentati da evidenze epidemiologiche e/o sperimentali affidabili (non imputabili a errori o distorsioni), riproducibili (replicati in modo indipendente e/o consistenti tra studi con diverso disegno), comprensibili in termini di meccanismo d'interazione e coerenti con altre conoscenze scientifiche pertinenti.

Dal profilo della relazione dose-risposta dipende l'approccio più adeguato alla definizione dei limiti:

- per gli effetti deterministici, che si verificano solo al di sopra di un dato livello di esposizione e la cui gravità aumenta con la dose, viene identificato un valore soglia di esposizione;
- per gli effetti stocastici, la cui probabilità aumenta con la dose, viene definito un livello accettabile di rischio.

L'evento critico consiste nell'effetto nocivo evidenziato al livello più basso di esposizione.

I limiti di esposizione vengono calcolati applicando al livello di esposizione relativo all'effetto critico opportuni fattori di riduzione, orientati a tener conto dell'inevitabile incertezza delle stime di rischio e della variabilità inter- e intra-individuale nelle risposte biologiche.

Gli standard internazionali per i campi a RF sono finalizzati alla prevenzione degli effetti nocivi accertati, di tipo deterministico, che si verificano in conseguenza di eccessivi assorbimenti di energia elettromagnetica (stress termico generale e eccessivo riscaldamento localizzato).

Il livello critico di esposizione per questi effetti corrisponde ad un tasso di assorbimento specifico di energia (*Specific Absorption Rate*, SAR) mediato sul corpo intero pari a 4 W/kg.

Le linee guida ICNIRP prevedono restrizioni di base in termini di SAR all'interno del corpo e livelli di riferimento espressi in unità più facili da misurare, quali l'intensità del campo elettrico in volt al metro (V/m) o la densità di potenza in watt al metro quadrato (W/m^2) del campo elettromagnetico in assenza del corpo esposto.

Le restrizioni di base per i lavoratori corrispondono a valori di SAR pari a 0,4 W/kg per le esposizioni a corpo intero e a 10 W/kg per esposizione localizzate; per la popolazione generale, i corrispondenti valori di SAR sono 0,08 e 2 W/kg (Figura 3).

Si noti che il valore limite del SAR a corpo intero per il pubblico corrisponde a un cinquantesimo (1/50) del valore critico.

Le restrizioni di base sono indipendenti dalla banda di frequenza perché si riferiscono direttamente all'energia assorbita che, convertita in calore all'interno del corpo, può provocare danni da surriscaldamento generale o locale.

Tuttavia, a causa dei meccanismi di accoppiamento del campo elettromagnetico con il corpo umano, a parità di livello di campo esterno, l'assorbimento di energia varia in funzione della frequenza. Per questa ragione le linee guida ICNIRP prevedono livelli di riferimento variabili per frequenza. Il grafico nella parte inferiore della Figura 3 mostra l'andamento dei valori limite del campo elettrico (E) in volt al metro (V/m), raccomandati dall'ICNIRP per i lavoratori e per la popolazione generale, all'aumentare della frequenza del campo elettromagnetico.

È importante sottolineare che i livelli di riferimento ICNIRP sono stati elaborati per lo scenario più negativo e pertanto, se l'esposizione è inferiore ai livelli di riferimento, il rispetto delle restrizioni di base è garantito.

In materia di prevenzione dei rischi per la salute da esposizione a campi RF, l'Unione Europea ha adottato gli standard ICNIRP sia per la popolazione generale (Raccomandazione 1999/519/CE), sia per i lavoratori (Direttiva 2013/35/UE).

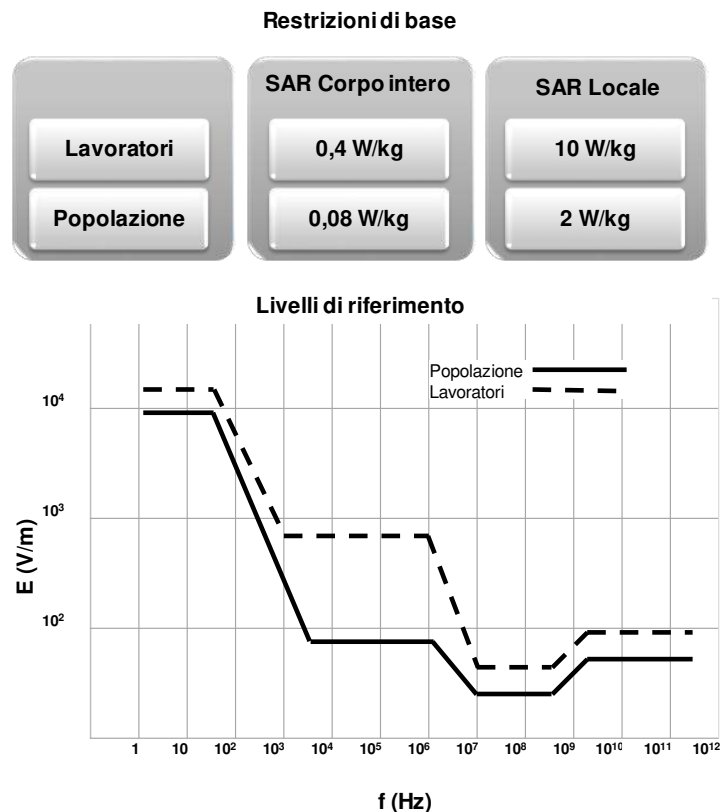


Figura 3. Restrizioni di base e livelli di riferimento (ICNIRP 1998)

Limiti di esposizione per la popolazione in Italia

Per quanto riguarda la popolazione generale, con il DPCM 8/7/2003 relativo ai campi elettromagnetici a frequenze comprese tra 100 kHz e 300 GHz, la normativa italiana ha recepito gli standard ICNIRP per la maggior parte delle numerose fonti di esposizione a RF, ad esclusione delle sorgenti fisse radiotelevisive e per le telecomunicazioni. Per queste particolari sorgenti sono stati fissati limiti più restrittivi dei valori ICNIRP, pari a 20 V/m nell'intervallo delle frequenze compreso tra 3 MHz e 3 GHz, nonché valori di attenzione e obiettivi di qualità.

I valori di attenzione consistono nel livello di riferimento di 6 V/m da non superare nelle aree a permanenza prolungata (>4 h), incluse le loro relative pertinenze esterne.

Gli obiettivi di qualità prevedono che lo stesso valore di riferimento di 6 V/m sia rispettato anche in aree esterne intensamente frequentate, quali luoghi destinati ad attività sociali e parchi gioco. A seguito delle modifiche al DPCM 8 luglio 2003 introdotte dalla Legge 221/2012, sia i valori di attenzione sia gli obiettivi di qualità sono da intendersi non più come valori mediati su sei minuti ma come valori mediati nell'arco delle 24 ore.

La scelta del legislatore italiano di individuare valori di attenzione e obiettivi di qualità in termini di livelli di campo elettrico inferiori a quelli fissati per i limiti deriva da un approccio di tipo cautelativo, che consiste nella riduzione dei livelli di esposizione per limitare ipotetici rischi di effetti a lungo termine. Il fattore di riduzione, pertanto, non è basato su una soglia di effetto ma è arbitrario. In particolare il valore di 6 V/m, corrispondente ad una densità di potenza dell'onda

elettromagnetica di 0,1 W/m², discende dall'applicazione di un fattore di riduzione 10 al valore limite della densità di potenza, pari a 1 W/m², corrispondente al valore limite di campo elettrico di 20 V/m.

Tra le grandezze densità di potenza (S), misurata in W/m², e campo elettrico (E), misurato in V/m, vale infatti, in condizioni di esposizione ad un'onda elettromagnetica piana, la seguente semplice relazione:

$$S = \frac{E^2}{377}$$

dove 377 (in Ohm) corrisponde al valore dell'impedenza caratteristica del vuoto.

La Figura 4 illustra le differenze tra i livelli di riferimento ICNIRP e la normativa italiana per le bande di frequenza 10-100 MHz (trasmissioni radio-televisive pre-digitale) e per quelle relative alla telefonia mobile GSM (*Global System for Mobile communications*) (915 MHz, 1800 MHz) e UMTS (*Universal Mobile Telecommunications System*) (2000-2700 MHz).

Frequenza (MHz)	ICNIRP Livello Riferimento	ITALIA Valore Limite	ITALIA Valore attenzione e obiettivo qualità
10-100	28 V/m	20 V/m	6 V/m
915	42 V/m		
1800	58 V/m		
2000-2700	61 V/m		

Figura 4. Confronto tra i limiti ambientali vigenti in Italia e i livelli di riferimento ICNIRP per le bande di frequenza utilizzate da emittenti radiotelevisive e da impianti per le telecomunicazioni

Nel confrontare i livelli di riferimento occorre tenere presente che il valore di attenzione di 6 V/m previsto dalla normativa italiana (media sulle 24 ore come previsto dalla Legge 221/2012) va applicato in tutte le abitazioni e uffici e, di fatto, risulta essere il livello di riferimento valido nelle aree urbanizzate.

Tenendo conto della tipica variabilità dei livelli di emissione da impianti quali le stazioni radio base, come verrà illustrato più avanti, i livelli massimi di esposizione consentiti dalla normativa nazionale sono quindi, nelle aree urbane, di gran lunga inferiori a quelli fissati dall'ICNIRP, risultando dieci volte più bassi alle frequenze di circa 2 GHz (2000 MHz) tipiche di alcuni sistemi di telefonia mobile (*vedi* Figura 4).

Regolamentazione dell'esposizione in altri Paesi

I risultati di una recente indagine della WHO sulle politiche di gestione dei rischi da RF a livello internazionale indicano che il modello italiano, pur non essendo un *unicum*, è decisamente minoritario (13). L'indagine è stata effettuata nel 2012 in 86 Paesi, tra i quali l'Italia. All'epoca della rilevazione, 63 Paesi (77%) avevano fissato limiti per le esposizioni da RF a telefoni mobili, 78 (91%) per quelle da installazioni fisse e 62 (76,5%) per gli ambienti di lavoro.

In ambito di standard per i telefoni cellulari prevalgono quelli ICNIRP (53/63 Paesi, Italia inclusa; 84%); Stati Uniti e altre 6 nazioni seguono le indicazioni della *Federal Communication Commission* (US-FCC, limiti dell'*Institute of Electrical and Electronic Engineers*, IEEE), mentre Russia, Canada e Australia hanno limiti nazionali. D'altra parte, le restrizioni di base stabilite nelle linee guida IEEE (14) e negli standard australiani (15) sono identiche a quelle ICNIRP.

Per quanto riguarda le sorgenti fisse di RF, la maggior parte dei Paesi segue le linee guida ICNIRP (57/78; 73%), 5 hanno limiti nazionali (Armenia, Canada, Cina, USA e Russia), 1 (Trinidad e Tobago) i limiti IEEE e 14 nazioni (18%) hanno stabilito limiti inferiori agli standard internazionali, basati in 3 casi sul principio ALARA (*As Low As Reasonably Achievable*) e in 11 su un approccio precauzionale (in quest'ultimo gruppo si colloca il nostro Paese).

Per un quadro aggiornato sulla materia si rimanda al "Database sulla legislazione in materia di campi elettromagnetici", accessibile dalla piattaforma "Global Health Observatory Data" della WHO (<https://www.who.int/gho/phe/emf/legislation/en/>).

Sottolineando che le decisioni di gestione del rischio sono sempre compromessi tra benefici e costi di diversa natura, la WHO suggerisce che tra i costi andrebbero inclusi gli ostacoli ingiustificati allo sviluppo delle tecnologie di comunicazione, dovuti cioè a restrizioni che vanno oltre la conformità a ben fondati standard per la tutela della salute, poiché queste tecnologie contribuiscono fortemente allo sviluppo sanitario, economico e sociale in tutto il mondo (13).

CARATTERISTICHE DELL'ESPOSIZIONE

Le onde elettromagnetiche a RF trasportano energia e informazione. Le applicazioni tecnologiche delle RF sono numerose, principalmente nelle telecomunicazioni (trasmissioni radio-televisive, radar, telefonia cellulare, WiFi), in medicina (Risonanza Magnetica, diatermia ad onde corte o microonde, ablazione a radiofrequenze) e per la produzione di calore ad uso domestico (cottura e riscaldamento di cibi) o industriale (saldature di teli in plastica o fusione di oggetti metallici nell'industria orafa e meccanica).

Per la maggior parte della popolazione, l'esposizione a campi elettromagnetici a RF è dovuta a due principali tipologie di sorgenti:

- impianti che diffondono segnali utilizzati nelle telecomunicazioni (antenne trasmettenti radio-TV, stazioni radio base per la telefonia cellulare, impianti WiFi), che possiamo definire “sorgenti fisse ambientali”;
- apparati ad uso personale (telefoni cellulari, telefoni cordless, laptop e altri dispositivi wireless).

Le sorgenti ambientali determinano esposizioni prolungate nel tempo che interessano il corpo intero, mentre gli apparati di uso personale sono fonte di esposizioni non continuative nel tempo e che interessano in modo specifico una parte del corpo.

Una terza categoria di sorgenti, presenti in ambiente domestico o d'uso comune, include i forni a microonde (che pur essendo dotati di schermature possono rilasciare radiazione a RF) e diversi dispositivi che trasmettono segnali a RF a distanza (antifurti, telepass e telecomandi). Queste sorgenti emettono campi a RF di bassa intensità e breve durata, non comportando perciò significativi livelli di esposizione (16).

La rapida evoluzione tecnologica ha giocato un ruolo molto importante per l'esposizione umana alle radiofrequenze.

Se da un lato l'introduzione di nuove tecnologie ha portato ad un aumento degli impianti per telecomunicazione e quindi delle fonti di esposizione, dall'altro il passaggio dai sistemi analogici a quelli digitali ha avuto come conseguenza una riduzione dell'intensità dei segnali trasmessi dalle singole sorgenti. Analogamente, nel settore specifico della telefonia mobile, l'evoluzione dei segnali e delle modalità di accesso alla rete hanno portato ad una generale riduzione dell'esposizione media associata all'uso del telefonino.

Gli impianti di telecomunicazione, quali i trasmettitori di segnali radiotelevisivi e le stazioni radio base per telefonia mobile, sono progettati per garantire la ricezione dei segnali da parte degli utenti del servizio in una certa porzione di territorio. Per questo motivo, questi impianti generano segnali elettromagnetici a RF che devono essere presenti in modo ubiquitario, determinando così un livello di fondo di radiazione a RF su tutto il territorio.

L'intensità della radiazione emessa da questi impianti, in termini di livello del campo elettrico, si riduce in modo inversamente proporzionale alla distanza dalla sorgente.

Nel valutare l'impatto di queste sorgenti sull'esposizione della popolazione occorre inoltre tenere presente che le radiazioni RF sono schermate dalla struttura degli edifici che riduce in modo rilevante la loro intensità all'interno degli stessi (fino a circa 10 volte, in funzione dei materiali da costruzione utilizzati). Questo fattore è di grande importanza per l'esposizione media della popolazione, considerato che all'interno di abitazioni o luoghi di lavoro si trascorre la maggior parte del tempo nell'arco di una giornata.

Nella Tabella 1 vengono riportati a titolo esemplificativo alcuni valori di attenuazione della radiazione a radiofrequenza per diverse tipologie di edifici. I valori di attenuazione sono espressi

in decibel (dB) e corrispondono a fattori di riduzione dei livelli di campo elettrico che vanno da 1,4 (3 dB) a 10 (20 dB) (17).

Tabella 1. Fattori di attenuazione del campo elettromagnetico a radiofrequenza per alcune tipologie di edifici (valori indicativi dell'ordine di grandezza)

Tipologia	Struttura (materiale)	Attenuazione	
		(dB)*	(dB)**
Capannoni in area aperta	Lamiera ondulata, finestre a intelaiatura metallica	20	--
Edifici commerciali o uffici	Cemento armato, finestre a intelaiatura metallica	15	19,5
Edifici con vetro predominante	Cemento armato e vetro	12,5	17
Abitazioni in area urbana	Cemento armato e/o muratura (muri molto spessi)	10	14,5
Abitazioni in area suburbana	Mattoni (spessore medio), fibrocemento	6	7,5
Abitazioni isolate in area aperta	Mattoni (spessore medio), legno	3	4,5

*Valori medi d'attenuazione per locali adiacenti alla parete esterna; **Valori medi d'attenuazione per locali più interni

L'esposizione umana a campi elettromagnetici a RF non è determinata solo dall'intensità del segnale ma anche dalla sua frequenza. All'aumentare della frequenza si riduce la profondità di penetrazione del campo elettromagnetico nel corpo umano e, di conseguenza, l'assorbimento di energia elettromagnetica si limiterà ai tessuti più superficiali. Ad esempio, la profondità di penetrazione alle frequenze tipiche dei segnali radiofonici (88-108 MHz) è pari a circa 10 cm, mentre si riduce a valori dell'ordine di 1 cm alle frequenze utilizzate per la telefonia mobile (800-2500 MHz) e i sistemi WiFi (circa 1-5 GHz).

Nei paragrafi successivi vengono illustrate le caratteristiche di emissione elettromagnetica delle sorgenti di radiofrequenze di maggiore interesse per l'esposizione della popolazione, ovvero le sorgenti ambientali (trasmettitori radiotelevisivi, antenne radio base per la telefonia mobile, sistemi WiFi) e i dispositivi mobili (telefoni cellulari o smartphone). Verrà infine esaminato il contributo relativo di queste sorgenti all'esposizione personale quotidiana a campi elettromagnetici a radiofrequenze.

Sorgenti fisse ambientali

Gli impianti fissi per telecomunicazione sono progettati per ottenere una copertura mirata di una parte del territorio, in modo tale da garantire la ricezione dei segnali da parte del maggior numero possibile di utenti, evitando inutili dispersioni di energia e limitando le possibili interferenze con segnali provenienti da altri impianti. Per garantire la copertura delle aree più lontane, questi impianti devono trasmettere i segnali orientando l'emissione lungo una direzione verticale con un piccolo angolo di inclinazione rispetto all'orizzonte, evitando l'irraggiamento delle aree più vicine. Per chiarire come ciò influisca sull'esposizione, si può paragonare la radiazione emessa dall'antenna con il fascio di luce emesso da un faro che illumina una parte del territorio propagandosi all'interno di un cono, con perdita graduale d'intensità lungo la direzione di irraggiamento: il livello del campo elettromagnetico nella zona "illuminata" dal fascio sarà maggiore di quello nella zona posta in "ombra".

L'intensità del campo elettromagnetico in prossimità di un impianto per telecomunicazione dipende da vari fattori: la distanza dall'impianto, la potenza a RF con cui l'impianto è alimentato, la sua altezza da terra, le modalità di irraggiamento (diagramma di radiazione) e l'inclinazione verso il basso del fascio di radiazione ("tilt d'antenna" in linguaggio tecnico).

A titolo esemplificativo, la Figura 5 illustra un caso apparentemente paradossale. I livelli più elevati del campo elettromagnetico emesso dall'impianto per telecomunicazione si riscontrano nell'abitazione A, che è la più lontana dall'antenna. Ciò è dovuto al fatto che l'abitazione A è nella direzione di massimo irraggiamento dell'antenna, mentre l'abitazione B, nonostante sia più vicina all'antenna, si trova in una zona d'ombra con un irraggiamento di gran lunga inferiore. D'altra parte l'abitazione C, distante dall'antenna esattamente quanto l'abitazione B, non è esposta affatto perché si trova in un'area dove non si ha alcuna irradiazione di campo elettromagnetico. Molte antenne utilizzate nel settore delle telecomunicazioni sono infatti "direzionali", cioè progettate per irradiare il campo elettromagnetico in modo prevalente verso l'area posta anteriormente all'impianto.

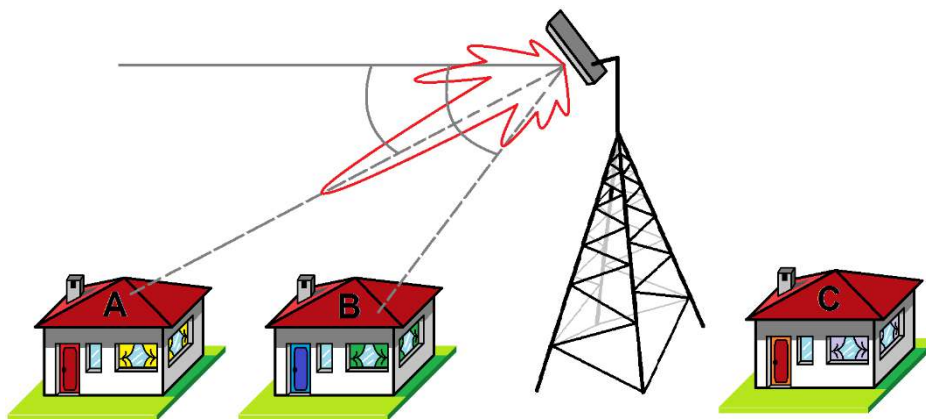


Figura 5. Modalità di esposizione a diverse distanze da un impianto per telecomunicazione

La distanza dall'antenna trasmittente, considerata isolatamente, non è dunque un indicatore affidabile di esposizione. Per valutare il livello di esposizione in modo accurato sono necessarie misure (ambientali o personali) oppure calcoli teorici basati su modelli geospaziali di propagazione che, oltre alla potenza di emissione e alla distanza sorgente-recettore, tengano conto di altri fattori rilevanti (altezza, inclinazione e diagramma di irradiazione dell'antenna, assorbimento e riflessione da parte di ostacoli quali alberi e vegetazione, strutture metalliche e pareti degli edifici).

Trasmettitori radio-TV e stazioni radio base per telefonia mobile

Nella diffusione radiotelevisiva (*broadcasting*), il servizio richiede la trasmissione di informazione da un sistema emittente (il trasmettitore) a più sistemi riceventi (le antenne degli apparecchi televisivi o radiofonici) ed è importante coprire con un singolo impianto il territorio più vasto possibile, in modo compatibile con le interferenze dovute a segnali provenienti da altri impianti. Questo spiega le potenze elevate dei sistemi radiotelevisivi, che possono raggiungere anche alcune decine di chilowatt. In realtà, i valori più elevati di potenza sono oggi tipici dei sistemi radiofonici, in quanto il passaggio alla tecnologia digitale, e alla conseguente maggiore "robustezza" del segnale trasmesso, ha portato ad una riduzione della potenza degli impianti televisivi.

Per quanto riguarda la telefonia mobile, l'utente non è un recettore passivo di informazioni, ma trasmette a sua volta segnali per comunicare con gli impianti fissi (le stazioni radio base)

installati sul territorio e, per loro tramite, con altri utenti. Per questo tipo di servizio è necessaria la suddivisione del territorio in regioni (“celle”) di radiofrequenze dedicate alla comunicazione tra gli utenti (gli utilizzatori dei dispositivi mobili), in ciascuna delle quali è collocata una singola antenna ricetrasmittente. Il termine “telefonia cellulare” deriva da questa suddivisione del territorio in celle (vd. Paragrafo “Telefoni cellulari”, Figura 13).

A causa delle dimensioni limitate delle celle, che nelle aree urbane densamente popolate hanno un raggio di copertura di 300-400 m, gli impianti per telefonia mobile sono caratterizzati da potenze che raggiungono al massimo qualche decina di watt, molto inferiori dunque a quelle dei trasmettitori radiotelevisivi.

I livelli più elevati di campo elettromagnetico a RF da sorgenti fisse ambientali potranno pertanto essere rilevati in aree interessate da siti radiotelevisivi. Tuttavia, poiché tali siti sono spesso ubicati in aree extra-urbane, ad esempio sulla sommità di colline o alture, i residenti in aree con elevati livelli di segnali a RF emessi da trasmettitori radio-TV rappresentano un'esigua frazione della popolazione.

Le stazioni radio base per telefonia mobile, distribuite soprattutto in ambiente urbano, potranno dare luogo a livelli più elevati di campo elettromagnetico nelle immediate vicinanze, cioè ai piani più alti dei condomini prospicienti le antenne. La maggiore altezza dal suolo corrisponde a livelli più elevati di campo sia per effetto della maggiore prossimità alle stazioni radio base, sia per effetto della minore schermatura offerta dagli edifici che, nelle aree densamente edificate, determina una rilevante attenuazione dei segnali a livello del suolo.

I livelli di campo elettromagnetico a RF in aree urbane sono stati oggetto di un'indagine sperimentale effettuata nel 2001 dall'Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale (ARPA) del Piemonte nella città di Torino (18). In questa indagine, il fondo elettromagnetico a radiofrequenza venne caratterizzato in 35 punti, posizionati nei diversi quartieri della città, a tre diverse altezze del suolo, con misure selettive in frequenza in modo da poter valutare i contributi dovuti ai segnali radiotelevisivi e a quelli della telefonia mobile. I risultati della campagna di misura, illustrati nella Figura 6, indicavano un incremento dei livelli medi di campo elettrico a radiofrequenza all'aumentare dell'altezza dal suolo, con valori di circa 0,4 V/m ai piani più bassi dei condomini (piano terra o primo piano) e circa 0,8 V/m ai piani più alti (dal quinto al decimo piano).

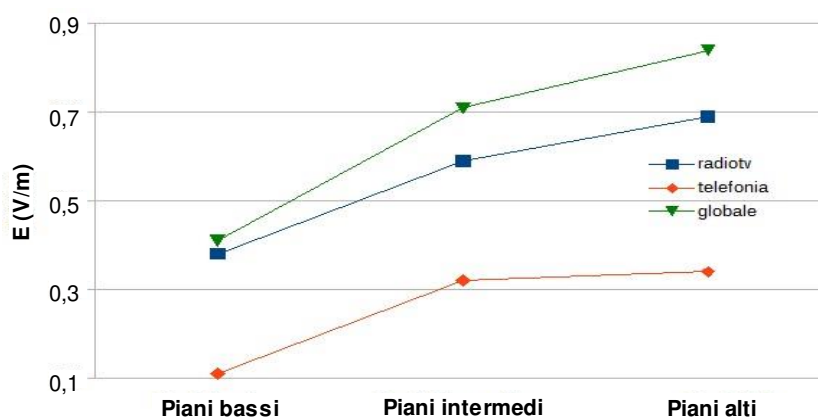


Figura 6. Livello del campo elettromagnetico a radiofrequenza in un'area urbana, misurato a diverse altezze dal suolo (contributo dovuto ai segnali radiotelevisivi e da telefonia mobile)

Un altro risultato interessante riguardava il contributo al livello di fondo dei segnali generati da impianti radiotelevisivi, che risultava predominante rispetto a quello dei segnali provenienti dagli impianti per telefonia mobile (Figura 6).

È opportuno precisare che questi dati si riferiscono all'ambiente urbano oggetto dell'indagine e non escludono la possibilità che vi siano aree contigue a stazioni radio base per telefonia mobile dove il contributo di quest'ultima tipologia di impianti prevale su quello dei segnali radiotelevisivi.

Mentre i segnali radiotelevisivi sono stabili nel tempo, quelli emessi dalle stazioni radio base per telefonia mobile variano in funzione del traffico, ovvero del numero di utenti. Ciò dà luogo a variazioni nei livelli di campo elettromagnetico nell'ambiente, che risulteranno maggiori nei momenti della giornata con elevato traffico e minori nei periodi in cui si ha un minore utilizzo della rete.

Come si può osservare nella Figura 7, l'andamento temporale dei livelli di campo elettrico a RF, misurati da una stazione di monitoraggio in prossimità di una stazione radio base, è caratterizzato dall'alternanza di livelli più elevati durante il giorno e livelli più bassi durante la notte.

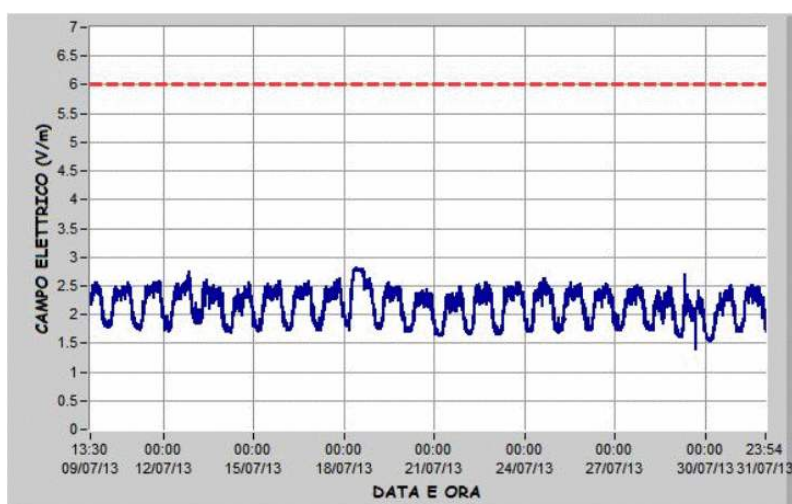


Figura 7. Variabilità temporale dei livelli di campo elettrico nei pressi di una stazione radio base

La variabilità dei livelli ambientali dei segnali usati per la telefonia mobile è determinata non solo dalle condizioni di traffico, ma anche dalle funzionalità *Power Control* (PC) e *Discontinuous Transmission* (DTX), che verranno descritte in dettaglio nel paragrafo “Telefoni cellulari”.

Da valutazioni empiriche è risultato che queste due modalità di funzionamento conducono, ciascuna, ad una riduzione media del 30% della potenza massima delle portanti di traffico (P_{MAX}).

Se consideriamo una cella GSM con N portanti, una delle quali è sempre attiva alla massima potenza perché gestisce il canale di controllo (*Broadcast Control Channel*, BCCH), che diffonde informazioni di sistema sulla cella, la potenza irradiata (P_{SRB}) potrà essere calcolata in base alla seguente relazione:

$$P_{SRB} = P_{MAX} + (N-1) P_{MAX} \alpha_{PC} \alpha_{DTX} = P_{MAX} + (N-1) P_{MAX} 0,49$$

dove α_{PC} e α_{DTX} rappresentano i fattori di riduzione di potenza per le modalità PC e DTX, entrambi pari a 0,7 (19).

Da questa relazione si deduce che le funzioni PC e DTX portano complessivamente ad una riduzione di circa il 50 % della potenza associata a tutti i canali di traffico attivi di una stazione radio base.

Nel periodo 2002-2006 è stata realizzata in Italia una grande campagna di monitoraggio dei livelli ambientali di RF, basata su oltre 50 milioni di misure effettuate da 1200 centraline in 8000 siti (20). Il 40% delle misure (circa 20 milioni) era inferiore al limite di rilevazione degli strumenti (0,2-0,45 V/m). I dati sono stati condivisi con ricercatori che non avevano partecipato alle misure e rielaborati utilizzando un metodo che consente di evitare le distorsioni da bassa sensibilità analitica. I livelli di RF risultavano stabili sull'intero periodo con una media annuale di 0,79 mW/m² (0,54 V/m in termini di campo elettrico). Il valore medio nella banda di frequenza della telefonia mobile (933 MHz-3 GHz) era 0,47 mW/m² (0,42 V/m), circa diecimila volte inferiore allo standard ICNIRP più restrittivo in questa banda (4,67 W/m², 42 V/m) e 200 volte inferiore ai valori di attenzione previsti dalla normativa nazionale (0,1 W/m², 6 V/m) (21).

I risultati della campagna nazionale sono in linea con quanto osservato in campagne di monitoraggio ambientale effettuate in altri Paesi.

Una recente rassegna di lavori pubblicati dal 2006 al 2012, relativi a indagini condotte in più di venti Paesi, sia europei che extraeuropei, indica che i livelli medi del campo elettrico totale a radiofrequenza in ambiente urbano variano in un intervallo di valori compreso all'incirca tra 0,1 e 1 V/m (22).

Coerenti con tali osservazioni, le valutazioni effettuate da ARPA Piemonte sul territorio regionale indicano che più del 90% della popolazione risiede in aree con livelli di campo elettrico a radiofrequenza inferiori a 0,5 V/m e circa il 5% in zone con livelli compresi tra 0,5 V/m e 3 V/m. I dati piemontesi indicano anche un piccolo aumento dei livelli medi ambientali negli ultimi quattro anni, attribuibile all'incremento del numero di impianti (23).

I livelli medi rilevati negli ambienti urbani e rurali in tutti gli studi ad oggi effettuati, rappresentativi della situazione internazionale, sono dunque molto bassi e di gran lunga inferiori agli standard ICNIRP e ai limiti nazionali. Ciò non esclude, tuttavia, che in particolari situazioni si possano riscontrare livelli ambientali significativamente più elevati. Ad esempio, nel periodo 1999-2016 sono stati censiti in Italia 185 superamenti del limite o del valore di attenzione, con una netta preponderanza dei casi dovuti a impianti di trasmissione radiotelevisiva (80%), rispetto a quelli rilevati in prossimità di stazioni radio base (20%) (24).

È interessante confrontare i risultati di queste campagne con quelli ottenuti in indagini di misura effettuate mediante esposimetri portatili (anche denominati dosimetri personali). Questi dispositivi sono misuratori di campo elettrico a radiofrequenza di piccole dimensioni, che registrano segnali nelle bande di frequenza specifiche delle sorgenti di maggior interesse per la popolazione generale e possono essere "indossati" dalle persone (di solito trasportati in marsupi o in zainetti).

I valori medi di esposizione personale, misurati in indagini effettuate in nove Paesi europei, variano tra 0,1 e 0,27 V/m (22). Questi valori sono inferiori a quelli osservati nelle indagini ambientali basate su misure spot o a lungo termine. La differenza è attribuibile al fatto che, mentre le misure *in situ* vengono effettuate prevalentemente in esterno, i dati rilevati dai dosimetri personali si riferiscono agli ambienti frequentati dal soggetto, che sono prevalentemente *indoor*. Occorre anche aggiungere che la misura dei segnali a RF mediante esposimetri portatili può essere influenzata da effetti di schermatura dovuti al corpo umano.

In generale, le emissioni delle sorgenti fisse ambientali comportano livelli di esposizione molto inferiori a quelli associati ai dispositivi ad uso personale, in particolare ai telefoni cellulari.

Il confronto tra queste due tipologie di esposizione è stato effettuato anche in termini di SAR mediato sul corpo intero (cd. SAR complessivo) e di SAR locale riferito ad organi specifici (25). I risultati di questo confronto indicano che, per un utilizzatore di telefoni mobili 2G (GSM 900-

1800 MHz), le emissioni da stazioni radio base contribuiscono per meno del 10% al valore del SAR complessivo, in proporzione nettamente inferiore all'uso del proprio cellulare. Il rapporto tra i contributi delle due sorgenti di esposizione cambia quando si considerano i cellulari di terza generazione (3G) che utilizzano segnali UMTS e hanno emissioni molto inferiori rispetto ai telefoni 2G. In questo caso, il contributo dell'uso personale del cellulare al SAR complessivo è confrontabile con quello dovuto alle stazioni radio base.

Tuttavia, per la maggior parte della popolazione e con particolare riferimento al SAR locale alla testa, il contributo dell'uso del telefono mobile all'esposizione personale a campi a RF rimane di gran lunga superiore rispetto al contributo di sorgenti fisse ambientali quali stazioni radio base o trasmettitori radiotelevisivi.

WLAN / WiFi

La sigla WLAN (*Wireless Local Area Network*) indica una rete locale non cablata (*wireless*), formata da dispositivi elettronici di vario tipo collegati tra di loro direttamente, oppure attraverso un punto di accesso (*hot spot*) a una rete cablata tramite un apparecchio denominato *access point* (AP). Le connessioni tra dispositivi e tra questi ultimi e i punti di accesso, anche definite connessioni di tipo punto-punto e punto-multipunto, si realizzano mediante antenne ricetrasmittenti che utilizzano segnali a radiofrequenza. I sistemi WLAN più comuni operano alle bande di frequenza di 2,4 e 5 GHz.

I protocolli tecnici delle reti WLAN vengono elaborati dall'IEEE. Il WiFi (standard IEEE 802.11) è il protocollo di comunicazione per reti WLAN più diffuso. Ciò spiega perché i termini WLAN e WiFi siano spesso utilizzati come sinonimi.

Per essere commercializzati in Europa, i sistemi WLAN devono avere una potenza massima di emissione conforme allo standard EN 300 328 dello *European Telecommunications Standards Institute* (ETSI) che corrisponde a 100 mW per la banda 2,4 GHz. Tale valore limite di potenza deve essere inteso quale EIRP (*Equivalent Isotropic Radiated Power*). Questo significa che il livello di esposizione al campo elettromagnetico emesso dall'apparato WiFi non potrà essere maggiore di quello dovuto ad una sorgente che, alimentata con una potenza di 100 mW, la irradi in modo uniforme in tutte le direzioni nello spazio circostante. Il limite di potenza EIRP per i sistemi a 5 GHz è 200 mW.

Sulla base di questi valori limite di potenza EIRP (P_{EIRP}) si può stimare il livello massimo possibile del campo elettromagnetico a varie distanze da un dispositivo WiFi, quale un AP, sulla base di questa semplice relazione:

$$E = \frac{\sqrt{30 \times P_{\text{EIRP}}}}{d}$$

dove E è il valore di campo elettrico (in V/m), alla distanza d (in metri) dal dispositivo alimentato con una potenza EIRP (P_{EIRP}) espressa in Watt.

Applicando questa relazione, risulta che il campo elettrico a radiofrequenza emesso da un AP operante nella banda a 5 GHz, nelle massime condizioni di esercizio (P_{EIRP} pari a 200 mW), sarà uguale a circa 6 V/m a distanza di 40 cm dall'apparato e sarà circa 2 V/m a 1,2 m dalla sorgente. A distanze superiori a 2 m il campo elettrico si ridurrà a livelli inferiori a 1 V/m, decrescenti quadraticamente con la distanza.

La Figura 8 mostra la mappa dei valori massimi di campo elettrico che possono essere emessi da un AP operante alle frequenze della banda 5 GHz, alimentato con una potenza a radiofrequenza pari a 200 mW EIRP e installato ad una altezza di 2,2 m dal pavimento di un locale.

Si sottolinea che i livelli rappresentati sulla mappa in Figura 8 si riferiscono all'ipotesi che il dispositivo funzioni nelle condizioni di massimo carico, cioè ad una condizione molto peggiorativa rispetto a quella reale.

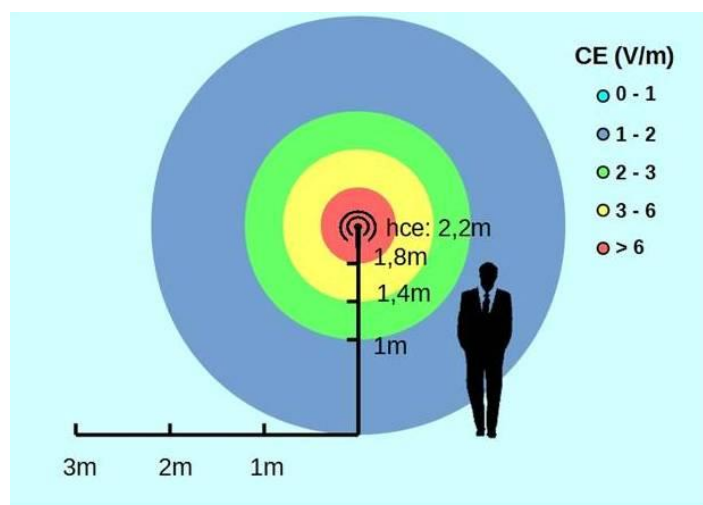


Figura 8. Mappa dei livelli massimi di campo elettrico (CE) a distanza crescente da un Access point (5 GHz, 200 mW EIRP) nelle condizioni di massimo carico

In realtà i livelli di campo elettrico in prossimità di un dispositivo WiFi sono molto inferiori a quelli sopra riportati perché sia i punti di accesso (AP), sia i dispositivi connessi, trasmettono in modo intermittente.

La durata di ogni trasmissione è molto breve, nell'ordine di decine o centinaia di milionesimi di secondo. La frazione di tempo in cui una trasmittente è attiva durante un determinato periodo viene definito ciclo di lavoro (*duty factor*). Il segnale che l'AP emette periodicamente per manifestare la sua presenza, denominato *beacon*, ha una durata di circa 0,5 milli-secondi (ms) e si ripete ad intervalli di circa 100 ms, il che corrisponde a un *duty factor* dello 0,5%.

Sulla base di queste caratteristiche di trasmissione, si può concludere che la potenza media trasmessa da un AP a 2,4 GHz nella condizione in cui sono attivi solo i *beacon*, quindi in assenza di flusso di dati o di dispositivi che comunicano con l'AP, è pari a 0,5 mW. Questo valore di potenza è stato dedotto considerando il valore massimo possibile di 100 mW, corrispondente ad una emissione continuativa, e applicando un fattore di riduzione che tiene conto della frazione di tempo effettivo in cui avviene l'emissione di radiazione elettromagnetica nel caso in cui non vi sia flusso di dati.

La potenza emessa dagli apparati WiFi dipende quindi dal *duty factor* che varia in funzione della velocità di connessione, delle caratteristiche del canale di trasmissione e del numero di utilizzatori, ed è di solito molto inferiore al 100%. Pertanto, i livelli di radiazione elettromagnetica rilevabili sperimentalmente dipenderanno dalle condizioni di utilizzo della rete WiFi e, generalmente, saranno sensibilmente inferiori ai valori massimi teorici illustrati in Figura 8, come attestato dai risultati delle indagini e campagne di misura sotto riportati.

Numerose indagini hanno valutato la conformità delle emissioni di RF da WLAN/WiFi con i limiti di esposizione per la popolazione generale (livelli di riferimento e restrizioni di base).

Il livello di riferimento ICNIRP per le bande di frequenza utilizzate dai sistemi WLAN/WiFi è 10 W/m^2 (ovvero 1 mW/cm^2), corrispondente ad un livello di campo elettrico pari a circa 61 V/m .

La normativa nazionale prevede un livello di riferimento molto più basso (cento volte inferiore), pari a 100 mW/m^2 ($= 0,1 \text{ W/m}^2$), corrispondente ad un valore di campo elettrico di 6 V/m . Tale valore è il livello da non superare nelle aree a permanenza prolungata (valore di attenzione) e, pertanto, è il valore di riferimento da considerare per l'esposizione ad apparati WiFi utilizzati in aree residenziali dove l'esposizione può essere prolungata nel tempo.

In studi preliminari effettuati in Austria (26), o negli Stati Uniti e alcune città europee (27), i valori massimi istantanei di densità di potenza a 20 cm dal punto di accesso erano nell'ordine delle decine di mW/m^2 (inferiori a $4,5 \text{ V/m}$), mentre a distanza di 1 m risultavano nell'ordine delle unità di mW/m^2 (inferiori a $1,5 \text{ V/m}$).

In un altro studio realizzato dal Politecnico di Zurigo, su mandato dell'Ufficio Federale di Sanità Pubblica della confederazione svizzera (UFSP), sono state analizzate le emissioni da dispositivi WiFi operanti con diversi protocolli dello standard 802.11 (802.11a, 802.11b, 802.11g). Per quanto riguarda il protocollo 802.11g (il più comune in Italia), le misure effettuate su diversi dispositivi (tre modelli di AP e 5 modelli di schede wireless per personal computer) evidenziavano valori di campo elettrico compresi tra $1,9$ e 5 V/m a 5 cm dagli apparecchi, tra $1,3$ e $3,1 \text{ V/m}$ a 10 cm , e tra $0,4$ e $0,6 \text{ V/m}$ a 50 cm (28).

Diversi studi dosimetrici hanno inoltre confermato che i livelli massimi locali di SAR da WLAN sono largamente compatibili con le restrizioni di base dell'ICNIRP per la popolazione, con particolare riferimento ai bambini (29, 30). Per la banda $2,4 \text{ GHz}$, nello scenario peggiore (potenza = 100 mW e *duty factor* = 100%), il massimo valore calcolato di SAR alla testa era $5,7 \text{ mW/kg}$ (30). Questo dato è da ritenersi molto sovrastimato perché in realtà il ciclo operativo è di gran lunga inferiore al 100% .

In effetti, nella campagna di misura effettuata in diverse scuole inglesi su 146 computer personali e 7 reti, i valori massimi osservati del ciclo di lavoro erano $0,91\%$ per i computer e $11,7\%$ per gli *access points* (31).

In uno studio su larga scala effettuato in Belgio e in Olanda (179 diversi ambienti e attività), la mediana dei valori del *duty factor* era pari a $1,4\%$ e il 95° percentile era $10,4\%$ (32). Connessioni WLAN scadenti comportano esposizioni potenzialmente più elevate; in questi casi i valori mediani di *duty factor* erano $47,6\%$ per il trasferimento di dati alla massima velocità di trasmissione e $91,5\%$ alla velocità più bassa (33).

Campagne di misura dell'esposizione da WiFi all'interno di scuole e altri edifici pubblici effettuate in molti altri Paesi (34-41), inclusa l'Italia (42), hanno coerentemente dimostrato che i livelli di esposizione sono ben al di sotto dei livelli di riferimento ICNIRP (10 W/m^2 per le frequenze di $2,4$ e 5 GHz) e anche del valore di attenzione di 100 mW/m^2 previsto dalla normativa italiana. Ad esempio, nelle scuole australiane, nelle postazioni occupate dai ragazzi all'interno delle classi, i livelli tipici e massimi del segnale WiFi erano pari, rispettivamente, allo $0,0001\%$ e $0,001\%$ del livello di riferimento ICNIRP, vale a dire un milione e diecimila volte inferiori allo standard internazionale (36).

Sviluppi delle telecomunicazioni: i sistemi 5G

La tecnologia 5G, attualmente in fase di sperimentazione, rappresenta uno sviluppo delle telecomunicazioni che potrà portare nel prossimo futuro sostanziali modifiche nell'infrastruttura delle reti di antenne installate sul territorio.

Con questi sistemi sarà possibile trasmettere grandi quantità di dati con tempi di latenza molto brevi, particolarmente utili non solo per migliorare le prestazioni degli smartphone ma anche per

applicazioni quali la guida di autoveicoli senza pilota, connessioni di droni a reti radiomobili per trasmissioni di immagini a scopo di sorveglianza o visite virtuali di siti di interesse culturale (musei, siti archeologici, ecc.). Per alcune applicazioni del 5G è stato coniato il termine Internet delle Cose, noto con l'acronimo inglese IOT (*Internet of Things*), per indicare le applicazioni che coinvolgono la comunicazione tra oggetti dotati di sensori, come gli elettrodomestici nel caso della domotica.

Le prestazioni offerte dalla tecnologia 5G sono possibili anche grazie al *beam-forming* ovvero alla capacità di indirizzare il fascio di radiazione emesso dalla stazione radio base verso l'utente, come visualizzato nella Figura 9.

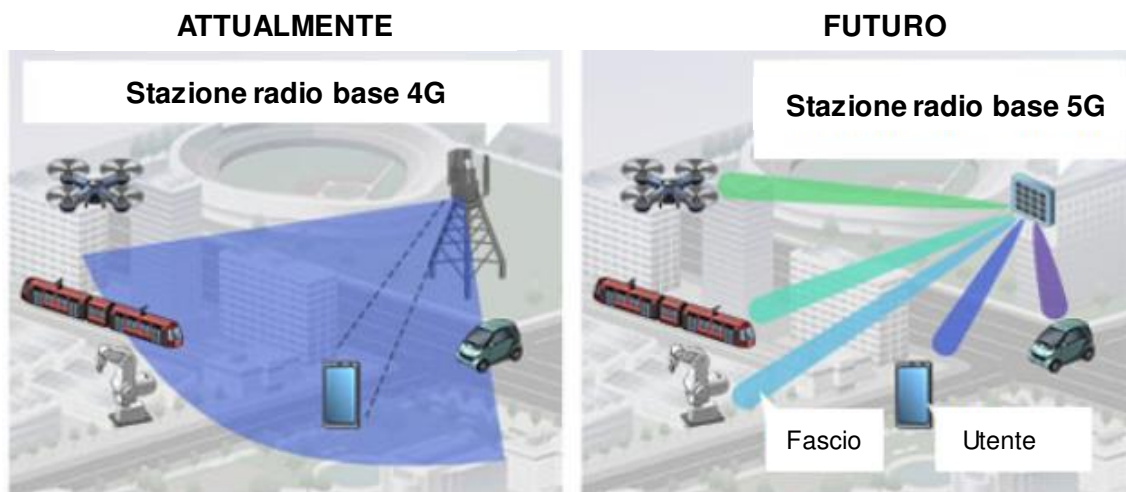


Figura 9. Confronto tra il fascio di radiazione emesso dalle stazioni radio base 4G (diagramma di irradiazione fisso) e 5G (diagramma di irradiazione dinamica e indirizzabile verso l'utente)

Alla maggiore direttività della copertura del fascio di radiazione sarà quindi associata una maggiore variabilità spaziale e temporale dell'esposizione a tali sistemi.

In base alle caratteristiche previste per i sistemi radianti utilizzati, al fine di valutare correttamente l'esposizione, occorrerà pertanto considerare non solo i valori medi di campo elettromagnetico, ma anche i valori massimi raggiunti per brevi periodi di esposizione. Tale aspetto richiederà un adeguamento della normativa nazionale che, ad oggi, non considera esposizioni di breve durata ma solo esposizioni continuative stabilendo limiti sulla base di valori di campo elettromagnetico mediati su 6 minuti o su 24 ore.

I sistemi 5G opereranno in Italia nelle bande di frequenza 694-790 MHz, 3,6-3,8 GHz e 26,5-27,5 GHz (43).

La banda 26,5-27,5 GHz riguarda le cosiddette onde millimetriche che, a causa dell'elevata attenuazione subita nella propagazione, danno luogo ad aree di copertura spazialmente molto limitate. Questa caratteristica, insieme alla molteplicità di applicazioni della tecnologia 5G (reti di connessione di tipo uomo-uomo, uomo-macchina, macchina-macchina), porterà ad un incremento notevole del numero di impianti installati sul territorio (44).

L'introduzione della tecnologia 5G potrà quindi portare a scenari di esposizione molto complessi, con livelli di campo elettromagnetico fortemente variabili nel tempo, nello spazio e nell'uso delle risorse delle bande di frequenza. Di conseguenza, un singolo valore (medio o di picco), valutato in un'area o in un intervallo di tempo, potrebbe non essere una metrica valida per

descrivere in modo efficace un'esposizione caratterizzata da un grado di incertezza e variabilità senza precedenti e i metodi tradizionali per la stima dell'esposizione dovranno essere integrati con altre tecniche, quali le metodiche stocastiche (45).

L'*International Electrotechnical Commission* (IEC) ha già considerato un metodo statistico per valutare l'esposizione in prossimità di stazioni radio base per telecomunicazione nello standard IEC 62332 del 2017 (46). L'applicazione di questo metodo a specifici casi studio che riguardano antenne emittenti segnali 5G è descritta nella seconda edizione dello standard IEC 62669 recentemente pubblicato (47).

Secondo l'approccio descritto negli standard IEC, i livelli medi di campo elettromagnetico emessi dall'antenna vengono stimati teoricamente, in modo cautelativo ma realistico, in base ad una distribuzione statistica spaziale di utenti nell'area di copertura. Il livello medio statistico dell'emissione elettromagnetica verrà quindi valutato su un diagramma di irradiazione dell'antenna 5G, del tipo di quello illustrato nella Figura 10, costituito da un involucro (grafico in nero, periferico) dei diversi diagrammi (grafici centrali) associati alle possibili configurazioni dovute al *beam-forming*.

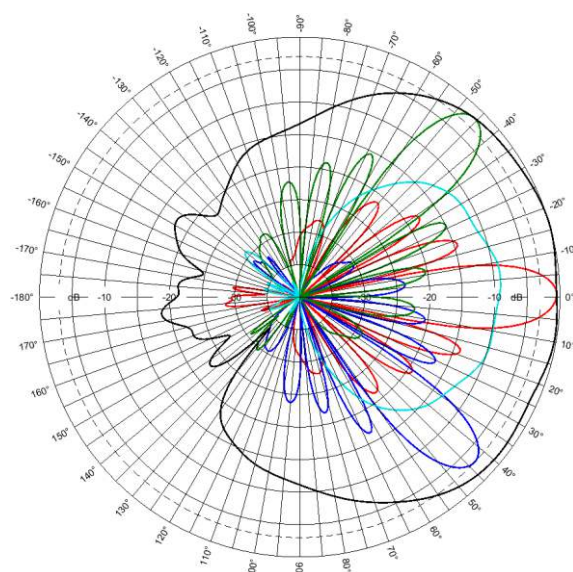


Figura 10. Diagramma di involucro di una antenna 5G

Al diagramma così ottenuto, che rappresenta in ogni direzione di irraggiamento la massima emissione possibile di campo elettromagnetico dall'antenna, viene applicato un fattore di riduzione statistico che tiene conto della probabilità di essere esposti al fascio in una determinata posizione.

Nel valutare l'esposizione a segnali 5G occorrerà considerare non solo i livelli medi del campo elettromagnetico ambientale, stimati con metodi di tipo statistico, ma anche i livelli di picco possibili per periodi di tempo molto brevi, inferiori al minuto, tipici delle fluttuazioni che sono proprie di questi segnali.

Per limitare l'esposizione ad elevati livelli di picco del campo elettromagnetico che si possono verificare per brevi periodi di tempo sarà dunque necessaria una revisione della normativa nazionale, analogamente a quanto previsto dall'ICNIRP che, nella revisione delle Linee Guida per la limitazione dell'esposizione a campi elettromagnetici a radiofrequenza divulgata in bozza nel periodo luglio-ottobre 2018, ha introdotto dei valori limite per esposizioni di durata inferiori a 6 minuti.

Gli scenari di un utilizzo a regime della tecnologia 5G con l'implementazione dei diversi servizi previsti dall'Internet delle Cose (IoT), e la conseguente diffusione di un gran numero di antenne trasmettenti segnali 5G, si realizzeranno in un futuro non facilmente prevedibile.

Al momento, non è possibile formulare una previsione sui livelli di campo elettromagnetico ambientale dovuti allo sviluppo delle reti 5G. Se da un lato aumenteranno sul territorio i punti di emissione di segnali elettromagnetici, dall'altro questo aumento porterà a potenze medie degli impianti emittenti più basse. Una ulteriore riduzione dei livelli medi di campo sarà dovuta alla rapida variazione temporale dei segnali. Una valutazione adeguata dell'impatto di questa nuova tecnologia potrà essere effettuata solo a seguito di una conoscenza dettagliata delle caratteristiche tecniche degli impianti e della loro distribuzione sul territorio.

Sono attualmente in corso in Italia le prime installazioni sperimentali di sistemi per telecomunicazione con tecnologia 5G, il cui impatto elettromagnetico viene valutato dalle Agenzie Regionali per la Protezione Ambientale considerando il diagramma di involuppo senza fattori di riduzione statistici. Tale approccio, molto cautelativo, permette di assicurare il rispetto dei limiti in qualsiasi condizione di esposizione. Lo sviluppo della normativa tecnica nazionale, o l'emanazione di specifiche linee guida elaborate da parte dell'SNPA (Sistema Nazionale di Protezione Ambientale) sulla base di standard tecnici internazionali, potrà modificare questo approccio con metodologie di valutazione più realistiche basate sulle effettive condizioni di funzionamento degli impianti.

Telefoni cellulari

Alla fine del 1989 in Italia gli utenti dei telefoni portatili (*bag phones*) erano circa 250.000. Da quando sono stati introdotti i telefoni cellulari palmari nel 1990, le utenze di telefonia mobile sono cresciute rapidamente, raggiungendo i 57 milioni nel 2003 e stabilizzandosi intorno ai 90 milioni a partire dal 2008 (48). Queste cifre corrispondono indici di penetrazione (rapporti utenze/abitanti) pari a 0,5% nel 1990, 11% nel 1996, 53% nel 1999, 98% nel 2003 e 150% nel 2008-2015 (Figura 11).

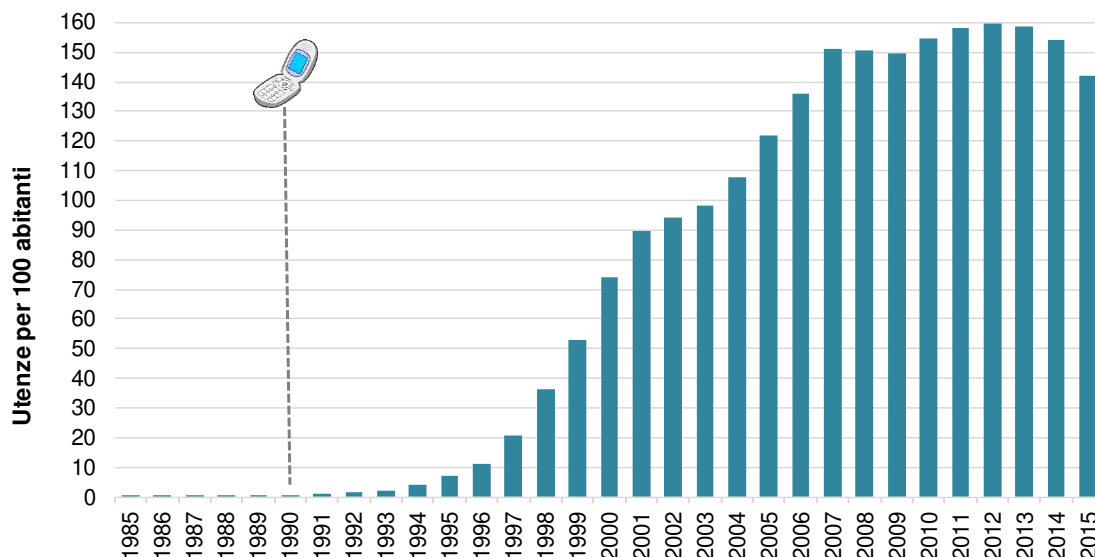


Figura 11. Utenze di telefonia mobile in Italia sul periodo 1985-2015 (elaborazione dati ITU)

Con l'ampliamento dei servizi offerti dagli operatori di rete, il numero di titolari di più utenze di telefonia mobile è aumentato nel tempo e, di conseguenza, l'indice di penetrazione è diventato un indicatore poco affidabile della proporzione di utilizzatori di telefoni cellulari nella popolazione.

Stime dirette della prevalenza d'uso del cellulare, effettuate dall'ISTAT (Istituto Nazionale di Statistica) su un campione rappresentativo di popolazione (50.000 individui da 20.000 famiglie italiane), sono disponibili per gli anni 2000 e 2006 (49, 50).

La Figura 12 mostra il cambiamento nella distribuzione degli utilizzatori per età sei anni dopo la prima rilevazione.

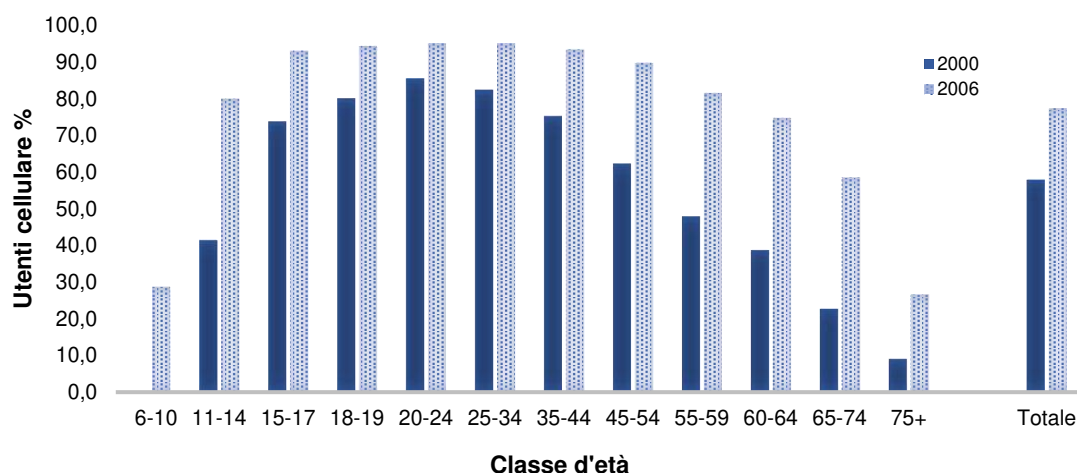


Figura 12. Utenti di cellulare per 100 abitanti in Italia nel 2000 e 2006 per classi d'età (elaborazione dati ISTAT)

Nel 2000, il 56% degli italiani di età uguale o superiore a 11 anni usava il cellulare; l'uso era più frequente tra gli uomini che non tra le donne (♂ 65% vs ♀ 51%); la proporzione più elevata di utenti si osservava tra i giovani di 20-24 anni (80%) e la frequenza diminuiva poi progressivamente con l'età (<10% tra le persone di 75 anni e oltre); inoltre, la diffusione sul territorio nazionale era disomogenea, maggiore nelle regioni del nord e del centro rispetto al sud e alle isole.

Nel 2006 l'uso del cellulare si era esteso al 77% degli italiani di età ≥ 6 anni, con un massimo nella fascia d'età 15-54 anni (90-95%) e un minimo tra gli over-75 (27%), mentre erano scomparse le differenze geografiche e di genere.

I telefoni cellulari sono ricetrasmittenti e la comunicazione tra utenti viene stabilita e regolata dalle stazioni radio base (Figura 13).

L'esposizione a RF associata all'uso del telefono cellulare presenta caratteristiche peculiari: è episodica, discontinua e molto localizzata.

L'esposizione è episodica in quanto ha luogo solo se il telefono cellulare viene utilizzato. In modalità *stand-by*, il telefonino emette segnali di riconoscimento di brevissima durata e ad intervalli di diverse ore, con un contributo del tutto trascurabile all'esposizione dell'utente (51).

Per quanto riguarda la discontinuità, ci si riferisce all'andamento della potenza di emissione del dispositivo durante le chiamate vocali, caratterizzato da un valore medio molto più basso rispetto a quello massimo (anche detto "di picco"), di durata molto limitata.

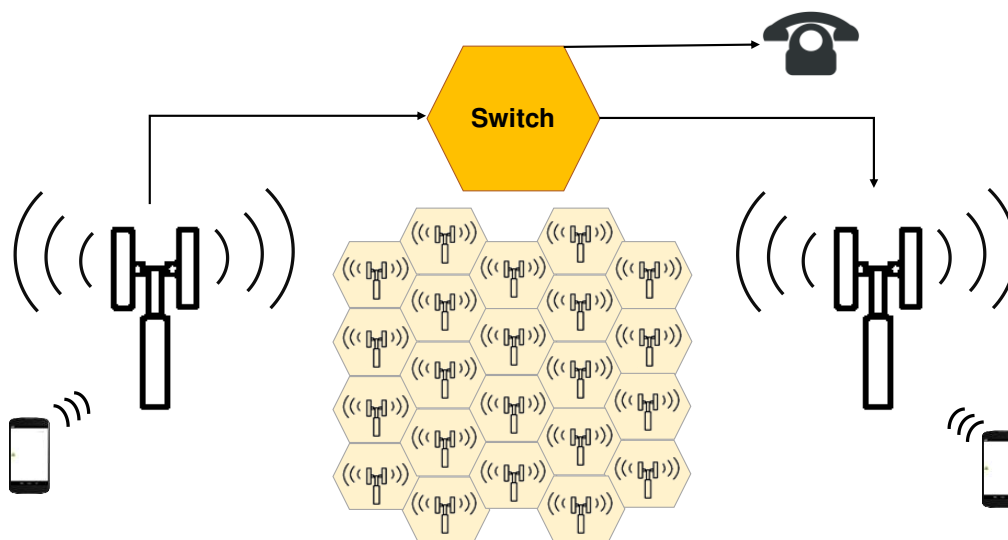


Figura 13. Rappresentazione schematica del funzionamento della telefonia cellulare

Le variazioni nel livello di esposizione nel corso di una chiamata sono dovute alla variabilità temporale del segnale modulato digitalmente (che a sua volta dipende dalle condizioni di traffico), alla trasmissione discontinua (*Discontinuous Transmission*, DTX) e al controllo della potenza (*Power Control*, PC).

Tramite la funzionalità DTX, il sistema è continuamente in grado di riconoscere quale dei due interlocutori della conversazione in corso sta parlando e attiva il canale di trasmissione solo negli istanti in cui l'utente raggiunto dalla stazione radio è nella posizione di ascolto. Pertanto, il nostro telefono cellulare trasmette il segnale solo quando siamo noi a parlare, ma non quando ascoltiamo.

La funzionalità PC consente di calibrare i livelli di potenza da e a ciascun canale di traffico entro un intervallo predefinito: il sistema regola una potenza del canale minima per utenti mobili vicini alla stazione radio e una potenza massima per utenti che si trovano ai margini della cella. Analogamente, sulla base di questa funzionalità, la potenza del segnale trasmesso dal telefonino varia in rapporto inverso al livello del segnale ricevuto.

A causa della funzionalità PC l'esposizione a RF da uso del telefono cellulare potrà subire notevoli variazioni in funzione della distanza dalla stazione radio base o della presenza di barriere tra l'utente e la stazione radio base stessa (52). Una telefonata effettuata in presenza di un segnale molto attenuato, ad esempio in un locale interrato o in una zona con scarsa copertura, darà luogo a livelli di esposizione molto maggiori rispetto a quelli che si possono avere in una condizione di buona ricezione del segnale, detta comunemente di "elevato campo".

L'estensione e l'efficienza della copertura di rete del territorio sono quindi fattori che determinano in modo significativo l'intensità di esposizione dell'utente.

Va sottolineato che l'evoluzione tecnologica della telefonia mobile ha comportato una progressiva riduzione dell'esposizione dell'utente durante le chiamate vocali. La potenza di emissione media per chiamata di un cellulare GSM 1800 MHz è la metà di quella associata ad un GSM 900 MHz, mentre quella di un cellulare UMTS è 100-500 volte inferiore rispetto ai GSM-900/1800 (53-55).

L'esposizione a RF durante l'uso del cellulare è strettamente localizzata. Quando si effettuano chiamate vocali con il telefono cellulare appoggiato all'orecchio, l'assorbimento di energia è

confinato all'area della testa in stretto contatto con la sorgente e, in particolare, ai tessuti situati entro circa 5 cm di distanza dal dispositivo.

A questo proposito, un ulteriore elemento da considerare nell'esposizione al telefono cellulare è la rapida variazione dell'intensità del campo elettrico con la distanza dal dispositivo, che si riduce di un fattore pari all'80-90% allontanandosi di 30 cm (56). Dispositivi quali "viva voce" o auricolari, che consentono di allontanare il telefono cellulare dalla testa durante l'uso, comportano quindi notevoli riduzioni del livello di esposizione personale.

È inoltre opportuno precisare che l'intensità del campo elettrico emesso dal cellulare è indicativa del livello di esposizione, ma non è la grandezza fisica più adeguata a valutare in modo completo questo particolare tipo di esposizione. Infatti, nelle condizioni di stretta prossimità tra una sorgente di campi elettromagnetici e un soggetto esposto, è necessario tenere conto della loro mutua interazione. Poiché tale mutua interazione determina l'energia elettromagnetica assorbita dal soggetto esposto, nelle condizioni di stretta prossimità con una sorgente si considera quale grandezza fisica rappresentativa dell'esposizione il tasso d'assorbimento specifico (SAR), ovvero il rateo di energia elettromagnetica che viene assorbita nella massa di tessuto esposta. L'unità di misura di questa grandezza fisica è il watt per chilogrammo (W/kg).

Per questo motivo, i valori limite a cui si deve fare riferimento per valutare l'esposizione a telefoni cellulari sono quelli espressi in termini di SAR e, in particolare, di SAR locale alla testa. Le linee guida ICNIRP precedentemente citate individuano dei valori di riferimento da non superare (denominati "restrizioni di base") per il SAR globale e per il SAR locale.

Il SAR può essere valutato solo tramite l'uso di modelli teorici di calcolo oppure, sperimentalmente, tramite fantocci che simulano i tessuti umani nei quali viene inserita una sonda di campo elettrico o di temperatura per la valutazione del rateo di energia elettromagnetica, ovvero della potenza, assorbita.

Le emissioni elettromagnetiche dei telefoni cellulari sono regolamentate da standard internazionali che devono essere rispettati dai produttori. Prima di essere messi in commercio, i telefonini devono essere sottoposti a opportuni test, effettuati in accordo a metodologie sperimentali standardizzate che specificano le caratteristiche dei fantocci da usare per simulare la testa e le configurazioni telefono-testa da adottare nelle prove (57). Mediante questi test il produttore verifica che il dispositivo, nelle condizioni di massima emissione, rispetti le restrizioni di base indicate dall'ICNIRP per le esposizioni localizzate in soggetti appartenenti alla popolazione generale (SAR locale inferiore a 2 W/kg). Gli esiti di questi test, espressi in termini di valore massimo di SAR alla testa misurato, sono riportati nei manuali di ogni dispositivo mobile in commercio.

Esposizione cumulativa da varie sorgenti

Le misure a livello di area consentono di determinare accuratamente i campi emessi da diversi tipi di sorgenti fisse e di verificare il rispetto dei livelli di riferimento sul territorio. Inoltre, i dati rilevati nelle campagne di monitoraggio dei livelli ambientali di RF possono essere utilizzati in modelli geospaziali di propagazione per predire i livelli all'interno di edifici situati a varia distanza da queste sorgenti.

Tuttavia, all'esposizione personale media quotidiana a RF contribuiscono anche sorgenti *indoor* (quali WiFi e DECT) e, soprattutto, i dispositivi ad uso personale (telefoni cellulari, telefoni cordless, smartphone, tablet, ecc.).

Pertanto, in linea con le priorità di ricerca suggerite dalla WHO (58), negli ultimi anni sono stati effettuati numerosi studi di valutazione del contributo di specifiche sorgenti e di diversi microambienti all'esposizione personale a campi a RF.

La possibilità di realizzare indagini di questo tipo deriva dallo sviluppo di esposimetri portatili multi-banda ad alta sensibilità, progettati per “accompagnare” le persone nei loro spostamenti quotidiani, registrando il livello di RF nelle principali bande di frequenza d’interesse per la popolazione generale (Tabella 2).

Tabella 2. Tipologie di segnali a radiofrequenza rilevabili dagli esposimetri portatili e relativi intervalli dinamici di risposta tipici

Banda campionata	Frequenza (MHz)	Intervallo dinamico tipico (V/m)
FM Radio	87,5-108	0,02-5
DVB-T	470-790	0,005-5
LTE800 downlink	791-821	0,005-5
LTE800 uplink	832-862	0,005-5
GSM900 uplink	880-915	0,005-5
GSM900 downlink	925-960	0,005-5
GSM1800 uplink	1710-1785	0,005-5
GSM1800 downlink	1805-1880	0,005-5
DECT	1880-1900	0,005-5
UMTS uplink	1920-1980	0,003-5
UMTS downlink	2110-2170	0,003-5
ISM 2,4 GHz	2400-2485	0,005-5
LTE2600 uplink	2500-2570	0,003-5
LTE2600 downlink	2620-2690	0,003-5
WiMax 3,5 GHz	3400-3600	0,003-3
ISM 5,8 GHz / U-NII 1-2e	5150-5875	0,05-5

DVB-T: Digital Video Broadcasting – Terrestrial; **LTE:** Long Term Evolution; **DECT:** Digital Enhanced Cordless Telecommunication; **ISM:** Banda ISM (Industrial, Scientific and Medical)

Per quanto riguarda le bande di frequenza utilizzate nella telefonia mobile (GSM, UMTS e LTE), gli esposimetri portatili registrano separatamente i segnali provenienti dai telefoni cellulari (*uplink*) e quelli emessi dalle stazioni radio base (*downlink*).

Tuttavia, alle misure effettuate dall’esposimetro nelle bande di frequenza *uplink* contribuiscono sia i segnali provenienti dal telefono cellulare utilizzato dal soggetto in studio, sia quelli dovuti ai cellulari di altre persone nelle vicinanze. Poiché la distanza tra sorgente e recettore influenza in modo rilevante l’assorbimento di energia a RF, differenziare la provenienza dei segnali è importante ai fini di una stima dei ratei di assorbimento specifico di energia (SAR) a corpo intero o alla testa associati all’uso del telefono cellulare. Un altro elemento di rilievo per le stime del SAR da telefoni mobili, non rilevabile dall’esposimetro, è la modalità d’uso (es. con o senza dispositivi a mano libera). Per questi motivi, nelle indagini di valutazione dell’esposizione personale a RF, le misure effettuate con gli esposimetri personali vanno integrate da altre informazioni rilevate mediante diari di attività e questionari.

D’altra parte, oltre che per valutare l’esposizione personale a RF, gli esposimetri portatili possono essere utilizzati in indagini finalizzate a caratterizzare il livello del segnale a RF, complessivo e da specifiche sorgenti, nei diversi ambienti in cui si svolge la vita quotidiana (aree territoriali a diversa vocazione quali abitazioni, luoghi pubblici, centri commerciali, mezzi di trasporto, ecc.).

Una recente rassegna delle indagini di misura dei livelli di campo a RF effettuate in microambienti “normali” (ossia, non in situazioni con una inusuale concentrazione di sorgenti ambientali di RF e/o in stretta prossimità alle installazioni), ha identificato 21 studi effettuati in 11 Paesi europei nel 2005-2013 e basati su misure spot di area, misure con esposimetri portatili eseguite da tecnici addestrati, o misure personali su volontari (59). I livelli tipici misurati erano

0,5-1 V/m sui mezzi di trasporto (principalmente dovuti alle emissioni dei cellulari, *uplink*), 0,3-0,7 V/m nell'ambiente esterno (principalmente da stazioni radio base, *downlink*) e 0,1-0,4 V/m nelle abitazioni (con rilevanti contributi da *uplink*, *downlink* e telefoni cordless DECT, mentre il peso del WiFi era molto modesto). Questi livelli sono largamente inferiori ai livelli di riferimento previsti dalle linee guida ICNIRP (es. 41 V/m per 900 MHz, 58 V/m per 1800 MHz e 61 V/m per 2100 MHz).

Nell'interpretare i risultati delle indagini microambientali bisogna ricordare che l'esposizione personale a RF dipende non solo dal livello di campo elettromagnetico presente nei diversi luoghi in cui si svolge la vita quotidiana, ma anche dal tempo trascorso in ciascuno di questi microambienti sull'arco delle 24 ore. Pertanto, i livelli di RF all'aperto e sui mezzi trasporto contribuiranno all'esposizione personale media giornaliera in misura molto inferiore ai livelli di RF *indoor* (in particolare a casa propria) e alle emissioni dei dispositivi a RF utilizzati a stretto contatto.

Ad esempio, in un'indagine su un campione di 90 adolescenti residenti in aree rurali della Svizzera nel 2013-14, l'esposizione media giornaliera a campi a RF ($63 \mu\text{W}/\text{m}^2$, 0,15 V/m) risultava principalmente dovuta all'uso del proprio cellulare (63%), mentre le stazioni radio base contribuivano per circa il 20% e il WiFi per il 3,5% (60).

Inoltre, il gradiente di rilevanza delle diverse sorgenti di esposizione a RF cambia ulteriormente se ci si concentra su una metrica di esposizione in rapporto più diretto con possibili effetti biologici, cioè sulla quantità quotidiana totale di energia a RF assorbita (dose).

Applicando ai risultati dell'indagine sugli adolescenti svizzeri il modello di stima della dose sviluppato da Lauer *et al.*, 2013 (25), basato sulla media pesata sul tempo dei contributi di specifiche fonti di esposizione, si osservava che le sorgenti ad uso personale (soprattutto il telefono cellulare utilizzato per chiamate vocali e trasmissione dati) fornivano il contributo dominante non solo alla dose RF media giornaliera alla testa (94%) ma anche alla dose media sul corpo intero (91%) (55).

RICERCA SU RADIOFREQUENZE E SALUTE

Le valutazioni dei rischi per la salute da esposizioni ambientali, inclusi i campi elettromagnetici, si basano sull'insieme delle evidenze scientifiche derivanti da indagini sull'uomo, sugli animali da laboratorio e su sistemi cellulari.

All'accertamento di eventuali effetti nocivi dell'esposizione a RF è stata dedicata una voluminosa attività di ricerca epidemiologica, sperimentale e dosimetrica. EMF-Portal, una banca dati specializzata sugli effetti sulla salute dei campi elettromagnetici (<https://www.emf-portal.org/en>), al 14/6/2019 includeva 28.382 pubblicazioni, oltre un terzo delle quali (n = 10.006) sulle radiofrequenze (Figura 14).

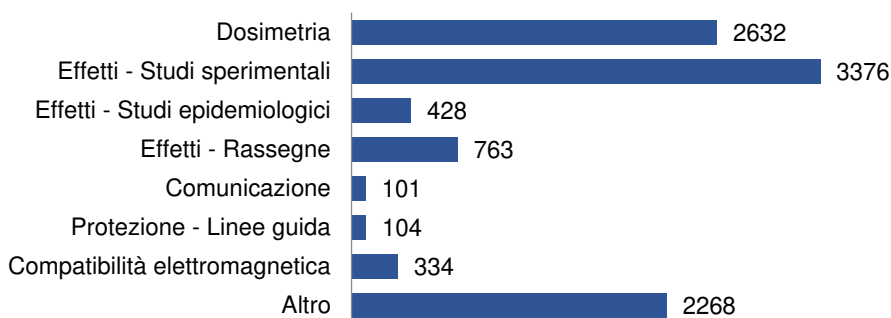


Figura 14. Numero di pubblicazioni scientifiche sui campi a radiofrequenza indicizzate dalla banca dati specialistica EMF-Portal, per linea di evidenza (dati rilevati al 14/6/2019)

La ricerca più recente, non guidata da specifiche ipotesi biologiche, è stata motivata dalla preoccupazione che a causa delle crescenti applicazioni dei campi a RF, in particolare della velocità di diffusione della telefonia mobile, anche piccoli incrementi del rischio di malattie rare avrebbero potuto avere un largo impatto di sanità pubblica. Ciò spiega sia l'enfasi sui rischi associati all'uso del telefono cellulare, sia l'ampio spettro di effetti esaminati.

Sull'esposizione alle bande di frequenza utilizzate nella telefonia mobile, infatti, sono incentrati il 39% (1312/3376) degli studi sperimentali e il 70% (299/428) degli studi epidemiologici sui rischi per la salute da esposizione a RF.

La Figura 15 illustra la varietà di effetti biologici e sanitari esaminati negli studi sperimentali sui campi a RF da telefonia mobile.

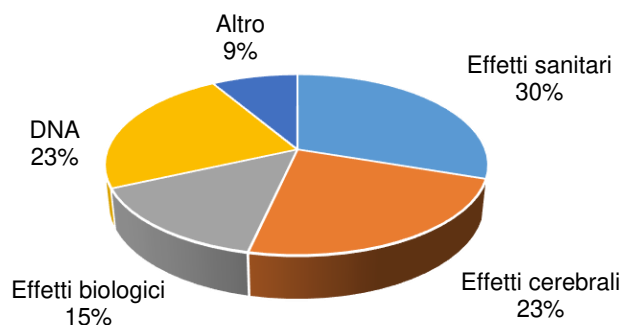


Figura 15. Effetti esaminati negli studi sperimentali sulle radiofrequenze nelle bande utilizzate per la telefonia mobile (EMF-Portal 14/6/2019)

Si noti che la categoria “studi sperimentali” include ogni tipo di indagine effettuata in condizioni di esposizione controllata: studi sull’uomo (studi di provocazione), su animali da laboratorio (studi *in vivo*) o su sistemi cellulari (studi *in vitro*).

La Tabella 3 riporta il numero di studi sperimentali sulle RF da telefonia mobile per specifici *endpoint* esaminati.

Tabella 3. Studi sperimentali sulle radiofrequenze nelle bande utilizzate per la telefonia mobile per categoria di effetti e specifici endpoints esaminati (EMF-Portal 14/6/2019)

Categoria di effetti	Endpoint	N.
Effetti sanitari	Spermatogenesi e fertilità	109
	Sistema uditivo	54
	Ipersensibilità, sintomi, benessere	45
	Sviluppo embrio-fetale	44
	Tumori	42
	Battito cardiaco e pressione ematica	42
	Comportamento	42
	Sistema endocrino (inclusa melatonina)	57
	Parametri d'organo	40
	Parametri ematici	38
	Sistema immunitario	22
	Cute	19
	Termoregolazione	18
	Cellule ossee	11
	Nervi periferici e occhio	10
Effetti cerebrali	Funzioni cognitive/psicomotorie/memoria	118
	Attività cerebrale/EEG/potenziali evocati	118
	Metabolismo cerebrale	55
	Permeabilità barriera emato-encefalica	34
	Sonno	32
	Flusso ematico cerebrale	17
	Altri parametri cerebrali	97
	Funzionalità cellulare (in generale)	28
Effetti biologico	Attività enzimatiche	24
	Trasduzione dei segnali	20
	Concentrazione intracellulare di calcio	16
	Apoptosi/morte cellulare	85
	Crescita/proliferazione	67
	Morfologia	26
	Ciclo cellulare	23
	Vitalità cellulare	17
	Differenziazione e orientamento	6
	Risposta allo stress (anche ossidativo)	197
Effetti sul DNA	Genotossicità	153
	Espressione di geni e proteine	79
	Espressione HSP	37

La Figura 16 descrive la distribuzione degli studi epidemiologici sugli effetti dei campi elettromagnetici a RF per patologia (in alto) e per sorgente di esposizione (in basso).

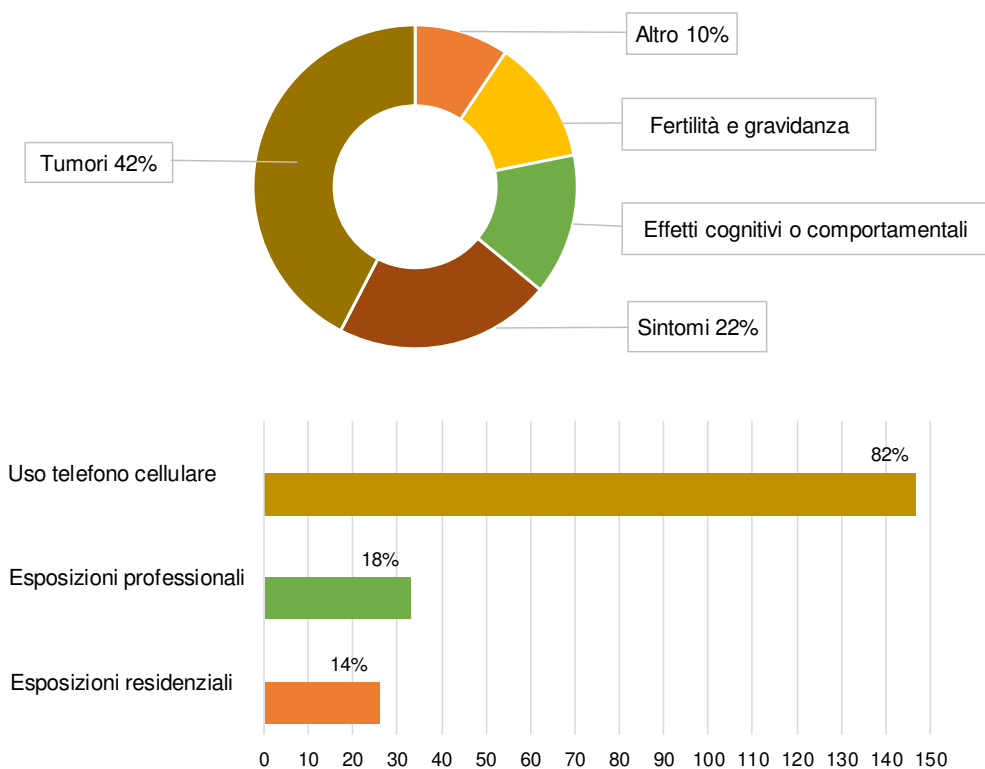


Figura 16. Studi epidemiologici sui rischi da campi a radiofrequenza per patologia e per sorgente di esposizione (EMF-Portal 14/6/2019)

Questo rapporto è focalizzato sulle evidenze relative agli effetti cancerogeni che rappresentano gli eventi sanitari ad oggi più studiati a livello di popolazione.

EVIDENZE EPIDEMIOLOGICHE SUI TUMORI

Per agevolare la lettura di questa sezione è utile un'introduzione all'epidemiologia e alle sue applicazioni alla valutazione dei rischi da campi elettromagnetici (61).

L'epidemiologia è una delle linee di evidenza scientifica che contribuiscono alle valutazioni di rischio ed è particolarmente importante perché lo studio della relazione tra esposizione ed effetti viene effettuato sulla specie d'interesse e nelle circostanze di esposizione rilevanti per l'uomo, in presenza di importanti modificatori d'effetto.

Tuttavia, negli studi epidemiologici diverse sorgenti di distorsione (*bias*: errori nella stima delle relazioni agente-malattia) possono essere presenti in misura maggiore che negli studi sperimentali.

I disegni di studio più adatti a valutare gli effetti sulla salute di esposizioni ambientali o di altri potenziali fattori di rischio sono quelli di coorte e caso-controllo (62).

Nel disegno di coorte la popolazione in studio viene inizialmente suddivisa in uno o più sottoinsiemi sulla base dell'esposizione all'agente d'interesse: esposti e non esposti o in livelli crescenti di esposizione. Tutti i membri della coorte vengono seguiti nel tempo per quel che riguarda stato in vita, diagnosi delle patologie d'interesse e, se possibile, anche variazioni nello stato e/o nel livello di esposizione. Alla fine del periodo di osservazione, la frequenza delle malattie in studio registrata tra gli esposti viene confrontata con quella osservata tra i non-esposti. Quando l'analisi è basata su confronti interni, non è necessario che i membri della coorte siano un campione rappresentativo della popolazione generale. Tuttavia, i sottoinsiemi della coorte devono essere confrontabili tra loro rispetto alla distribuzione di altri fattori di rischio noti per le malattie d'interesse. Questi ultimi, se associati anche all'esposizione in studio, danno luogo ad effetti di confondimento. Gli effetti di confondimento si possono controllare nell'analisi se sono disponibili informazioni sull'esposizione individuale a questi agenti (63).

Gli studi di coorte, in particolare quando le malattie d'interesse sono rare e a lunga latenza come la maggior parte dei tumori, devono avere grandi dimensioni e lunghi periodi di osservazione per garantire una potenza statistica adeguata a rilevare differenze nella frequenza delle malattie d'interesse tra i gruppi a confronto.

Nel disegno caso-controllo, vengono individuati due gruppi di popolazione: il gruppo dei casi (es. tutti i nuovi casi di una particolare neoplasia diagnosticati tra i residenti in una certa area geografica nell'arco di 2-3 anni consecutivi) e un campione di soggetti sani di controllo. Il gruppo di controllo deve rappresentare la distribuzione dell'esposizione d'interesse nella popolazione che ha generato i casi. Per tutti i soggetti in studio viene ricostruita retrospettivamente la storia di esposizione all'agente d'interesse e ad altri fattori (potenziali confondenti o modificatori d'effetto). Le caratteristiche dell'esposizione (frequenza, intensità, durata) tra i casi vengono quindi confrontate con quelle osservate tra i controlli.

Il disegno caso-controllo è particolarmente efficiente e largamente preferito negli studi sui fattori di rischio per malattie rare.

Le misure di effetto calcolate in questi studi epidemiologici sono stime del rischio relativo di malattia tra gli esposti rispetto ai non esposti. Negli studi caso-controllo si utilizza l'*Odds Ratio* (OR) e negli studi di coorte prevalentemente il rapporto tra i tassi d'incidenza (*Incidence Rate Ratio*, IRR). I rischi relativi possono assumere valori compresi tra 0 e $+\infty$ (infinito). Il valore 1 indica assenza di associazione tra esposizione e malattia; un valore >1 indica che l'esposizione aumenta la probabilità di malattia e un valore <1 corrisponde ad una riduzione del rischio tra gli esposti rispetto ai non esposti.

Intorno al valore della stima si calcola un Intervallo di Confidenza (IC), che rappresenta la precisione della misura di effetto. La precisione aumenta, e l'ampiezza dell'IC diminuisce, all'aumentare delle dimensioni del campione.

Quando l'intervallo di confidenza non include il valore nullo (ossia 1), l'eccesso o il deficit di rischio viene di solito definito "statisticamente significativo".

La significatività statistica di una misura di effetto non è un indicatore di validità.

Per valutare l'affidabilità delle misure di effetto ottenute bisogna considerare le sorgenti di errore più rilevanti nel contesto specifico e stimare l'impatto (entità e direzione) del *bias* sui risultati. A questo scopo, sono estremamente utili studi collaterali di validazione, progettati e realizzati in parallelo allo studio principale. I dati ottenuti faciliteranno l'interpretazione dei risultati, rafforzando o indebolendo la plausibilità di spiegazioni non causali dell'associazione osservata o la credibilità di un'assenza di associazione.

Per i disegni di studio qui considerati le distorsioni più importanti sono i *bias* di selezione/partecipazione (64) e i *bias* da errori nella stima dell'esposizione (65).

Negli studi di coorte, il *bias* di selezione di solito non è un problema quando l'analisi è basata su confronti interni. Invece, la disponibilità di sistemi di tracciabilità e di registri di patologia ad elevata copertura del territorio nazionale è cruciale per gli studi di coorte, per evitare le distorsioni che si verificano nei casi in cui le perdite al follow-up sono associate allo stato di esposizione. D'altra parte, a causa di vincoli nel disegno e per la numerosità della popolazione in studio, la valutazione dell'esposizione individuale negli studi di coorte è spesso poco dettagliata.

Gli studi caso-controllo, pur consentendo di approfondire molti aspetti della storia personale dei partecipanti, presentano maggiori criticità. Può verificarsi un *bias* di selezione se non tutti i soggetti inizialmente campionati accettano di partecipare e se la disponibilità a partecipare è correlata sia all'esposizione, sia allo stato di caso o controllo. Una distorsione dello stesso tipo ha luogo se casi e controlli differiscono nella completezza delle risposte all'intervista o al questionario. Inoltre, per definizione, in uno studio caso-controllo le storie di esposizione vengono raccolte retrospettivamente e differenze sistematiche tra casi e controlli nell'accuratezza del ricordo sono frequenti e comportano errori nella stima dell'associazione esposizione-malattia (65).

Pertanto, nelle valutazioni di rischio, viene di solito assegnato agli studi di coorte un valore informativo superiore rispetto agli studi caso-controllo (66, 67).

Nella valutazione dei rischi per la salute da esposizione a RF, la pianificazione di studi epidemiologici di buona qualità presenta difficoltà peculiari e la principale criticità è rappresentata dalla valutazione dell'esposizione (65, 68).

Il requisito minimo è una caratterizzazione ragionevolmente accurata dell'esposizione individuale, sul periodo di tempo rilevante per l'effetto in studio, capace di catturare tutte le principali sorgenti d'interesse per la parte del corpo pertinente alla patologia in esame.

Gli ostacoli da superare sono dovuti all'ubiquità dell'esposizione a RF e alla mancanza di meccanismi d'azione noti ai livelli di esposizione inferiori agli standard internazionali per la protezione dagli effetti deterministici, di natura termica, scientificamente dimostrati.

Poiché è difficile individuare un gruppo di non esposti, si effettuano confronti quantitativi tra bassi e alti livelli di esposizione e servono indicatori di esposizione validi per distinguere chiaramente questi sottogruppi.

In mancanza di criteri a priori per identificare il parametro di esposizione più rilevante, si valutano metriche alternative (intensità del campo esterno, frequenza di esposizione, tempo trascorso dall'inizio dell'esposizione, esposizione cumulativa, ecc.). A questo riguardo, è importante sottolineare che quanto maggiore è il numero di confronti effettuati su uno stesso insieme di dati, tanto maggiore sarà la probabilità di ottenere risultati "statisticamente

significativi” per caso. Esistono metodi di analisi che tengono conto dei confronti multipli, purtroppo scarsamente utilizzati negli studi epidemiologici.

Inoltre, qualunque sia il metodo utilizzato per la stima dell’esposizione, si dovrebbe dimostrare la sua adeguatezza per la specifica ipotesi in esame mediante studi di validazione, confronti tra diversi indicatori della stessa esposizione e analisi di sensibilità basati su diversi scenari di errore. Si sta diffondendo, anche se più lentamente di quanto auspicato, un approccio sistematico alla valutazione quantitativa dei *bias* in epidemiologia (69, 70).

Nell’ambito dell’epidemiologia dei campi a RF, la relazione esposizione-effetto più studiata è il rischio di neoplasie nell’area della testa (tumori intracranici e delle ghiandole salivari) in rapporto all’uso del cellulare, mentre un minor numero di indagini ha valutato il rischio di tumori (specialmente in età pediatrica) in relazione all’esposizione residenziale a RF da trasmettitori radiotelevisivi o da antenne radio base per la telefonia mobile. Questi gruppi di studi verranno descritti separatamente nei paragrafi seguenti.

Uso del cellulare e tumori nell’area della testa

L’esposizione a RF durante l’uso del cellulare per chiamate vocali è strettamente localizzata alle zone della testa a più diretto contatto con il dispositivo. Pertanto, le neoplasie di maggiore interesse in relazione a questa esposizione sono i tumori intracranici e le neoplasie delle ghiandole salivari.

I tumori intracranici (o del Sistema Nervoso Centrale, SNC) sono neoplasie eterogenee per morfologia (se ne contano oltre 100 tipi istologici diversi), incidenza per sesso ed età, velocità di progressione, comportamento (benigni e maligni), sopravvivenza dalla diagnosi e, verosimilmente, eziologia.

Le principali caratteristiche dei tipi di neoplasie del SNC più comuni negli adulti sono illustrate nella Tabella 4.

Tabella 4. Caratteristiche dei tipi più comuni di tumori intracranici (dati CBTRUS, 2010-2014)

Gruppo morfologico	Proporzione dei tumori SNC (%)	Incidenza (per 100000 anno)	Comportamento (%)	
			<i>benigni</i>	<i>maligni</i>
Meningiomi	37	8,0	98,7	1,3
Gliomi	28	6,2		
Glioblastoma	14,9	3,20	-	100
Glioma maligno ns	1,9	0,46	-	100
Astrocitomi	5,5	1,31	1,7	98,3
Tumori dell’Ipofisi	16	3,8	99,7	0,3
Neuromi (Acustico: 98%)	8	1,9	99,0	1,0

La registrazione dei tumori benigni dell’SNC (es. meningiomi e neuromi) è ancora poco diffusa in Italia e a livello internazionale. Pertanto i dati illustrati nella Tabella 3 sono tratti dal più recente rapporto del Registro Centrale dei Tumori Cerebrali degli Stati Uniti (*Central Brain Tumor Registry of the United States*, CBTRUS), dove la registrazione dei tumori intracranici benigni è obbligatoria dal 2004 (71).

I meningiomi sono il tipo più frequente di tumori del SNC, con un’incidenza media annuale di 8 nuovi casi per 100000, circa due volte più elevata tra le donne che tra gli uomini (11,3 vs 5,2

per 100000); sono neoplasie prevalentemente benigne che si sviluppano nelle meningi, tre strati di tessuto (dura madre, aracnoide e pia madre) collocati tra le ossa craniche e l'encefalo.

I gliomi sono tumori prevalentemente maligni (in particolare il glioblastoma) con un'incidenza annuale di circa 6 casi per 100000, leggermente più frequenti negli uomini rispetto alle donne; originano dalle cellule della glia, che svolgono funzioni di supporto e nutrimento nei confronti dei neuroni che compongono la materia grigia cerebrale.

I tumori dell'ipofisi sono prevalentemente benigni (l'adenoma è il tipo istologico più comune), hanno un'incidenza media annuale di 3,8 per 100000 e sono leggermente più frequenti nelle donne che non tra gli uomini (4,2 vs 3,5 per 100000).

I neuromi sono tumori che si sviluppano dalle cellule di rivestimento dei nervi cranici, prevalentemente a livello della porzione vestibolare dell'VIII nervo cranico o nervo acustico (~98%); hanno un'incidenza di 1-2 per 100000 l'anno (senza differenze di genere) e sono neoplasie benigne a crescita molto lenta.

I tumori delle ghiandole salivari sono neoplasie prevalentemente benigne, con tassi annuali d'incidenza stimati intorno a 5-8 per 100000; insorgono prevalentemente nella parotide (70-80%), mentre le localizzazioni sottomandibolari e sublinguali sono più rare.

L'eziologia di tutte queste neoplasie è poco conosciuta. Le radiazioni ionizzanti ad alte dosi (terapeutiche) rappresentano l'unico fattore di rischio ambientale chiaramente accertato (72). L'intervallo medio tra l'esposizione e la diagnosi di un tumore cerebrale indotto dalla radioterapia varia tra 9 e 18 anni per il glioma e tra 17 e 23 anni per il meningioma (72). L'evidenza relativa ad altre esposizioni (fumo di tabacco, composti chimici organici, pesticidi, campi magnetici a 50/60 Hz, terapia ormonale sostitutiva in menopausa) è incoerente e debole nell'insieme. Per il neuroma del nervo acustico, oltre alle radiazioni ionizzanti, è noto il ruolo causale di alcune rare sindromi genetiche (neurofibromatosi di tipo II), mentre alcuni studi suggeriscono un'associazione con l'esposizione cronica a rumore.

Identificazione e panoramica degli studi

La ricerca bibliografica e la selezione degli studi sono state effettuate utilizzando la metodologia elaborata per una recente rassegna delle evidenze epidemiologiche su uso del cellulare e tumori nell'area della testa (73).

Il protocollo è stato sviluppato in accordo alle linee guida PRISMA-P (74).

I criteri di inclusione prevedevano: studi epidemiologici di coorte o caso-controllo, con una base dello studio ben definita, incentrati sulla popolazione generale in età adulta (in quanto i tumori cerebrali nei bambini hanno morfologie e localizzazioni peculiari), con disponibilità di stime del rischio per specifiche neoplasie (glioma, meningioma, neuroma del nervo acustico, tumore dell'ipofisi o tumori delle ghiandole salivari) tra gli utilizzatori del telefono cellulare in rapporto ai non utilizzatori e per categorie crescenti di durata d'uso. Inoltre, le misure di effetto dovevano essere basate sull'incidenza e non sulla mortalità (poiché molti tumori intracranici sono benigni).

Gli studi rilevanti sono stati identificati mediante consultazione delle banche-dati PubMed e EMF-Portal, integrate dall'esame di recenti rassegne sistematiche (75, 76).

La Figura 17 mostra i risultati della ricerca bibliografica.

Tra le 858 pubblicazioni esaminate, sono stati individuati 74 articoli rilevanti. Tra questi, 23 si riferivano a studi non candidabili all'inclusione nella rassegna a causa di seri limiti metodologici (77, 78), perché le neoplasie analizzate erano tumori cerebrali infantili (79, 80), oppure perché le analisi erano basate su mortalità (81, 82), contrasti di esposizione atipici (83-85) o dataset utilizzati in altre pubblicazioni (86-99).

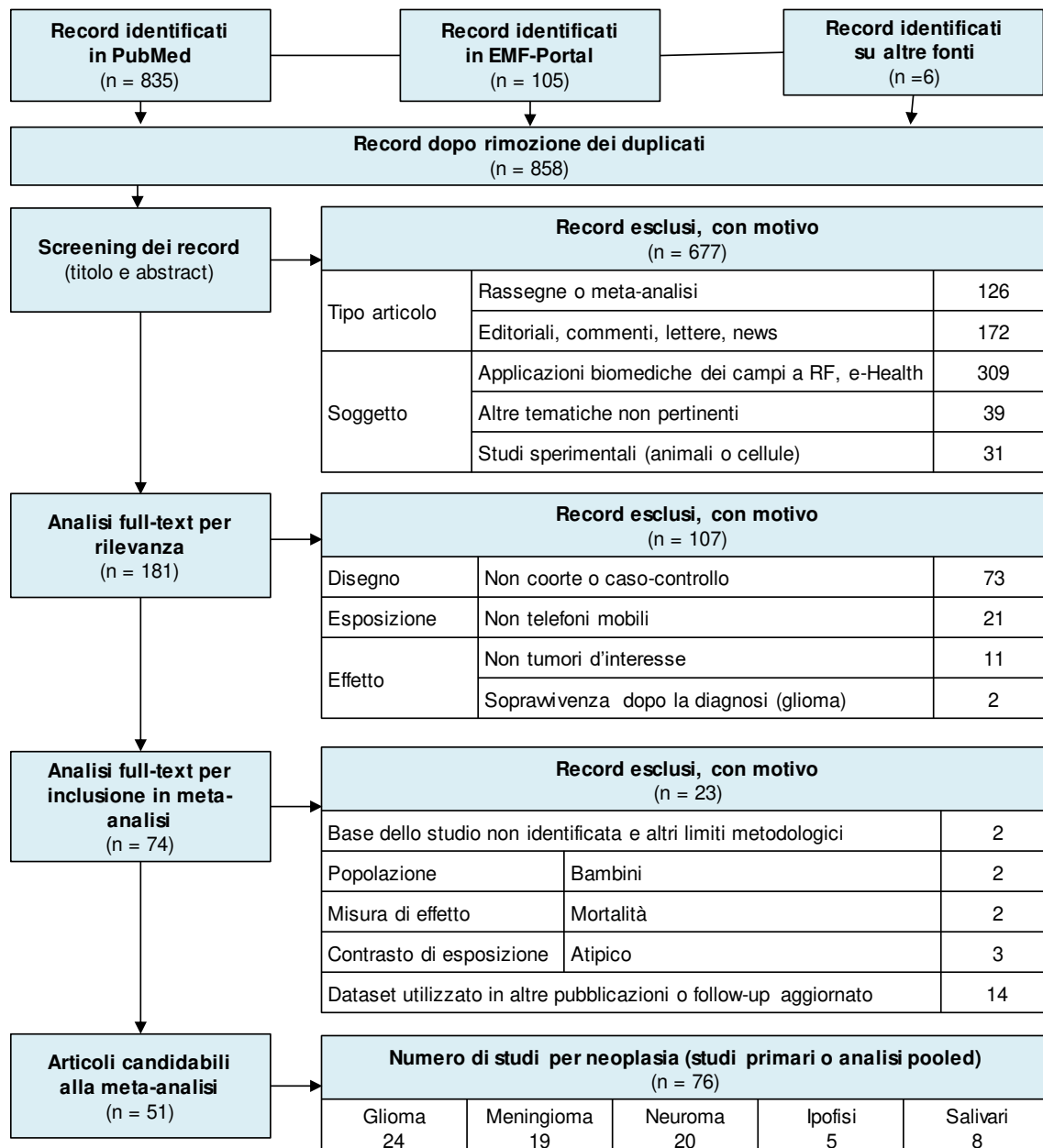


Figura 17. Diagramma di flusso della ricerca bibliografica

Sono stati quindi selezionati 51 articoli (100-150) relativi a 76 studi che soddisfacevano i criteri d'inclusione: 24 sul glioma, 19 sul meningioma, 20 sul neuroma acustico, 5 sui tumori dell'ipofisi e 8 sulle neoplasie delle ghiandole salivari.

Le principali caratteristiche di questi studi sono illustrate nella Tabella 5.

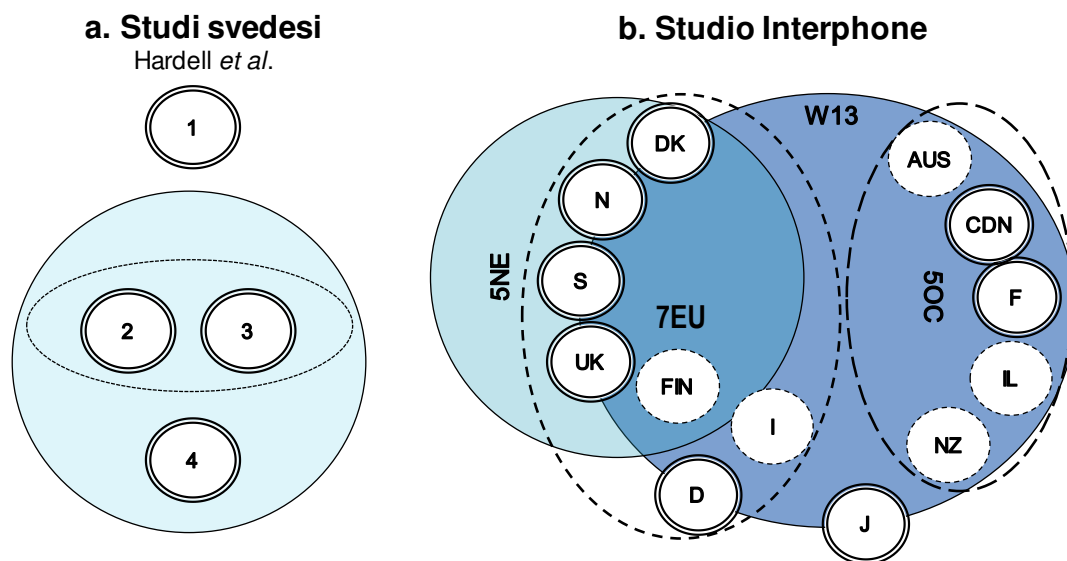
Tabella 5. Principali caratteristiche degli studi candidati alla sintesi quantitativa dei risultati

Studio	Rif.	Disegno	Gruppo	Tipo	Paese	Periodo	Neoplasia				
							G	M	N	I	S
Hardell 1999	105	CaCo	1	Primario	S	1994-1996	✓	✓	✓		
Hardell 2002 _a	110	CaCo	1	Primario	S	1997-2000	✓				
Hardell 2002 _b	109	CaCo	1	Primario	S	1997-2000		✓	✓	✓	
Hardell 2004	146	CaCo	1	Primario	S	1994-2000					✓
Hardell 2005	115	CaCo	1	Primario	S	2000-2003		✓	✓		
Hardell 2006 _a	118	CaCo	1	Primario	S	2000-2003	✓				
Söderqvist 2012	150	CaCo	1	Primario	S	2000-2003					✓
Carlberg 2013	135	CaCo	1	Primario	S	2007-2009		✓			
Hardell 2013 _a	136	CaCo	1	Primario	S	2007-2009	✓				
Hardell 2013 _b	137	CaCo	1	Pooled	S	1997-2003			✓		
Carlberg 2015	140	CaCo	1	Pooled	S	2007-2009		✓			
Hardell 2015	141	CaCo	1	Pooled	S	2007-2009	✓				
Christensen 2004	112	CaCo	2	Nazionale	DK	2000-2002			✓		
Lönn 2004	113	CaCo	2	Nazionale	S	1999-2002			✓		
Christensen 2005	114	CaCo	2	Nazionale	DK	2000-2002	✓	✓			
Lönn 2005	116	CaCo	2	Nazionale	S	2000-2002	✓	✓			
Hepworth 2006	119	CaCo	2	Nazionale	UK	2000-2004	✓				
Lönn 2006	147	CaCo	2	Nazionale	S	2000-2002					✓
Schüz 2006 _a	120	CaCo	2	Nazionale	D	2000-2003	✓	✓			
Takebayashi 2006	121	CaCo	2	Nazionale	J	2000-2004			✓		
Hours 2007	122	CaCo	2	Nazionale	F	2001-2003	✓	✓	✓		
Klaeboe 2007	123	CaCo	2	Nazionale	N	2001-2002	✓	✓	✓		
Schlehofer 2007	125	CaCo	2	Nazionale	D	2000-2003			✓		
Sadetzki 2008	148	CaCo	2	Nazionale	IL	2001-2003					✓
Takebayashi 2008	127	CaCo	2	Nazionale	J	2000-2004	✓	✓		✓	
Schoemaker 2009	128	CaCo	2	Nazionale	GB	2001-2005				✓	
Shrestha 2015	142	CaCo	2	Nazionale	FIN	2000-2002				✓	
Momoli 2017	145	CaCo	2	Nazionale	CDN	2001-2004	✓	✓	✓		✓
Schoemaker 2005	117	CaCo	2	Multicentrico		1999-2004				✓	
Lahkola 2007	124	CaCo	2	Multicentrico	5NE	2000-2004	✓				
Lahkola 2008	126	CaCo	2	Multicentrico		2000-2004		✓			
Turner 2016	144	CaCo	2	Multicentrico	5OC	2000-2004	✓				
Interphone 2010	129	CaCo	2	Internazionale		2000-2004	✓	✓			
Interphone 2011	132	CaCo	2	Internazionale	13W	2000-2004			✓		
Muscat 2000	106	CaCo	3	Primario	US	1994-1998	✓				
Inskip 2001	107	CaCo	3	Primario	US	1994-1998	✓	✓	✓		
Auvinen 2002	108	CaCo	3	Primario	FIN	1996	✓	✓			✓
Muscat 2002	111	CaCo	3	Primario	US	1997-1999			✓		
Spinelli 2010	130	CaCo	3	Primario	F	2005	✓				
Baldi 2011	131	CaCo	3	Primario	F	1999-2001	✓	✓	✓		
Duan 2011	149	CaCo	3	Primario	CP	1993-2010					✓
Corona 2012	133	CaCo	3	Primario	BR	2006-2010			✓		
Han 2012	134	CaCo	3	Primario	US	1997-2007			✓		
Coureau 2014	138	CaCo	3	Primario	F	2004-2006	✓	✓			
Pettersson 2014	139	CaCo	3	Primario	S	2002-2007			✓		
Yoon 2015	143	CaCo	3	Primario	ROK	2002-2007	✓				
Schüz 2011	102	Coorte	3	Primario		1990-2006					
Frei 2011	101	Coorte	3	Primario	DK	1990-2007	✓	✓			
Benson 2013	104	Coorte	3	Primario		1999-2009				✓	
Benson 2014	103	Coorte	3	Primario	UK	1999-2011	✓	✓	✓		

Rif.: Riferimento bibliografico; **CaCo:** caso-controllo; **Gruppo:** 1: Örebro University; 2: Interphone; 3: Altri; **BR:** Brasile; **CDN:** Canada; **CP:** Repubblica Popolare Cinese; **D:** Germania; **DK:** Danimarca; **F:** Francia; **FIN:** Finlandia; **UK:** Regno Unito; **J:** Giappone; **N:** Norvegia; **ROK:** Corea del Sud; **US:** Stati Uniti; **5NE:** Danimarca, Regno Unito, Finlandia, Norvegia, Svezia; **5OC:** Australia, Canada, Francia, Israele, Nuova Zelanda; **13W:** tutti i 13 paesi partecipanti ad Interphone; **G:** Glioma; **M:** Meningioma; **N:** Neuroma acustico; **I:** Tumori ipofisari; **S:** Tumori delle ghiandole salivari.

La maggior parte degli studi ad oggi effettuati è di tipo caso-controllo, con solo due indagini di coorte (100-104).

Tra gli studi caso-controllo elencati nella Tabella 4 si notano due gruppi con caratteristiche peculiari: (1) una prima serie di studi svedesi effettuati da un team di ricercatori dell'Università di Örebro (Hardell *et al.*), i cui risultati sono stati pubblicati separatamente e in analisi combinate; (2) una seconda serie, relativa al progetto internazionale Interphone, che include analisi nazionali, analisi multicentriche di studi locali e analisi internazionali dei dati raccolti in tutti i tredici Paesi partecipanti. Il problema riguarda gli studi su glioma, meningioma e neuroma acustico e le relazioni tra studi primari e analisi combinate ("pooled") sono illustrate nella Figura 18.



a. sovrapposizione totale tra i quattro studi di Hardell e le due analisi combinate di sottoinsiemi di questi dati (2-3 e 2-3-4).

b. sovrapposizione parziale tra le analisi internazionali (W13), multicentriche (5NE; 5OC; 7EU) e nazionali in Interphone.

AUS: Australia; **CDN:** Canada; **D:** Germania; **DK:** Danimarca; **F:** Francia; **FIN:** Finlandia; **I:** Italia; **IL:** Israele; **J:** Giappone; **N:** Norvegia; **NZ:** Nuova Zelanda; **S:** Svezia; **UK:** Regno Unito; **5NE:** analisi multicentriche DK+F+N+S+UK; **5OC:** analisi multicentriche AUS+CDN+F+IL+NZ; **7-EU:** D+DK+F+I+N+S+UK; **W13:** analisi internazionali dei dati di tutti i 13 Paesi partecipanti allo studio Interphone.

Figura 18. Rapporto tra studi primari e analisi pooled con sovrapposizione completa (a) o parziale (b) di dati individuali: confronto tra gli studi di Hardell e Interphone

Il team di Hardell ha effettuato quattro studi consecutivi sui tumori cerebrali (Figura 18a) e ha pubblicato due analisi combinate degli studi 2 e 3 sui tumori maligni e benigni (93, 94) e degli studi 2-3-4 su glioma e meningioma (140, 141), entrambe con totale sovrapposizione di dati individuali; per il neuroma acustico, invece, i risultati del quarto studio non sono stati pubblicati indipendentemente ma solo come analisi combinata degli studi 2-3-4 (137).

Quanto ad Interphone (Figura 18b), 13 Paesi hanno contribuito alle analisi internazionali "13W" (129, 132), fornendo dati relativi a soggetti di età compresa tra 30 e 59 anni. Otto Paesi (Canada, Danimarca, Francia, Germania, Giappone, Norvegia, Regno Unito, Svezia) hanno pubblicato risultati nazionali (112-114, 116, 119-123, 125, 127, 145). Tra queste pubblicazioni, solo due (relative a Canada e Francia) sono basate su dataset identici a quelli forniti alla IARC per le analisi combinate (122, 145), mentre tutte le altre includono un numero di soggetti superiore al rispettivo contributo alle analisi internazionali. Di conseguenza, anche gli studi multicentrici

“5NE” (117, 124, 126) e lo studio sulla distribuzione intracranica del glioma effettuato sui dati di sette Paesi europei (“7EU”) (151), presentano sovrapposizioni solo parziali con le analisi complessive di Interphone.

Questa sezione è dedicata ad una sintesi descrittiva degli studi principali effettuati sugli adulti e, in un unico caso finora, su bambini e adolescenti.

Studi caso-controllo

I primi studi caso-controllo (78-79, 83), condotti negli Stati Uniti e basati su casi diagnosticati sul periodo 1994-99, non riportavano associazioni tra uso del cellulare e rischio di tumori intracranici, ma le evidenze venivano considerate non conclusive a causa delle brevi durate dell'esposizione dei soggetti in studio.

Interphone, coordinato dalla IARC e realizzato in 13 Paesi del mondo, è il più grande degli studi epidemiologici sul tema qui discusso. I soggetti inclusi (2708 casi di glioma, 2409 casi di meningioma, 1105 casi di neuroma acustico e 7515 controlli) erano adulti di età compresa tra 30 e 59 anni, residenti nelle aree in studio nel 2001-2003 (101, 104). In questo studio internazionale sono stati osservati decrementi dei rischi di glioma, meningioma e neuroma acustico tra gli utilizzatori di cellulare rispetto ai non utilizzatori. Non si osservavano incrementi del rischio delle tre neoplasie all'aumentare del tempo trascorso dalla prima esposizione (neppure nella categoria “ ≥ 10 anni”), né in funzione del numero totale di chiamate effettuate e ricevute. Per il glioma, nella categoria più elevata di ore totali d'uso (≥ 1640 h) si evidenziava un incremento di rischio (OR 1,40; IC95% 1,03-1,89), in assenza di una coerente relazione esposizione-effetto. Nell'analisi per livello d'uso stratificata sul tempo trascorso dalla prima esposizione, l'incremento di rischio sembrava concentrato tra i “forti” utilizzatori che avevano iniziato ad usare il cellulare nel periodo più recente (1-4 anni prima dell'intervista), piuttosto che tra gli utilizzatori a medio- o lungo-termine. Analogamente, per il neuroma acustico si osservava un lieve incremento di rischio tra gli utilizzatori nel decile superiore di uso cumulativo (OR 1,32; IC95% 0,88-1,97), con un significativo deficit di rischio nel nono decile (OR 0,48; IC95% 0,30-0,78). Le analisi per ore cumulative ripetute a latenza più elevata (troncando l'esposizione a 5 anni prima della diagnosi), mostravano un maggior incremento del rischio di neuroma per la categoria d'uso più intenso (OR 2,8; IC95% 1,5-5,2) e la stima più bassa nella categoria immediatamente inferiore (OR 0,6; IC95% 0,3-1,1).

L'analisi dello studio Interphone è stata approfondita su diversi sottoinsiemi di dati. È stato elaborato un gradiente di esposizione a RF basato sul calcolo dell'energia RF assorbita mediante un modello che considerava numerosi parametri, incluse le caratteristiche tecniche dei cellulari (152, 153). I principali determinanti della dose stimata erano però l'intensità e la lateralità d'uso riportate dal soggetto, che dunque trasferivano a questo indicatore gli errori intrinseci all'uso riferito (154). Le analisi basate sulla dose di RF alla sede del tumore (85), ristrette a 5 dei 13 Paesi Interphone, riportavano un incremento del rischio di glioma nel quintile superiore di esposizione (OR 1,7; IC95% 1,0-2,7).

I dati sul glioma di altri 7 Paesi Interphone sono stati combinati in uno studio con un altro approccio alla stima dell'esposizione a RF da cellulare, basato sul contrasto tra due gruppi di casi con localizzazione 3D della neoplasia “esterna” o “interna” (≤ 5 cm dalla sorgente di esposizione vs > 5 cm), senza considerare la lateralità d'uso dichiarata all'intervista; queste analisi non hanno evidenziato alcuna associazione esposizione-effetto (151).

Un tipo ancora diverso di analisi spaziale della relazione tra sede del glioma e distanza dalla sorgente di esposizione (*modello point process*), applicato all'intero dataset Interphone, ha evidenziato un'associazione tra distribuzione intracranica del glioma e lateralità d'uso del cellulare riferita dal soggetto, indipendente dall'intensità d'uso; è possibile che questo risultato

sia dovuto a *recall bias*, in quanto non vi erano sostanziali differenze tra utenti di cellulare e non utilizzatori nella distanza del centro di gravità dei tumori dall'orecchio (155).

La serie svedese di studi effettuati da Hardell *et al.* consiste in tre indagini su casi residenti nelle aree centrali del Paese e diagnosticati nel 1994-1997, 1997-2000 e 2000-2003, più un quarto studio su base nazionale nel periodo 2007-2009. Questi autori hanno ripetutamente osservato eccessi del rischio di glioma in relazione all'uso del cellulare anche per modeste durate e quantità d'uso. Ad esempio, lo studio più recente sul glioma (136), riporta un OR di 1,8 (IC95% 1,002-3,4) per durate d'uso di 1-5 anni, che si rafforzano all'aumentare dell'esposizione (2,9 per >25 anni e 2,8 per >2376 ore totali). Risultati analoghi sono stati ottenuti per il neuroma acustico, con un OR di 1,6 (IC95% 1,2-2,2) per il contrasto uso *vs* non-uso e di 4,5 (IC95% 2,1-9,5) per >20 anni d'uso (137).

In uno studio francese (Coureau *et al.* 2014), l'uso regolare del cellulare non era associato ad incrementi del rischio di glioma o meningioma, ma veniva evidenziata una tendenza all'aumento del rischio con la durata d'utilizzo e l'analisi per ore totali mostrava un incremento dei rischi di glioma e meningioma (OR = 2,9 e 2,6, rispettivamente) nella categoria più elevata, in assenza di trend (138).

Per quanto riguarda il neuroma acustico, lo studio caso-controllo con il maggior numero di casi con lunghe durate d'uso del cellulare è stato effettuato in Svezia da ricercatori del Karolinska Institute (139). In questo studio (451 casi e 710 controlli; 2002-2007), l'uso regolare del cellulare era associato ad un OR di 1,18 (IC95% 0,88-1,59), ma l'associazione era leggermente più debole a ≥ 10 anni dall'inizio dell'uso (OR 1,11; IC95% 0,76-1,61) e per l'uso ipsilaterale alla sede del tumore (OR 0,98; IC95% 0,68-1,43). In corrispondenza del quartile superiore di tempo totale d'uso (≥ 680 h) l'OR era 1,46 (IC95% 0,98-2,17).

Pochi studi (quattro caso-controllo e uno di coorte) hanno analizzato gli effetti dei telefoni mobili sul rischio di tumore dell'ipofisi, una ghiandola localizzata alla base dell'encefalo in posizione mediana e dunque non direttamente esposta alle RF emesse dal cellulare (104, 109, 127, 128, 142). Lo studio caso-controllo di maggiori dimensioni (291 casi e 630 controlli) è stato effettuato in Inghilterra e non ha rilevato alcun incremento del rischio in relazione alla durata o all'intensità d'uso del cellulare (128).

Il rischio di tumore delle ghiandole salivari in relazione all'uso del cellulare è stato valutato in sette studi caso-controllo (108, 145-150) e in un solo studio di coorte (100).

Lo studio multicentrico europeo Cefalo è l'unica indagine ad oggi pubblicata sulla relazione tra uso del cellulare e tumori cerebrali in bambini e adolescenti (352 casi e 646 controlli; 7-19 anni); nella maggior parte delle analisi non si osservavano relazioni esposizione-effetto coerenti e il rischio non risultava aumentato nelle regioni cerebrali che nei bambini ricevono i più alti livelli di esposizione a RF durante l'uso del cellulare (lobi temporali e frontali, cervelletto) (79).

I risultati di MobiKids, un secondo studio caso-controllo internazionale sui tumori cerebrali in bambini e adolescenti (156), non sono ancora disponibili.

Studi di coorte

La *Danish Subscriber Cohort* include i 420.095 titolari di tutti i contratti privati di telefonia mobile attivi in Danimarca nel periodo 1982-95. L'aggiornamento più recente del follow-up è al 2006-2007 (101, 102). In queste analisi, l'incidenza di tumori cerebrali tra gli utenti precoci di telefoni cellulari (358.403 persone con contratto attivato nel 1987-92, 3,2 milioni di anni-persona d'osservazione) è stata confrontata con quella osservata in una coorte di riferimento ($\approx 2,9$ milioni di soggetti, 18,8 milioni di anni-persona) che include non-utilizzatori e utilizzatori più recenti. Non è stato osservato alcun incremento del rischio di glioma, meningioma o neuroma acustico tra gli utenti di cellulari di prima generazione rispetto ai non precocemente esposti, neppure nelle categorie più elevate di latenza (10-15 anni).

Il *Million Women Study* è una coorte di circa 800.000 donne inglesi (50–64 anni all'ingresso nello studio) seguite sul periodo 1999-2009 (103, 104). Dal confronto tra le utilizzatrici di cellulare nel 1999 ($n = 497.226$) e le non esposte ($n = 294.484$) non emergeva alcuna differenza nel rischio di malattie cardiovascolari, tumori totali, tumori intracranici o tumori in altre 18 sedi specifiche; neppure si rilevavano tra le utenti di più lungo periodo (≥ 10 anni) incrementi del rischio di glioma (RR 0,78; IC95% 0,55-1,10) o di meningioma (RR 1,10; IC95% 0,66-1,84). Veniva invece osservato un incremento del rischio di neuroma acustico nella categoria 10+ anni dall'inizio dell'esposizione (RR 2,46; IC95% 1,07-5,64; 8 casi esposti) (104). Si trattava probabilmente di un risultato casuale da piccoli numeri in quanto, nell'aggiornamento del follow-up al 2011, il RR di neuroma nella categoria più elevata di durata (≥ 10 anni) si riduceva al valore non statisticamente significativo di 1,17 (IC95% 0,60–2,27; 14 casi esposti) (103).

Un grande studio di coorte prospettico (*Cosmos*) è attualmente in corso in diversi Paesi europei (157, 158).

Problemi di validità

I problemi di validità più rilevanti degli studi epidemiologici sul rischio di tumori da uso del cellulare consistono in errori di misura dell'esposizione, *bias* di selezione o partecipazione, fenomeni di causalità inversa e distorsioni nell'accertamento della malattia (159).

Il parametro di riferimento per l'esposizione a RF da uso del cellulare è il SAR locale alla testa. Il SAR dipende da numerosi fattori e non può essere misurato su lunghi periodi. Pertanto, tutti gli studi epidemiologici ad oggi disponibili hanno stimato l'esposizione individuale in modo indiretto (Tabella 6).

Tabella 6. Metodi di stima dell'esposizione negli studi epidemiologici su cellulari e tumori cerebrali pubblicati o in corso (*)

Disegno	Studio	Uso riferito	Titolarità utenza	Dati traffico	Dose stimata
Caso-Controllo	Interphone	✓		✓	✓
	Serie di Hardell	✓			
	Studio finlandese (Auvinen <i>et al.</i> 2002)		✓		
	Cefalo (7-19 anni)	✓		✓	
	MobiKids (10-24 anni)*	✓		✓	✓
	Tutti gli altri caso-controllo	✓			
Coorte	Coorte danese		✓		
	Coorte inglese	✓			
	Cosmos*	✓		✓	

Quasi tutti gli studi caso-controllo hanno utilizzato variabili di esposizione tratte dalle storie d'uso del cellulare riferite dai soggetti e raccolte dopo la diagnosi; l'unica eccezione è rappresentata dal piccolo studio finlandese di Auvinen *et al.* 2002 (108), basato su un *record-linkage* con gli elenchi dei clienti degli operatori di telefonia mobile.

Tra gli studi di coorte, la *Danish Subscriber Cohort* (100-102) utilizza informazioni sulla titolarità di un contratto di telefonia mobile, mentre il *Million Women Study* (103, 104) si basa su dati auto-riferiti ma raccolti prima e indipendentemente dall'eventuale diagnosi di neoplasia.

Lo studio prospettico di coorte *Cosmos*, in corso in diversi Paesi europei, prevede la raccolta periodica di informazioni sull'uso del cellulare dai soggetti in studio e di dati di traffico dagli operatori di rete (157, 158).

Dati di traffico sono anche stati utilizzati a fini di validazione dell'intensità d'uso del cellulare nello studio Interphone (160, 161) e per analisi ristrette a sottogruppi di bambini nello studio Cefalo (162).

In un'analisi ristretta ad un sottoinsieme dello studio Interphone (85), sono state utilizzate stime di dose, basate su un modello che include informazioni sull'intensità e lateralità d'uso riportate dal soggetto all'intervista, sulla localizzazione 3D delle neoplasie all'interno del cranio e dati sperimentali sul SAR associato a diverse tipologie di cellulari (152-154).

Il protocollo dello studio MobiKids prevede l'uso di dati di traffico a fini di validazione e di stime di dose (156).

Errori nella stima dell'esposizione

In generale, un indicatore di esposizione può essere affetto da tre tipi di errore: casuale (random), sistematico o differenziale.

L'effetto della misclassificazione random dell'esposizione, di solito, consiste in una sottostima di un'eventuale vera associazione tra esposizione e malattia. Tuttavia, se l'esposizione e l'effetto non sono causalmente associati, la misclassificazione random dell'esposizione non comporta errori nelle misure di effetto.

Gli errori "sistematici", che si verificano quando l'entità e il segno della misclassificazione dell'esposizione sono correlati all'intensità dell'esposizione stessa, possono produrre false relazioni esposizione-risposta o accentuare trend reali (163).

In caso di errori "differenziali" (*recall bias*), nei quali il grado e la direzione della misclassificazione dipendono dalla presenza/assenza della malattia, si possono avere sovrastime del rischio e associazioni spurie.

Si noti che, mentre la diluizione di un'eventuale vera associazione da misclassificazione casuale dell'esposizione è possibile sia negli studi di coorte che in quelli caso-controllo, solo questi ultimi sono suscettibili a *recall bias*. Infatti, per definizione, negli studi di coorte la valutazione dell'esposizione precede l'accertamento della malattia ed è completamente indipendente da quest'ultima. Negli studi caso-controllo, al contrario, la presenza della malattia rende i casi molto più propensi dei soggetti sani controllo a ricostruire in dettaglio (ed eventualmente a sovrastimare) le esposizioni che potrebbero aver causato la patologia che li ha colpiti.

Importanti informazioni riguardo all'entità di errori e distorsioni e al loro effetto sui risultati derivano da studi di validazione effettuati nell'ambito di alcuni degli studi qui esaminati o in altri contesti.

Uso del cellulare come indicatore di esposizione alla radiazione a radiofrequenze

Nel quadro del progetto Interphone è stato effettuato uno studio collaterale in cui circa 500 volontari, provenienti da tutti i Paesi partecipanti, hanno utilizzato per un mese cellulari dual-band dotati di software in grado di registrare in continuo la potenza di emissione dei dispositivi (53, 164).

Dall'analisi di circa 63.000 chiamate è emerso che la potenza massima di emissione (250 mW e 150 mW MHz per le bande 900 MHz e 1800 MHz, rispettivamente) veniva utilizzata in media per il 40% del tempo di chiamata e nel 20% dei casi sull'intera durata della telefonata (53). Ciò era verosimilmente dovuto alla qualità sub-ottimale delle reti nella prima metà degli anni 2000. La potenza media per chiamata era più elevata in contesti rurali rispetto all'ambiente urbano (23). La durata della telefonata era un determinante importante della variabilità intra-individuale nella potenza media per chiamata, sensibilmente più elevata nelle telefonate brevi (<10-20 secondi) rispetto a quelle più lunghe (23).

D'altra parte, il tempo d'utilizzo riferito dai soggetti era abbastanza ben correlato alla potenza emessa dal dispositivo sull'intero periodo monitorato (164).

La validità delle ore totali d'uso, come indicatore di esposizione cumulativa alle RF emesse dal telefono cellulare, è diminuita nel tempo. Infatti, mentre l'intensità d'uso è cresciuta in parallelo al diminuire dei costi del servizio, l'efficienza del controllo adattativo della potenza in risposta alla qualità della rete è enormemente aumentata nel passaggio dallo standard GSM (2G) all'UMTS (3G). Di conseguenza, due utenti che abbiano utilizzato il telefono cellulare per un identico numero di ore in periodi differenti (uno prima e l'altro dopo l'implementazione del 3G), avranno accumulato livelli di esposizione a RF diversi (molto più elevati per il primo utente rispetto al secondo).

Titolarità di un'utenza come stima dell'uso del cellulare

Con questo approccio alla valutazione dell'esposizione a RF da uso del cellulare i soggetti vengono erroneamente classificati quando utilizzano regolarmente un telefono cellulare senza avere un'utenza registrata a proprio nome, oppure quando sono titolari di un contratto ma fanno un uso solo occasionale del telefonino.

In Danimarca, incrociando i dati della Danish Subscriber Cohort con la componente nazionale dello studio caso-controllo Interphone (165), è stato osservato che la proporzione di utilizzatori regolari di telefoni cellulari tra i partecipanti allo studio caso-controllo che risultavano intestatari di un'utenza di telefonia mobile (56%) era quattro volte superiore a quella riscontrata tra i non titolari (15%). Se le dichiarazioni soggettive venivano considerate il parametro di riferimento, l'indicatore "titolarità della sottoscrizione" aveva una limitata capacità di classificare correttamente i veri utilizzatori (sensibilità 30%), ma era molto efficiente nell'individuare i non utilizzatori (specificità 94%), senza variazioni di rilievo tra casi e controlli o con l'intensità d'uso (165). Questa misclassificazione random dell'esposizione (non associata alla malattia) comporterebbe una diminuita abilità dello studio di coorte danese di rilevare piccoli incrementi di rischio dovuti all'esposizione: un rischio relativo vero di 1,5 risulterebbe attenuato a 1,2 (165).

Nelle analisi più recenti di questa coorte (101, 102) il gruppo di riferimento include quote sempre maggiori di utilizzatori di cellulare. Tuttavia, poiché si tratta di utenti che hanno durate d'uso e intensità di esposizione media per chiamata decisamente inferiori a quelle sperimentate dagli utenti dei sistemi analogici di prima generazione, il confronto dell'incidenza di tumori intracranici tra i due gruppi conserva un valore informativo a fini di valutazione del potenziale di cancerogenicità della radiazione a radiofrequenza.

Precisione dell'uso riferito (errori casuali)

Uno studio Interphone di validazione dell'uso riferito con dati di traffico registrati dagli operatori di rete ha evidenziato che il ricordo dell'uso del cellulare è impreciso anche su brevi periodi (6 mesi); in media, il numero delle chiamate veniva sottostimato (-20%), mentre la durata veniva sovrastimata (+42%) e meno del 50% dei partecipanti riferiva un'intensità d'uso compresa tra la metà e il doppio di quella registrata (160).

Molti altri studi di validazione delle dichiarazioni soggettive con dati di traffico forniti dagli operatori di rete hanno documentato grandi difficoltà nel ricordare con esattezza l'intensità d'uso del cellulare (162, 166, 167) e imprecisioni di minore entità nel riportare la data d'inizio (168).

Più recentemente, studi effettuati con applicativi per smartphone in grado di registrare la posizione del telefono durante le chiamate vocali, hanno anche evidenziato frequenti errori nella lateralità d'uso riferita (169-173).

Accuratezza dell'uso riferito (errori sistematici e differenziali)

Nello studio collaterale di Interphone precedentemente citato (160), come pure in un altro studio di validazione effettuato su un campione di casi e controlli inclusi negli studi Interphone nazionali di Australia, Canada e Italia (161), si osservava che numero e durata delle chiamate venivano sovrastimate dai forti utilizzatori e sottostimate dagli utilizzatori moderati. Come già accennato, questo errore sistematico può determinare false relazioni esposizione-risposta o accentuare trend reali (153).

Gli errori differenziali nella stima dell'esposizione sono frequenti negli studi caso-controllo e possono produrre false associazioni tra esposizione e malattia.

In Interphone, ad esempio, valori non plausibili dell'uso quotidiano del cellulare venivano riportati più frequentemente dai casi che non dai controlli (>5 ore al giorno = 38 casi e 22 controlli; ≥12 ore al giorno = 10 casi e 0 controlli) (129). Inoltre, nello studio Interphone di validazione dell'uso riferito su un campione di casi e controlli, è stata osservata una significativa accentuazione dell'inaccuratezza del ricordo all'aumentare del tempo dall'intervista (da <1 anno a 4+ anni) tra i casi, ma non tra i controlli (161). È sulla base di questa osservazione che gli autori di Interphone hanno concluso che gli incrementi di rischio limitati alla categoria più elevata di ore cumulative d'uso potrebbero essere dovuti a *bias di recall* (129, 132).

Nello studio più recente di Hardell *et al.* sul glioma vengono presentate analisi per latenza con categorie estreme di 20-25 e >25 anni (136). Considerate le date di d'introduzione dei cellulari palmari in Svezia (1987) e di diagnosi dei casi (2007-09), la massima latenza possibile è in realtà 21 anni (20 anni interrompendo la storia di esposizione ai fini delle analisi ad un anno prima della diagnosi). I dati pubblicati mostrano che la proporzione di utilizzatori di cellulare nelle categorie implausibili di tempo dall'inizio dell'uso è significativamente più elevata tra i casi che tra i controlli (136) e ciò indica un errore differenziale in questo indicatore di esposizione.

In diversi studi caso-controllo è stato osservato un incremento del rischio di tumori cerebrali limitato alle neoplasie localizzate nell'emisfero corrispondente al lato della testa preferito per l'uso del cellulare (ipsilaterali), in assenza di incrementi del rischio sull'insieme dei casi e, a volte, con un deficit del rischio per tumori controlaterali. Queste osservazioni sono incoerenti con l'andamento atteso in presenza di un effetto causale dell'esposizione e suggeriscono distorsioni nella lateralità d'uso riportata all'intervista (174).

Bias di selezione e partecipazione

I *bias* di selezione o partecipazione si verificano quando la probabilità d'inclusione nello studio è correlata sia all'esposizione, sia al rischio di malattia (64).

Si noti che la direzione dell'effetto di un *bias* di selezione o partecipazione sui risultati (sovra- o sottostima di un'eventuale associazione reale) non si può predire *a priori*.

In un'indagine collaterale di Interphone, effettuata su un campione di casi e controlli che avevano rifiutato di partecipare allo studio ma avevano acconsentito a rispondere a poche domande sull'uso di telefoni mobili, si è osservato che i non utilizzatori di telefoni cellulari rifiutavano di partecipare allo studio più frequentemente degli utilizzatori. L'entità del fenomeno era simile per casi e controlli ma, a causa del minor tasso di partecipazione tra i controlli rispetto ai casi, ne derivava una sottostima del rischio di neoplasia del -10% in media (con limiti di variabilità tra -5% e -15%) (175). Questa distorsione poteva dunque contribuire a spiegare l'apparente "effetto protettivo" dell'uso del cellulare osservato nello studio caso-controllo Interphone.

Quando la prevalenza di esposizione nella popolazione varia considerevolmente nel tempo, come si è verificato per l'uso del telefono cellulare nel periodo 1990-2005, si possono verificare *bias* di selezione se non vi è stretta corrispondenza temporale nell'identificazione dei casi e dei controlli.

In un'analisi effettuata su un sottoinsieme di dati Interphone, le differenze tra casi e controlli nel ritardo tra selezione e intervista non sembravano avere un impatto rilevante sui risultati (144).

Al contrario, tra i controlli inclusi nei quattro studi successivi di Hardell *et al.*, la proporzione di utilizzatori di telefono cellulare sembra aumentata ad un ritmo inferiore a quello documentato da indagini di prevalenza nella popolazione svedese (176); pertanto gli eccessi di rischio osservati in queste indagini potrebbero essere in parte attribuibili a gruppi di controllo non rappresentativi della distribuzione dell'esposizione nella popolazione di origine dei casi.

I soggetti inclusi nella *Danish Subscriber Cohort* sono un campione selettivo della popolazione generale, in quanto i primi utilizzatori di cellulare erano tipicamente giovani adulti maschi e benestanti. Questo spiega il decremento del rischio di tumore polmonare osservato tra i titolari "precoci" di contratti di telefonia mobile che includevano una proporzione di fumatori inferiore alla media generale. Tuttavia, il rischio di tumori cerebrali non è associato al fumo di sigaretta (177, 178) e altri possibili effetti di confondimento da stato socio-economico sono stati controllati negli ultimi aggiornamenti del follow-up della coorte danese (101, 102).

D'altra parte, per quanto riguarda gli studi di coorte danese e inglese, i metodi di accertamento dei casi basati su *record-linkage* con registri di popolazione a copertura nazionale consentono di escludere l'eventualità di un *bias* da perdite al follow-up associate allo stato di esposizione.

Altre distorsioni

Gli studi sul neuroma del nervo acustico sono soggetti ad un particolare tipo di distorsione, il *detection bias*, dovuta al fatto che l'uso del cellulare può anticipare o determinare la diagnosi di questa neoplasia benigna a lenta crescita, evidenziando il calo d'udito unilaterale che ne è un sintomo precoce (64).

Lo studio del Karolinska Institute (139) evidenzia un *bias* di questo tipo: le analisi ristrette ai casi con conferma istologica mostravano una generale diminuzione di tutte le associazioni osservate nelle analisi principali, ad esempio l'OR per ≥ 680 h di tempo cumulativo d'uso (1,46; IC95% 0,98-2,17) si riduceva a 1,14 (IC95% 0,63-2,07). Queste osservazioni indicano che gli incrementi di rischio sono limitati ai casi diagnosticati su base radiologica, caratterizzati da tumori di piccole dimensioni e non candidati al trattamento chirurgico. In questa indagine, anche le analisi della storia di lateralità d'uso del cellulare fornivano evidenza di *bias*, con incrementi di rischio per l'uso controlaterale (e decrementi per l'uso ipsilaterale) che diminuivano progressivamente procedendo a ritroso nel tempo e non erano più presenti in corrispondenza della lateralità riferita a 10 anni prima della diagnosi (139).

Negli studi sul glioma e il meningioma, i sintomi prodromici della malattia possono scoraggiare l'uso del cellulare provocando un *bias* da causalità inversa, con un apparente effetto protettivo per l'uso a breve termine (64). L'ipotesi è avvalorata dai risultati di uno studio recente (179) sulla relazione tra storia d'uso del cellulare e sopravvivenza dopo la diagnosi di glioma (circa 800 casi, diagnosticati in Svezia, Danimarca e Finlandia nel 2000-2002). Da questa indagine non emerge alcuna indicazione di una riduzione della sopravvivenza dei casi di glioblastoma associata alla durata o all'intensità cumulativa d'uso del cellulare prima della diagnosi. Al contrario, tutte le associazioni significative suggerivano una migliore sopravvivenza per gli utenti di telefonia mobili rispetto ai non utilizzatori, indipendentemente dalla malignità del tumore (i risultati erano simili per i gliomi di grado I-II e di grado III-IV). Gli autori discutono in dettaglio le possibili spiegazioni di questo risultato (misclassificazione dell'esposizione, confondimento da stato socio-economico, causalità inversa) e concludono che il meccanismo più probabile potrebbe essere un effetto di dissuasione dall'uso del cellulare da parte dei sintomi prodromici della malattia nei casi con la prognosi più grave (179).

La Tabella 7 presenta un prospetto riassuntivo dei problemi di validità degli studi su tumori intracranici e uso del cellulare discussi in questa sezione (141).

Tabella 7. Sorgenti di errori e distorsioni negli studi sull'uso del cellulare e impatto sui risultati

Sorgente di errore o distorsione	Coorte	Caso-Controllo
Uso del cellulare come proxy di esposizione (misclassificazione indipendente dalla malattia)	↔	↔
Titolare di contratto come proxy d'uso (misclassificazione indipendente dalla malattia)	↔	↔
Ricordo impreciso (errori random di misura dell'esposizione)	↔	↔
Ricordo inaccurato (errori sistematici di misura dell'esposizione)	-	↗
Diverso grado di inaccuratezza tra casi e controlli (sovrastima differenziale dell'intensità uso e dell'uso ipsilaterale)	-	↑
<i>Bias</i> di partecipazione (sovra-rappresentazione degli utenti di cellulare tra i controlli)	-	↓
<i>Bias</i> di partecipazione (sotto-rappresentazione degli utenti di cellulare tra i controlli)	-	↑
Causalità inversa (i sintomi prodromici della malattia dissuadono dall'uso del cellulare)	-	↓
Detection <i>bias</i> : (l'uso del cellulare facilita la diagnosi della malattia)	↑	↑

↔ = Diluizione associazione; ↗ = Sovrastima del rischio; ↑ = Falso effetto nocivo; ↓ = Falso effetto protettivo

Concordanza dei risultati tra studi: meta-analisi

Le analisi d'insieme dei risultati di più studi su un determinato argomento vengono definite “meta-analisi” e possono avere diversi obiettivi (180, 181).

In alcuni casi, come nelle revisioni sistematiche di trial randomizzati sull'efficacia di farmaci, l'obiettivo principale consiste nel combinare le osservazioni disponibili per ricavare una stima media ponderata e precisa dell'effetto terapeutico (meta-analisi “sintetiche”).

In altri casi, ad esempio nelle revisioni delle evidenze epidemiologiche a fini di valutazione dei rischi potenziali (*hazard assessment*), prevale la finalità di analizzare la concordanza tra i risultati di studi effettuati su diverse popolazioni, con approcci diversi e con diversa suscettibilità ad errori (meta-analisi “esplorative”). Infatti, il peso delle evidenze a favore di un rapporto causa-effetto viene rafforzato da osservazioni di un'associazione esposizione-malattia replicate in più contesti e, al contrario, viene indebolito in presenza di eterogeneità dei risultati.

Nel contesto di questa specifica rassegna è utile una meta-analisi esplorativa, finalizzata a quantificare il grado di eterogeneità dei risultati, individuarne le cause e valutare se i metodi di studio influenzano le misure di effetto.

La compresenza di studi primari e analisi combinate con sovrapposizione totale o parziale di dati individuali rappresenta un problema per le analisi d'insieme degli studi su glioma, meningioma e neuroma acustico.

Le strategie idonee a risolvere questo problema consistono nel combinare gli studi cercando di creare dataset rappresentativi di tutte le indagini effettuate senza contare più volte i dati relativi ad un stesso soggetto.

Tre possibili aggregazioni, esaustive ma senza sovrapposizione delle popolazioni in studio, vengono illustrate per le stime del rischio di glioma, meningioma e neuroma acustico in relazione all'uso regolare del cellulare (“Uso vs Non Uso”) nella Tabella 8 e, per il contrasto “Uso Prolungato (10+ anni) vs Non Uso”, nella Tabella 9.

Tabella 8. Studi su uso del cellulare e rischio di glioma, meningioma e neuroma acustico: numero di indagini e di casi esposti per “Uso vs Non-Uso”, per possibile aggregazione (A1-A3)

Rif.	Studio	Glioma			Meningioma			Neuroma		
		A1	A2	A3	A1	A2	A3	A1	A2	A3
100	Schüz 2006b	-	-	-	-	-	-	32	32	32
101	Frei 2011 ♂	324	324	324	50	50	50	-	-	-
	Frei 2011 ♀	32	32	32	30	30	30	-	-	-
103	Benson 2014 ♀	504	504	504	237	237	237	83	83	83
105	Hardell 1999	53	53	53	16	16	16	5	5	5
110	Hardell 2002a	112	112	-	-	-	-	-	-	-
109	Hardell 2002b	-	-	-	78	78	-	38	38	-
115	Hardell 2005	-	-	-	151	151	-	53	53	-
118	Hardell 2006a	198	198	-	-	-	-	-	-	-
135	Carlberg 2013	-	-	-	594	594	-	-	-	-
136	Hardell 2013a	548	548	-	-	-	-	-	-	-
137	Hardell 2013b	-	-	-	-	-	-	-	-	200
140	Carlberg 2015	-	-	-	-	-	956	-	-	-
141	Hardell 2015	-	-	945	-	-	-	-	-	-
112	Christensen 2004	-	-	-	-	-	-	45	-	-
113	Lönn 2004	-	-	-	-	-	-	89	-	-
114	Christensen 2005	106	-	-	67	-	-	-	-	-
116	Lönn 2005	214	-	-	118	-	-	-	-	-
119	Hepworth 2006	508	-	-	-	-	-	-	-	-
120	Schüz 2006a	138	138	-	104	104	-	-	-	-
121	Takebayashi 2006	-	-	-	-	-	-	51	51	-
122	Hours 2007	59	-	-	71	71	-	58	58	-
123	Klaeboe 2007	161	-	-	96	-	-	22	-	-
125	Schlehofer 2007	-	-	-	-	-	-	29	29	-
127	Takebayashi 2008	56	56	-	55	55	-	-	-	-
145	Momoli 2017	81	-	-	42	42	-	34	34	-
117	Schoemaker 2005	-	-	-	-	-	-	-	360	-
124	Lahkola 2007	-	867	-	-	-	-	-	-	-
126	Lahkola 2008	-	-	-	-	573	-	-	-	-
144	Turner 2016	-	550	-	-	-	-	-	-	-
129	Interphone 2010	-	-	1666	-	-	1262	-	-	-
132	Interphone 2011	-	-	-	-	-	-	-	-	643
106	Muscat 2000	66	66	66	-	-	-	-	-	-
107	Inskip 2001	85	85	85	32	32	32	22	22	22
108	Auvinen 2002	36	36	36	11	11	11	-	-	-
111	Muscat 2002	-	-	-	-	-	-	18	18	18
130	Spinelli 2010	79	79	79	-	-	-	-	-	-
131	Baldi 2011	26	26	26	12	12	12	4	4	4
133	Corona 2012	-	-	-	-	-	-	34	34	34
134	Han 2012	-	-	-	-	-	-	203	203	203
138	Coureau 2014	142	142	142	80	80	80	-	-	-
139	Pettersson 2014	-	-	-	-	-	-	302	302	302
143	Yoon 2015	239	239	239	-	-	-	-	-	-
	N. studi	21	17	12	17	15	9	18	16	11
	N. casi esposti	3767	4055	4197	1844	2136	2686	1122	1326	1546

Rif.: riferimento bibliografico; **A1:** Solo studi primari; **A2:** Interphone-multicentrici + studi primari non sovrapposti; **A3:** Interphone-internazionale + Hardell pooled 2-3-4 + studi primari non sovrapposti.

Tabella 9. Studi su uso del cellulare e rischio di glioma, meningioma e neuroma acustico: numero di indagini e di casi esposti per “Uso prolungato (10+ anni)”, per possibile aggregazione (A1-A3)

Rif.	Studio	Glioma			Meningioma			Neuroma		
		A1	A2	A3	A1	A2	A3	A1	A2	A3
101	Frei 2011 ♂	117	117	117	21	21	21	-	-	-
	Frei 2011 ♀	10	10	10	8	8	8	-	-	-
102	Schüz 2011	-	-	-	-	-	-	15	15	15
103	Benson 2014	135	135	135	63	63	63	14	14	14
109	Hardell 2002 _b	-	-	-	-	-	-	7	7	-
115	Hardell 2005	-	-	-	20	20	-	7	7	-
118	Hardell 2006 _a	48	48	-	-	-	-	-	-	-
135	Carlberg 2013	-	-	-	308	308	-	-	-	-
136	Hardell 2013 _a	317	317	-	-	-	-	-	-	-
137	Hardell 2013 _b	-	-	-	-	-	-	-	-	58
140	Carlberg 2015	-	-	-	-	-	346	-	-	-
141	Hardell 2015	-	-	382	-	-	-	-	-	-
112	Christensen 2004	-	-	-	-	-	-	2	-	-
113	Lönn 2004	-	-	-	-	-	-	14	-	-
114	Christensen 2005	14	-	-	6	-	-	-	-	-
116	Lönn 2005	25	-	-	12	-	-	-	-	-
119	Hepworth 2006	66	-	-	-	-	-	-	-	-
120	Schüz 2006 _a	12	12	-	5	5	-	-	-	-
117	Schoemaker 2005	-	-	-	-	-	-	-	47	-
124	Lahkola 2007	-	143	-	-	-	-	-	-	-
126	Lahkola 2008	-	-	-	-	73	-	-	-	-
144	Turner 2016	-	99	-	-	-	-	-	-	-
129	Interphone 2010	-	-	252	-	-	110	-	-	-
132	Interphone 2011	-	-	-	-	-	-	-	-	68
134	Han 2012	-	-	-	-	-	-	92	92	92
138	Coureau 2014	22	22	22	10	10	10	-	-	-
139	Pettersson 2014	-	-	-	-	-	-	103	103	103
143	Yoon 2015	100	100	100	-	-	-	-	-	-
N. studi		10	9	6	8	7	5	8	7	6
N. casi esposti		866	1003	1018	453	508	558	254	285	350

Rif.: riferimento bibliografico; **A1**: Solo studi primari; **A2**: Interphone-multicentrici + studi primari non sovrapposti; **A3**: Interphone-internazionale + Hardell pooled 2-3-4 + studi primari non sovrapposti.

La prima aggregazione (A1) è composta esclusivamente da studi primari ed è caratterizzata, per ogni neoplasia in ciascuno dei due contrasti d’esposizione d’interesse, dal maggior numero di indagini con il minor numero di casi esposti (Tabelle 8 e 9). All’opposto, il minor numero di studi con il maggior numero di casi esposti si osserva nella terza aggregazione (A3), che include le analisi internazionali di Interphone, le analisi pooled degli studi 2-3-4 di Hardell e gli altri studi primari non sovrapposti (Tabelle 8 e 9). In posizione intermedia si colloca la combinazione A2, basata sulle analisi multicentriche di Interphone e tutti gli altri studi primari non collegati a questo studio internazionale.

Confrontando le Tabelle 8 e 9 si nota anche che, per ogni neoplasia e in ciascuna aggregazione, solo la metà circa degli studi in esame dispone di stime del rischio per l’uso prolungato.

Sono state effettuate meta-analisi dei rischi relativi di glioma, meningioma, neuroma acustico, tumori dell’ipofisi e tumori delle ghiandole salivari, in relazione all’uso regolare e all’uso prolungato (10+ anni) del telefono cellulare.

Per quanto riguarda i rischi in funzione dell'uso prolungato, la maggior parte degli studi candidabili alla meta-analisi riportava una stima di rischio relativo per la categoria "10+ anni" dalla prima esposizione. Invece, nelle più recenti analisi combinate degli studi di Hardell *et al.* sul glioma, meningioma e neuroma acustico (137, 140, 141) la variabile "latenza" (analoga al tempo trascorso dall'inizio d'uso) risultava suddivisa in più categorie al sopra dei 10 anni; per questi studi, dunque, è stata preliminarmente calcolata un'unica stima del rischio relativo di ciascuna delle tre neoplasie per l'uso prolungato, come media pesata sull'inverso della varianza delle diverse misure di effetto al di sopra della categoria ">10 anni", mediante meta-analisi ad effetti fissi.

Per l'analisi statistica è stato utilizzato il software Metan del programma STATA (v11.2). Le meta-stime dei rischi relativi (mRR) sono state calcolate mediante un modello ad effetti random (182) applicato al logaritmo delle misure originali d'effetto e dei rispettivi intervalli di confidenza.

L'eterogeneità tra studi, ovvero differenze nelle misure d'effetto superiori a quelle attese in base alla variabilità campionaria (dovute al caso), è stata quantificata mediante la statistica I^2 che può assumere valori compresi tra 0% e 100% (183). Convenzionalmente, il livello di eterogeneità può essere descritto come segue: $I^2 < 25\%$ = assente; $I^2 = 25-50\%$ = lieve; $I^2 = 50-75\%$ = moderata/sostanziale; $I^2 > 75\%$ = elevata/notevole.

Tutte le analisi sono state stratificate sul disegno di studio, per apprezzare eventuali differenze tra studi di coorte e caso-controllo.

Le meta-analisi principali degli studi su glioma, meningioma e neuroma acustico sono state effettuate sui dataset A3. La robustezza dei risultati della meta-analisi principale è stata valutata in analisi di sensibilità basate su altre quattro possibili combinazioni degli studi disponibili.

A causa della disomogeneità nella categorizzazione dell'esposizione cumulativa (ore totali d'uso del cellulare), non sono state effettuate meta-analisi del rischio di tumori intracranici in funzione di questa variabile. Tuttavia, per confrontare i risultati disponibili, sono state elaborate figure sinottiche dei risultati originali degli studi (tutti di tipo caso-controllo) che hanno effettuato questo tipo di analisi.

I risultati della meta-analisi sono illustrati nelle Figure 19-22 e descritti nei paragrafi seguenti.

Glioma

Sull'insieme dei 12 studi analizzati (4197 casi esposti in totale), non si osservano differenze nel rischio di glioma tra utilizzatori di cellulari e non-utilizzatori (Figura 19), con un rischio relativo combinato (mRR) pari a 1,00 (IC95% 0,89-1,13). È tuttavia evidente una sostanziale eterogeneità di risultati ($I^2=60\%$, $p=0,003$), con la presenza sia di decrementi (Benson 2014), sia di eccessi (Auvinen 2002; Hardell 2015) di rischio statisticamente significativi.

Il rischio combinato di glioma per l'uso prolungato (Figura 20), basato su 6 studi con un totale di 1018 casi esposti, è 1,11 (IC95% 0,85-1,46); l'eterogeneità tra studi è molto elevata ($I^2=82\%$, $p<0,001$), con un significativo deficit di rischio in uno studio di coorte (Benson 2014) e un significativo eccesso in uno studio caso-controllo (Hardell 2015).

Per quanto riguarda il rischio di glioma in relazione alle ore totali d'uso del cellulare (Figura 21), quattro studi su sette riportano incrementi di rischio nella categoria di esposizione più elevata, ma le categorie sono disomogenee e le relazioni esposizione-risposta osservate nei diversi studi non sono coerenti tra loro.

Meningioma

Il rischio di meningioma risulta inversamente associato all'uso del cellulare (mRR=0,91 IC95% 0,84-0,98; 9 studi con 2686 casi esposti; Figura 19) e non associato all'uso prolungato

(mRR=1,03; IC95% 0,90-1,17; 5 studi con 558 casi esposti; Figura 20), senza alcuna eterogeneità di risultati in entrambe le meta-analisi.

Neuroma acustico

Il rischio di neuroma acustico non risulta associato né all'uso regolare del cellulare (mRR 1,02; IC95% 0,84-1,24; 11 studi con 1546 casi esposti; Figura 19), né all'uso prolungato (mRR 1,19; IC95% 0,80-1,79; 6 studi con 350 casi esposti; Figura 20), ma le osservazioni sono eterogenee, in particolare per l'uso a lungo termine ($I^2=78\%$). Un incremento di rischio statisticamente significativo, sia per l'uso in generale, sia per l'uso prolungato, viene osservato in un solo studio (Hardell 2013_b).

Il rischio di neuroma acustico in relazione all'intensità cumulativa d'uso del cellulare mostra incoerenze tra studi nella relazione esposizione-effetto (Figura 21).

Tumori delle ghiandole salivari

Sono stati inclusi nella meta-analisi sette studi caso-controllo e uno studio di coorte sul rischio di tumori delle ghiandole salivari. Non si osserva alcun aumento del rischio (mRR = 0,92; IC95% 0,80-1,06) tra gli utilizzatori di telefoni cellulari (657 casi esposti; Figura 19), con scarsa eterogeneità tra studi. Analogamente, non vi sono indicazioni di un incremento del rischio a distanza di 10 anni o più dalla prima esposizione (mRR = 0,74; IC95% 0,48-1,15) (Figura 20).

Tumori dell'ipofisi

Solo quattro studi caso-controllo e uno studio di coorte hanno analizzato il rischio di tumori dell'ipofisi in relazione all'uso regolare del cellulare (375 casi esposti in totale) e nell'insieme non si osserva alcuna associazione esposizione-neoplasia (mRR 0,86; IC95% 0,56-1,31), benché i risultati non siano omogenei ($I^2 = 69\%$). Neppure l'uso prolungato sembra comportare un incremento del rischio di tumori ipofisari (mRR=1,07; IC95% 0,65-1,77), ma questa meta-analisi è basata su piccoli numeri (3 studi, 42 casi esposti in totale).

Influenza della combinazione degli studi sui risultati della meta-analisi

Le meta-analisi degli studi su glioma, meningioma e neuroma acustico sono state ripetute su cinque diversi dataset per neoplasia, ottenuti combinando gli studi disponibili in modo da evitare sovrapposizioni di dati individuali. La composizione dei dataset A1, A2 e A3 è stata illustrata in precedenza (cfr. Tabelle 8 e 9). Le altre due aggregazioni consistono nella combinazione delle analisi internazionali di Interphone con tutti gli altri studi primari non sovrapposti (A4), o delle analisi pooled degli studi 2-3-4 del team di Hardell con tutti gli altri studi primari non sovrapposti (A5).

I risultati di queste analisi di sensibilità (Figura 22), indicano che, per ciascuna neoplasia e contrasto di esposizione (Uso vs Non Uso e Uso prolungato), i cambiamenti nella composizione del dataset comportano solo minime variazioni nei valori delle meta-stime di rischio e nell'entità dell'eterogeneità tra studi. Pertanto, i risultati delle meta-analisi principali possono essere considerati robusti.

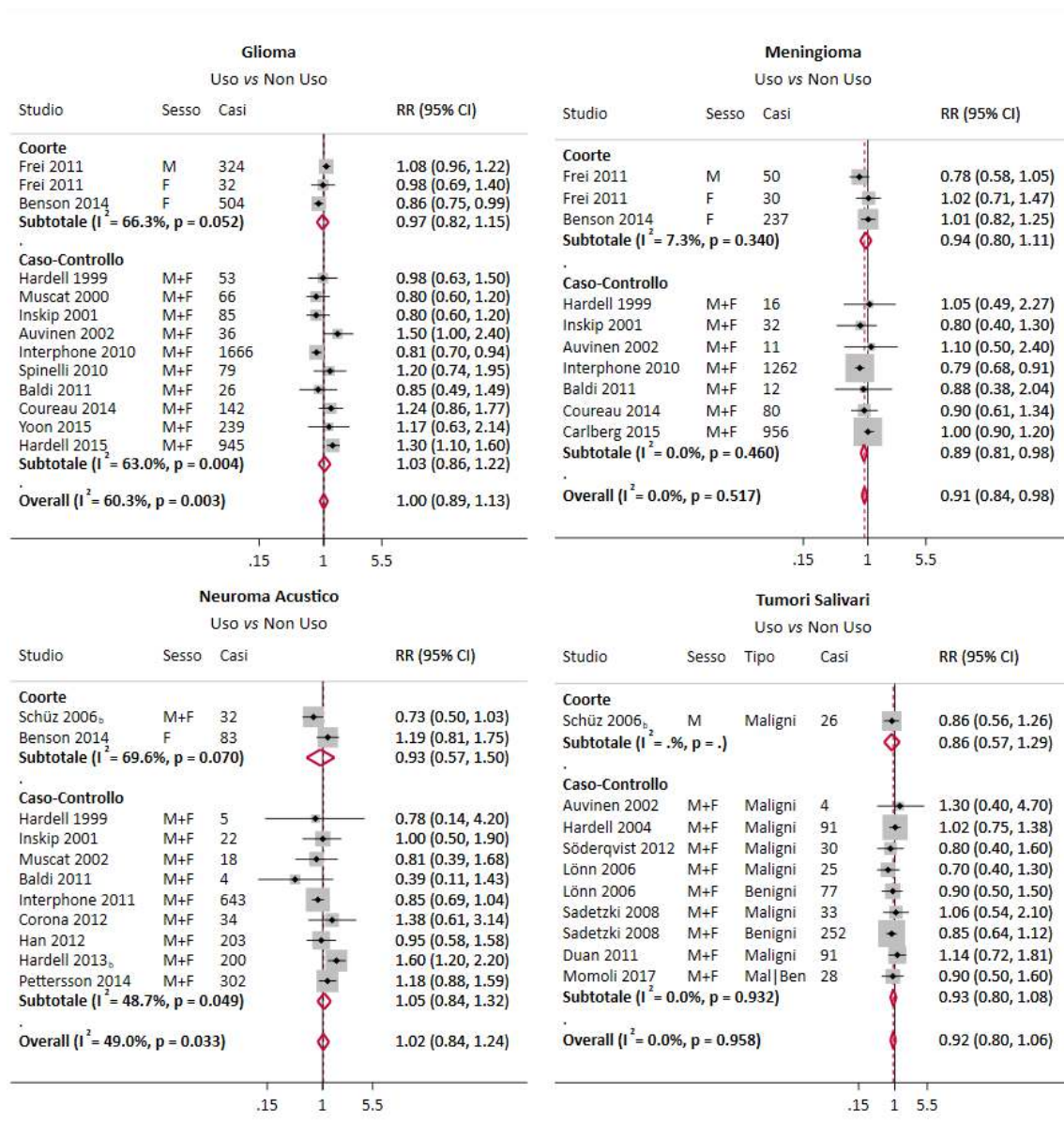


Figura 19. Meta-analisi de rischi relativi di glioma, meningioma, neuroma acustico e tumori delle ghiandole salivari per l'uso regolare del telefono cellulare (modelli a effetti random)

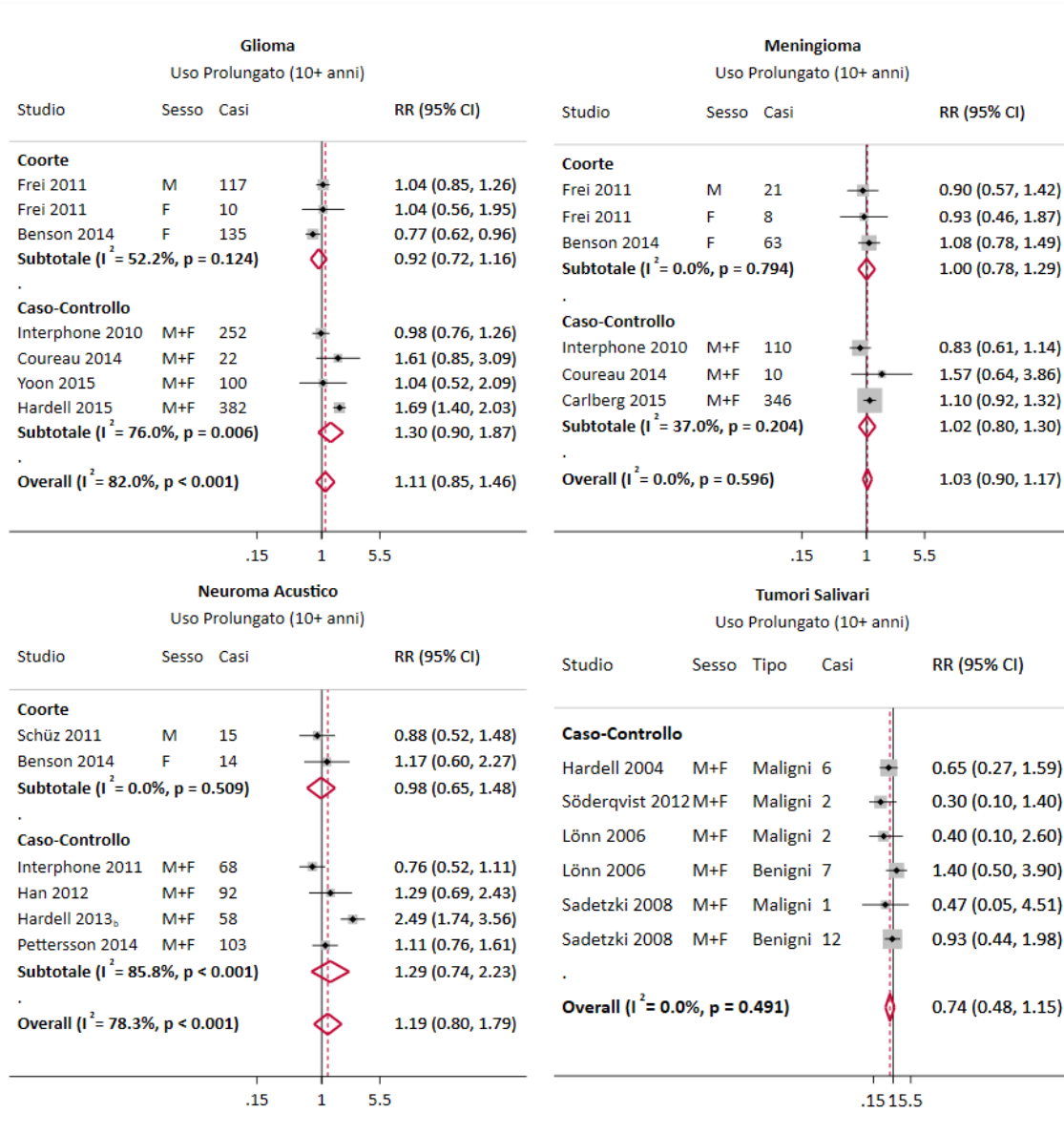


Figura 20. Meta-analisi dei rischi relativi di glioma, meningioma, neuroma acustico e tumori delle ghiandole salivari per l'uso prolungato del telefono cellulare (modelli a effetti random)

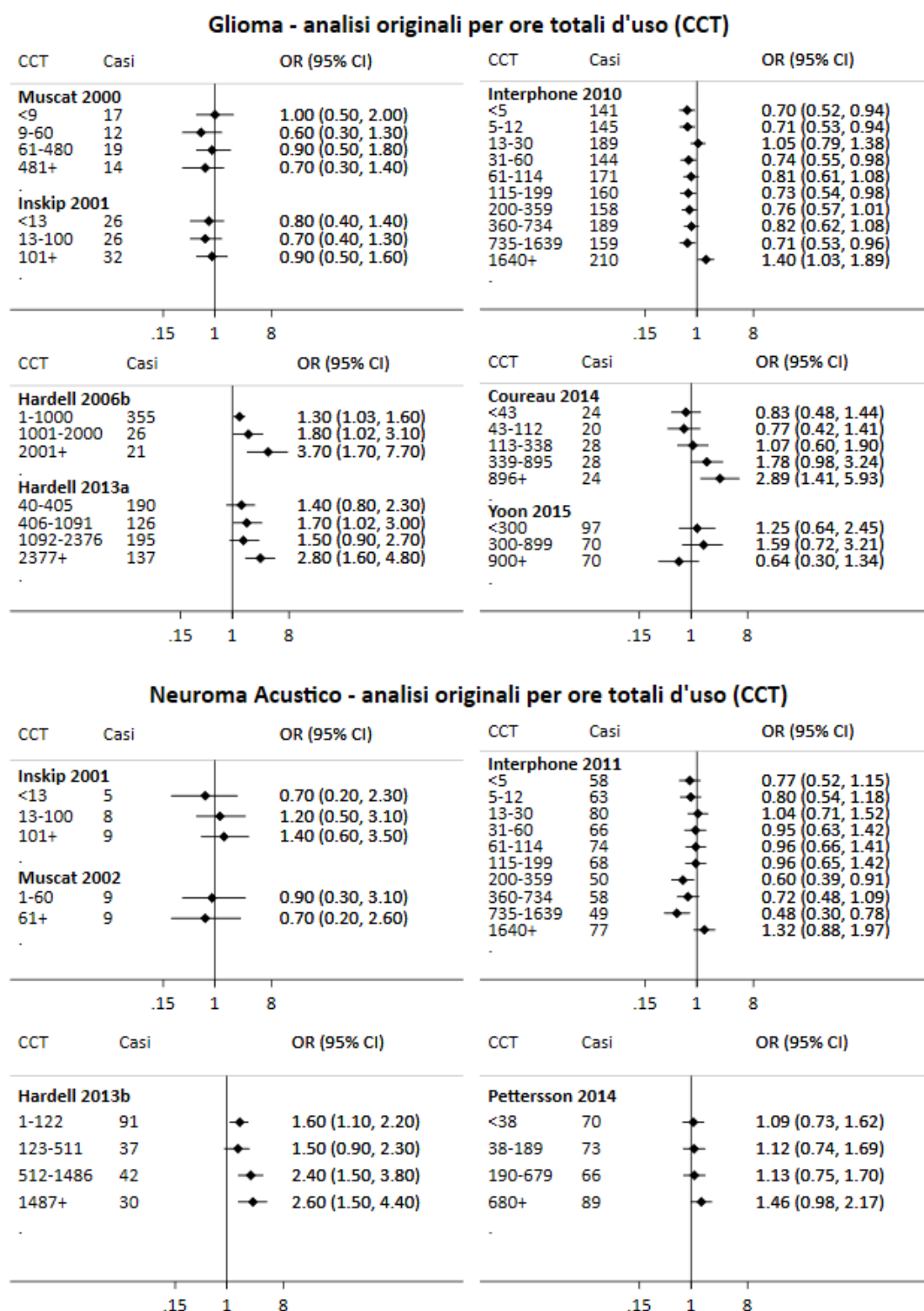
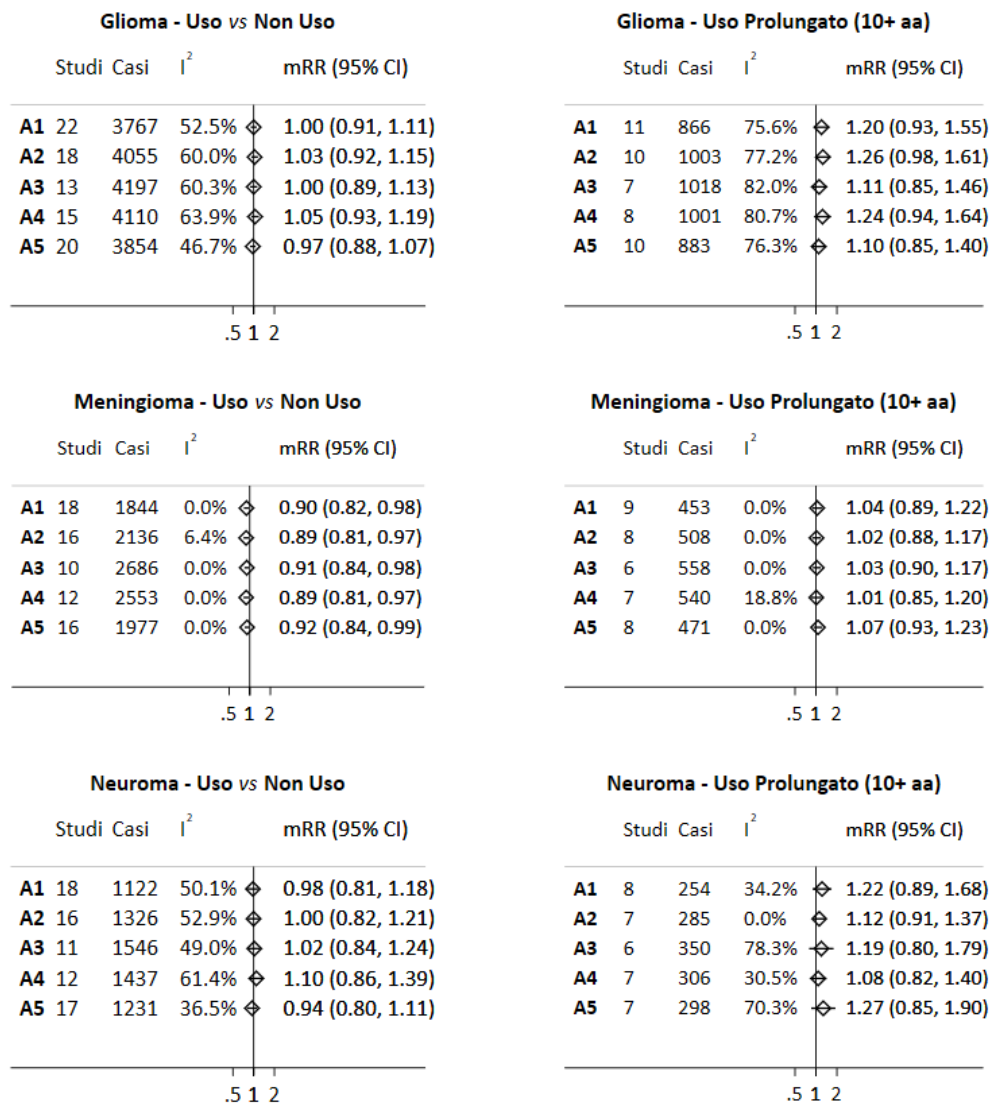


Figura 21. Stime originali dei rischi di glioma e neuroma acustico per ore totali d'uso del cellulare



A1 = Solo studi primari; A2 = Interphone-multicentrici + primari non sovrapposti; A3 = Interphone-W13 + Hardell 2-3-4 + primari non sovrapposti; A4 = Interphone-W13 + primari non sovrapposti; A5 = Hardell 2-3-4 + primari non sovrapposti

Figura 22. Risultati delle meta-analisi effettuate su cinque diverse combinazioni, esaustive ma senza sovrapposizione di dati individuali, degli studi su glioma, meningioma e neuroma acustico

Coerenza con i trend d'incidenza

I risultati degli studi ecologici non vengono di solito ritenuti utili alla valutazione di ipotesi eziologiche perché la presenza o assenza di associazione tra due variabili a livello di popolazione non implica necessariamente l'esistenza dello stesso tipo di relazione a livello individuale (63).

Tuttavia, come evidenziato nell'agenda di ricerca per i campi a radiofrequenza della WHO (58), il monitoraggio dei trend temporali dei tumori cerebrali può fornire informazioni utili alla valutazione del rischio cancerogeno da uso del telefono cellulare per diverse ragioni.

Innanzitutto, l'ampia diffusione dei telefoni mobili ha comportato un notevole incremento del livello di esposizione a RF alla testa per milioni di persone. Se l'uso del cellulare aumentasse il rischio di sviluppare tumori cerebrali, l'incidenza di queste neoplasie dovrebbe essere cresciuta nel tempo in modo sostanziale, a meno che gli incrementi non siano stati compensati da altrettanto rapidi cambiamenti nell'esposizione ad altri (attualmente ignoti) forti fattori protettivi o di rischio per questi tumori.

In secondo luogo, queste analisi non richiedono una complicata valutazione dell'esposizione individuale perché sono agevolate dal marcato cambiamento dell'esposizione a livello di popolazione e dalle differenze tra sessi e classi d'età nella velocità di penetrazione dei telefoni cellulari. In particolare, eventuali incrementi di incidenza dei tumori cerebrali dovrebbero comparire prima ed essere più marcati tra gli uomini di età compresa tra 30 e 50 anni nel periodo di crescente diffusione della telefonia mobile (1995-2000 in molti Paesi europei), piuttosto che tra le donne e in persone in altre fasce d'età.

Infine, le analisi dei trend temporali d'incidenza non sono suscettibili ai *bias* di informazione e partecipazione tipici degli studi caso-controllo.

La disponibilità di dati d'incidenza di alta qualità e registrati in modo completo per lunghi periodi è, tuttavia, un requisito indispensabile per la fattibilità di queste indagini.

Inoltre, i risultati di questi studi devono essere interpretati con cautela. I tassi di incidenza di molti tumori cerebrali sono aumentati a seguito dell'introduzione e diffusione delle tecniche di *imaging* (Tomografia Assiale Computerizzata, TAC e Risonanza Magnetica, RM). Tuttavia, l'aumento d'incidenza dovuto a miglioramenti diagnostici è iniziato negli anni '80 del secolo scorso, prima dell'estensione dell'uso del telefono cellulare a larghi strati di popolazione, e ha interessato prevalentemente le classi d'età più anziane che sono anche quelle in cui l'uso del cellulare si è diffuso più lentamente ed è ancora poco frequente. Analogamente, bisogna tener conto delle variazioni nell'incidenza di particolari tipi morfologici o sedi anatomiche di tumori cerebrali dovuti a modifiche nella registrazione (in particolare per i tumori benigni) e/o nella frequenza di biopsie e autopsie.

I risultati di un'analisi su scala mondiale dell'incidenza dei tumori maligni del Sistema Nervoso Centrale (SNC) sul periodo 1993-2007, basata sui dati di 96 registri tumori da 39 Paesi, non supportano l'ipotesi di un incremento di queste neoplasie successivamente all'introduzione della telefonia mobile nelle diverse popolazioni in studio (184).

Diverse analisi nazionali confermano questa osservazione su periodi più estesi e in riferimento a specifiche neoplasie del SNC.

L'incidenza del glioma è rimasta essenzialmente stabile negli ultimi 20-30 anni nel Regno Unito (185), in Svezia (186), nell'insieme dei Paesi nord-europei (187), negli Stati Uniti (188), in Nuova Zelanda (189) e in Australia (190, 191).

L'incidenza di tumori cerebrali in età pediatrica non è aumentata negli ultimi 10-15 anni in nel Regno Unito (185), in Svezia (192) o negli Stati Uniti (193, 194).

Anche in Italia, nelle classi d'età inferiori a 75 anni, l'incidenza dei tumori maligni cerebrali e del sistema nervoso centrale (C70-72) risulta stabile sul periodo 1998-2010, sia nei maschi, sia nelle femmine (Figura 23).

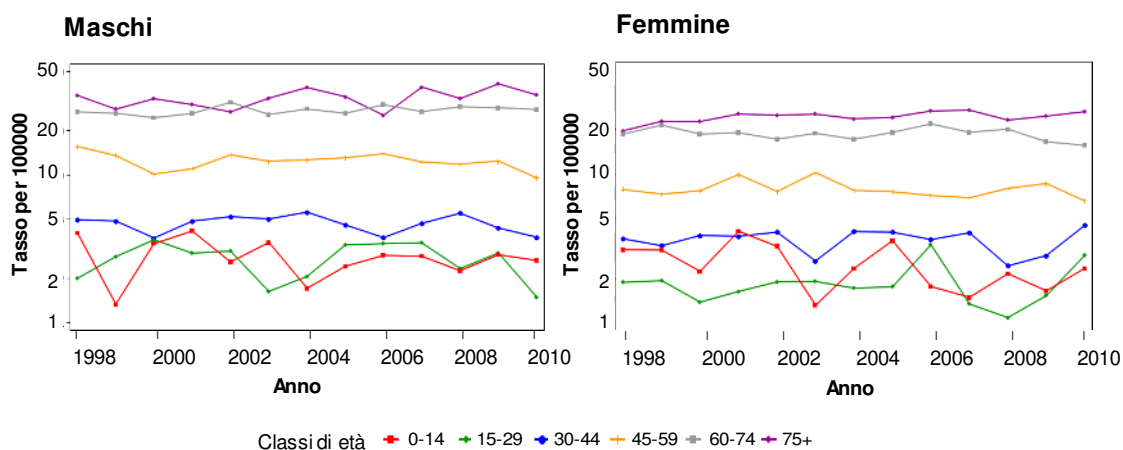


Figura 23. Incidenza dei tumori cerebrali maligni in Italia, 1998-2010 (pool 8 registri - IARC CI5Plus)

Aumenti nei tassi di meningioma sono stati osservati tra le donne, ma l'incremento è iniziato prima dell'introduzione dei telefoni cellulari ed è attribuibile alla combinazione di migliorata capacità diagnostica e più completa registrazione (195, 196). L'incidenza di meningioma in Svevia sul trentennio 1982-2012 è rimasta stabile (186).

In un'analisi dell'incidenza del neuroma acustico nei Paesi nordici sul periodo 1987-2007 si osservavano notevoli differenze nei trend nazionali e, nell'insieme, un incremento probabilmente dovuto al miglioramento della diagnosi e dell'individuazione (197). I tassi d'incidenza del neuroma acustico non hanno subito variazioni nel Regno Unito nel decennio 1998-2008 (104), né negli Stati Uniti tra il 2004 e il 2010 (198).

L'incidenza di tumori maligni della parotide è rimasta stabile nei Paesi nord-europei tra il 1970 e il 2009 (199).

Quattro degli studi precedentemente citati sono di particolare interesse perché, oltre ad analizzare il trend temporale dei gliomi, calcolano il numero (o i tassi) dei tumori attesi qualora i risultati di alcuni studi caso-controllo fossero veri, verificando quindi la compatibilità di queste stime con i dati reali (187, 188, 190, 191).

Nello studio dell'incidenza di tumori cerebrali maligni tra i residenti di cinque Paesi nord-Europei, di età compresa tra 20-79 anni alla diagnosi nel periodo 1979-2008, sono stati calcolati i tassi attesi assumendo incrementi del rischio relativo (RR) tra 1,2 e 2 per gli utilizzatori di cellulare a distanza di 5, 10 o 15 anni dall'inizio dell'esposizione (187). Dalle simulazioni emerge che incrementi di rischio del 100% per un periodo di induzione di 15 anni, del 50% fino a 10 anni e del 20% fino a 5 anni, sono incompatibili con i dati reali. Per i forti utilizzatori, i dati permettono di escludere un RR pari a 2 fino a 5 anni di latenza (187).

Risultati analoghi sono stati ottenuti nello studio del *National Cancer Institute* americano confrontando i tassi d'incidenza del glioma registrati negli Stati Uniti in soggetti di età uguale o superiore a 18 anni sul periodo 1992-2008; le predizioni basate sugli studi di Hardell *et al.* risultavano decisamente incompatibili con i trend d'incidenza reali (stabili sul periodo considerato), mentre l'andamento reale non permetteva di escludere il modesto incremento di rischio tra i forti utilizzatori nello studio Interphone (188).

Nel primo dei due studi di simulazione effettuati in Australia (190), l'andamento dell'incidenza dei tumori maligni nel trentennio 1982-2012 è stato confrontato con il trend atteso assumendo, per latenze ≥ 10 anni, un RR di 1,5 per l'uso regolare e un RR di 2,5 per l'uso intenso

(>896 h) rispetto ai non utilizzatori. Se l'uno o l'altro di questi scenari fosse realistico, l'incidenza sarebbe aumentata molto (~30% per un RR di 1,5 e 10 anni di latenza) nelle classi d'età in cui l'uso del cellulare si è diffuso più precocemente, mentre i dati reali mostrano tassi stabili in questi gruppi d'età; un trend in aumento si osserva solo tra le persone di età superiore a 70 anni ed essendo iniziato nel 1982, prima dell'introduzione dei telefoni cellulari, è verosimilmente dovuto ai miglioramenti diagnostici.

Alcuni studi hanno suggerito incrementi dei tassi d'incidenza di particolari tipi di tumore cerebrale. Ad esempio, due studi di trend temporale effettuati nel Regno Unito hanno evidenziato per i tumori cerebrali maligni localizzati nel lobo temporale una velocità d'incremento superiore all'attesa nel periodo 1985-2014 (200, 201) e per il glioblastoma tassi d'incidenza in crescita tra la seconda metà degli anni 2000 e il 2015 (202).

Tuttavia, nel quadro di una sostanziale stabilità temporale dell'incidenza di tumori maligni cerebrali nel Regno Unito (185), si può immaginare che i trend in aumento di particolari tipi morfologici o localizzazioni anatomiche siano compensati da riduzioni nell'incidenza di diagnosi complementari, quali i tumori cerebrali maligni a localizzazione ignota (*International Classification of Disease for Oncology 3rd revision*, ICD-O-3 = C71.9) o classificati come "glioma maligno, non altrimenti specificato" (ICD-O-3 = 9380). Analogamente, l'ipotesi che l'incremento della mortalità per tumori del sistema nervoso centrale di tipo non specificato (ICD-10 = D43) osservato in Svezia nel 1998-2015 sia attribuibile all'aumento dell'esposizione a RF da uso del telefono cellulare (203, 204), sembra poco plausibile tenuto conto dell'andamento piatto dei tassi di mortalità in Svezia per l'insieme dei tumori cerebrali, inclusi i tumori maligni (ICD-10 = C71 + D43) (205).

Per approfondire la questione, in Australia è stato effettuato un secondo studio di trend temporale e di simulazione, basato sui tassi di tumore cerebrale nelle fasce d'età tra 20 e 59 anni nel 1982-2013 (191). Questa indagine ha documentato: un andamento stabile dell'incidenza dell'insieme dei tumori cerebrali sull'intero periodo; un incremento dell'incidenza dei gliomi a più elevata malignità (grado III-IV) nel periodo 1982-2002 (caratterizzato dalla diffusione di TAC e RM) compensato da una riduzione nell'incidenza dei gliomi di grado I-II; un incremento dell'incidenza di glioblastoma nel periodo 1993-2002 (caratterizzato dal perfezionamento delle tecniche diagnostiche con RM) compensato da un decremento della categoria "altri gliomi"; trend in aumento dell'incidenza dei tumori localizzati nei lobi frontali e (meno netto) nei lobi temporali, accompagnati da un andamento in forte diminuzione dei tumori a localizzazione ignota sull'intero periodo in studio (1982-2013); nessun incremento dei tassi d'incidenza dei diversi tipi istologici o dei gliomi classificati per grado di malignità durante il periodo 2003-2013, corrispondente alla sostanziale diffusione dell'uso del cellulare tra la popolazione australiana (191). Per quanto riguarda i trend predetti assumendo un'associazione causale tra uso del telefono cellulare e rischio di tumore cerebrale (con RR crescenti da 1,5 a 3 e latenze variabili tra 1 e 20 anni, applicati alle frequenze stimate di utilizzatori regolari e di forti utilizzatori), i dati reali non risultavano compatibili con incrementi di rischio anche solo del 50% per latenze fino 15 anni, mentre per una latenza di 20 anni il modello di predizione non mostrava incrementi di rischio (191).

Infine, un recente studio dell'incidenza di tumori cerebrali in Inghilterra nel 2006-2014, basato su modelli bayesiani di serie temporali, non ha evidenziato alcun effetto dell'uso del telefono cellulare sui tassi di meningioma e neuroma acustico, mentre gli incrementi superiori alle predizioni nell'incidenza di glioblastomi nei lobi temporali e frontali risultavano limitati alle classi d'età più anziane e pertanto difficilmente imputabili all'uso dei telefoni mobili (206).

Sorgenti ambientali di radiofrequenze e tumori infantili

Residenza in prossimità di antenne radio-televisive

L'incidenza di tumori in aree circostanti antenne radio-televisive è stata esaminata in diversi studi di correlazione geografica pubblicati tra il 1992 e il 2004 (Tabella 10).

Tabella 10. Studi ecologici su incidenza o mortalità per leucemia in aree con antenne radio-TV

Luogo e periodo (Rif)	Confronto	Popolazione	Casi	RR (IC95%)
San Francisco, USA 1973-88 (207)	Analisi distribuzione spaziale	Bambini	52	Pattern casuale
Hawaii, USA 1979-90 (208)	<2,6 miglia da antenna vs aree più lontane	Bambini	12	2,0 (0,06-8,3)
Sydney, AUS 1972-90 (209)	3 distretti vicini antenna vs 6 distretti più lontani	Tutte le età Bambini	337 33	1,24 (1,09-1,40) 1,58 (1,07-2,34)
Sutton Coldfield, UK 1974-86 (210)	<2 km da antenna vs 2-10 km	Adulti	23	1,83 (1,22-2,74)
UK 1974-86 (211)	<2 km da 20 antenne vs 2-10 km	Tutte le età	79	0,97 (0,78-1,21)
Sydney, AUS 1972-90 (212)	Analisi per distanza (distretti vicini antenna vs lontani)	Bambini	216	1,38 (0,99-1,91)
	Analisi per intensità di campo calcolato ($\mu\text{W}/\text{cm}^2$)		199	0,90 (0,56-1,44)
Sutton Coldfield, UK 1987-94 (213)	<2 km da antenna vs 2-10 km	Tutte le età Bambini	20 1	1,32 (0,81-2,05) 1,13 (0,03-6,27)
Santa Maria di Galeria 1987- 99 (214)	<6 km da impianto vs 6-10 km	Adulti Bambini	23 8	1,2 (0,8-1,8) 2,2 (1,0-4,1)
Corea del Sud 1994-95 (215)	10 aree <2 km da antenne vs 3 aree "non esposte"	Tutte le età Bambini	55 11	1,70 (0,84-3,45) 2,29 (1,05-5,98)

Rif.: Riferimento bibliografico; RR: rischio relativo; IC: intervallo di confidenza.

Alcune di queste indagini osservavano un incremento dei tassi di leucemia infantile in prossimità dei trasmettitori (208-210, 215), inclusi i dintorni degli impianti della Radio Vaticana a Roma (214). Altre non avevano confermato le segnalazioni di cluster (207, 211-213). La natura ecologica di questi studi precludeva l'interpretazione causale delle associazioni osservate (216).

Gli studi caso-controllo e di coorte pubblicati a partire dalla seconda metà del 2000 hanno permesso di approfondire questa tematica (Tabella 11).

Un primo studio caso-controllo è stato condotto nella Corea del Sud e ha incluso 1928 casi di leucemia infantile e 956 casi di tumore cerebrale diagnosticati nel 1993-1999, insieme a 3082 bambini di controllo (217, 218). Si segnala che la lettura dell'articolo originale va integrata con una rilevante rettifica pubblicata in risposta ad una lettera all'editore (218). L'esposizione a RF da 31 trasmettitori radio in modulazione di ampiezza (AM), con potenza di emissione tra 20 e 1500 kW, è stata calcolata mediante un modello di predizione e sono state anche effettuate analisi basate solo sulla distanza tra le abitazioni dei bambini e l'antenna più vicina.

Tabella 11. Studi analitici su tumori infantili ed esposizione residenziale da antenne radio-televisive

Luogo Periodo (Rif.)	Disegno e dimensioni	Contrasto	Tumore	Casi	RR (IC95%)
Corea del Sud 1993-99 (217-218)	Caso-Controllo 1928 leucemie 956 tumori cerebrali 3082 controlli	≥ 917 mV/m (vs <518)	Leucemia	494	0,83 (0,63-1,08)
			Cerebrali	254	0,77 (0,54-1,10)
Germania 1984-2003 (219-220)	Caso-Controllo 1959 leucemie 5848 controlli	701-774 mV/m (vs 4-503)	Leucemia	86	0,86 (0,67-1,11)
Svizzera 1985-2008 (221)	Coorte residenti al 2000 (≤ 15 anni) Analisi "Time-to-event" 997 tumori	> 200 mV/m (vs <50)	Tumori totali	40	1,03 (0,74-1,43)
			Leucemia	7	0,55 (0,26-1,19)
			Cerebrali	15	1,68 (0,98-2,91)
	Coorte residenti 1985-2008 (≤ 15 anni) Analisi "Densità incidenza" 4246 tumori	> 200 mV/m (vs <50)	Tumori totali	144	0,90 (0,76-1,06)
			Leucemia	39	0,76 (0,55-1,05)
			Cerebrali	33	1,03 (0,73-1,46)

Rif.: Riferimento bibliografico; **RR**: rischio relativo; **IC**: intervallo di confidenza.

Nelle analisi basate sulla distanza si osservava un eccesso di leucemie tra i residenti entro 2 km dai trasmettitori (OR 2,15; IC95% 1,00-4,67), ma nessuna relazione tra leucemia e intensità del campo a RF, con un OR per il quartile di esposizione più elevato ($\geq 916,96$ mV/m) rispetto alla categoria di riferimento (<518,41 mV/m) pari a 0,83 (IC95% 0,63-1,08). Il rischio di tumori cerebrali non differiva tra esposti e non esposti.

Un secondo studio caso-controllo è stato realizzato in Germania, sui bambini residenti nel 1984-2003 in comuni interessati dalla presenza di 24 impianti radiotelevisivi (16 antenne AM e 8 antenne FM) con potenza effettiva di irraggiamento > 200 kW (219). L'esposizione dei 1959 bambini con leucemia e dei 5848 bambini di controllo è stata stimata mediante un modello di predizione, la cui accuratezza è stata valutata in uno studio collaterale con misure sul campo (220). Ai fini delle analisi principali, i bambini in studio sono stati classificati in categorie crescenti di esposizione sulla base del livello mediano del segnale a RF (specifico per tipo di impianto) predetto all'indirizzo di residenza un anno prima della diagnosi (o della data di riferimento per i controlli). Nel confronto tra le abitazioni con livelli di RF superiori al 95° percentile della distribuzione (0,7-7,7 V/m) e la categoria di riferimento (0,004-0,503 V/m) veniva osservato un OR pari a 0,86 (IC95% 0,67-1,11). Non si osservava alcun incremento del rischio di leucemia infantile neppure nelle analisi ristrette alla prima decade del periodo in studio, che rappresentava l'arco temporale in cui poteva essere esclusa una diluizione dell'associazione eventualmente causata dalla presenza di antenne di telefonia mobile. Le analisi basate sulla distanza mostravano risultati analoghi: l'OR per i bambini residenti in un raggio di 2 km dalle antenne radio-TV, confrontati con i residenti a distanza di 10-15 km, era 1,04 (IC95% 0,65-1,67).

In Svizzera è stato effettuato uno studio di coorte sul rischio di tumori infantili (0-15 anni) in relazione all'esposizione a RF da ripetitori radio-TV, con intensità di campo stimata da modello di predizione (221). Sono stati effettuati due tipi di analisi: con un primo modello statistico (*Cox proportional hazard regression*) è stata analizzata l'incidenza di tumori tra i residenti di età inferiore a 16 anni al censimento del 2000, con follow-up al 2008; il secondo

approccio consisteva in un'analisi della densità di incidenza, basata sul rapporto tra i casi registrati dal Registro Tumori Infantili nazionale nel periodo 1985-2008 e gli anni-persona a rischio tra due censimenti successivi (1990 e 2000). Nel primo tipo di analisi non è stata osservata nessuna associazione tra esposizione e tumori totali (*Hazard Ratio*, HR, per 0,1 V/m di incremento nel livello di esposizione = 1,02; IC95% 0,96-1,08), mentre nelle analisi per neoplasie specifiche si osservano lievi incrementi del rischio di tumori cerebrali e lievi deficit del rischio di leucemia. Nell'analisi della densità di incidenza, basata su numeri più grandi (3591 casi totali, 144 nella categoria superiore di esposizione), i rapporti dei tassi d'incidenza (RR) tra gli esposti a >0,2 V/m e nella categoria di riferimento (<0,05 V/m) erano 0,90 (IC95% 0,76-1,06) per tutti i tumori, 0,76 (IC95% 0,55-1,05) per la leucemia e 1,03 (0,73-1,43) per i tumori cerebrali. Nelle analisi stratificate sul periodo (1985-1995 e 1996-2008, con il primo periodo meno affetto da "contaminazione" da parte delle emissioni da stazioni radio base), i RR sui due periodi erano per la leucemia 1,13 (IC95% 0,74-1,71) e 0,52 (IC95% 0,32-0,85), e per i tumori cerebrali 1,60 (IC95% 0,98-2,61) e 0,75 (IC95% 0,45-1,23). Considerata l'assenza di associazioni nelle analisi più robuste per dimensioni, gli autori concludono che gli incrementi e i deficit di rischio osservati nel primo tipo di analisi possano essere considerati effetti casuali da piccoli numeri.

Residenza in prossimità di antenne radio base

In uno studio caso-controllo sui tumori infantili in relazione all'esposizione residenziale da stazioni radio base sono stati inclusi tutti i 1397 bambini tra 0-4 anni di età residenti nel Regno Unito ai quali era stato diagnosticato un tumore nel 1999-2001 e 5588 bambini di controllo appaiati per sesso e data di nascita (222).

L'esposizione è stata stimata in base alle coordinate dell'abitazione alla nascita (disponibili per il 93% dei casi e il 90% dei controlli) e alle caratteristiche tecniche di tutte le stazioni radio base presenti sul territorio fornite dai quattro operatori di rete nazionali.

Sono state effettuate sia analisi basate sulla distanza dalla stazione di base, sia analisi per livelli di RF predetti da modello ed espressi come massima potenza di emissione oppure in termini di densità di potenza. In nessuna di queste analisi sono stati evidenziati incrementi del rischio di tumori del sistema nervoso centrale tra i soggetti classificati nelle categorie più elevata di esposizione in rapporto al gruppo di confronto (OR variabili tra 0,76 e 0,95, con limiti di confidenza superiori 1,12-1,38).

Analogamente, non è stato evidenziato alcun incremento del rischio di leucemia o linfoma (527 casi; OR 1,03-1,08 con limiti di confidenza superiori 1,34-1,42) associato all'esposizione. Le analisi basate su metriche di esposizione continue (non suddivise in categorie) non rivelavano alcun trend nella relazione esposizione-risposta.

In un altro grande studio caso-controllo sui tumori infantili effettuato a Taiwan (223), l'esposizione dei bambini a RF da stazioni radio base è stata stimata come densità di potenza media annuale nella città di residenza durante i cinque anni precedenti alla diagnosi. In questa indagine è stato osservato un modesto incremento del rischio di tutti tumori (OR 1,13; IC95% 1,01-1,28) tra i bambini con esposizione superiore alla mediana (>168 watt-anno/km²), ma non sono state rilevate associazioni tra esposizione e leucemia (OR 1,23; IC95% 0,99-1,52) o tumori cerebrali (OR 1,14; IC95% 0,83-1,55), separatamente considerati. Questo studio è poco informativo a causa del metodo molto approssimativo di stima dell'esposizione.

Quadro d'insieme sugli studi epidemiologici

I telefoni cellulari rappresentano la sorgente più rilevante di esposizione a RF per la popolazione generale, in particolare per le aree della testa a stretto contatto con il dispositivo durante le chiamate vocali senza uso di auricolari o viva-voce.

Il rischio di tumori intracranici in relazione a questa esposizione è stato valutato in numerosi studi caso-controllo e in due studi di coorte pubblicati tra il 1999 e il 2017.

Nei 30 anni trascorsi dall'introduzione dei telefoni mobili, la prevalenza di utilizzatori si è estesa alla totalità della popolazione, il tempo medio giornaliero d'uso è progressivamente aumentato, mentre l'intensità media di esposizione dell'utente durante le chiamate vocali è diminuita grazie all'evoluzione nelle tecnologie.

Questo andamento complica l'interpretazione delle differenze nei risultati delle analisi per esposizione cumulativa (in termini di ore totali d'uso) tra i diversi studi caso-controllo. Inoltre, dato che gli studi prospettici ad oggi pubblicati non dispongono di informazioni dettagliate sull'uso del telefono cellulare, è impossibile utilizzare il confronto tra studi di coorte e caso-controllo per valutare se e quanto i risultati di queste analisi siano influenzate da *recall bias*.

Pertanto, a fini di valutazione del rischio di tumori intracranici associato all'uso del telefono cellulare, le analisi per tempo trascorso dalla prima esposizione possono essere considerate più informative di quelle per ore totali d'uso.

La meta-analisi degli studi pubblicati al 2017 non rileva, nell'insieme, incrementi d'incidenza di queste neoplasie in relazione all'uso prolungato (≥ 10 anni).

Le analisi di sensibilità indicano che le meta-stime ottenute sono robuste e suggeriscono che gli incrementi del rischio di tumori cerebrali in relazione all'uso protratto del cellulare riportati in altre meta-analisi recenti (224-226) siano attribuibili a identificazione incompleta degli studi rilevanti e *bias* di aggregazione delle indagini.

I risultati relativi al glioma e al neuroma acustico sono eterogenei e alcuni studi caso-controllo riportano notevoli incrementi di rischio in relazione all'uso intenso e prolungato. Queste osservazioni, tuttavia, non sono coerenti con l'andamento temporale dei tassi d'incidenza dei tumori cerebrali e potrebbero essere dovute a *recall bias* e ad altre distorsioni.

Le indagini sui trend temporali, in questa particolare area di ricerca, sono considerate molto informative in considerazione del rapido e notevole aumento della prevalenza di esposizione, della disponibilità di dati praticamente completi sull'incidenza dei tumori in molti Paesi e del numero limitato di fattori di confondimento.

Tuttavia rimangono alcune incertezze riguardo a periodi di latenza superiori ai 15 anni, ai tipi più rari di tumore cerebrale e agli effetti dell'inizio dell'uso del cellulare durante l'infanzia.

Per quanto riguarda gli studi epidemiologici sui tumori tra i residenti in prossimità di sorgenti ambientali, l'ipotesi di un'associazione tra esposizione ai campi RF generati da antenne radio-televisive ad alta potenza e incidenza di leucemia infantile, suggerita da alcune analisi di correlazione geografica, non appare confermata dalle indagini epidemiologiche che, con disegni adeguati alla valutazione dei rischi, hanno analizzato il rischio di questa neoplasia e di altri tumori in età pediatrica in relazione all'esposizione individuale predetta in base a modelli geospaziali di propagazione.

Le evidenze epidemiologiche sul rischio di tumori pediatrici in relazione all'esposizione a RF da antenne per la telefonia mobile (SRB) sono limitate. Tuttavia, in considerazione del modesto contributo di queste sorgenti all'esposizione media quotidiana a RF di bambini e adolescenti (227), la WHO suggerisce che ulteriori indagini epidemiologiche sul rischio di tumori da esposizione a RF nella popolazione infantile dovrebbero concentrarsi in via prioritaria sull'esposizione cumulativa da varie sorgenti e sui dispositivi utilizzati a stretto contatto (58).

EVIDENZE SPERIMENTALI DI CANCEROGENICITÀ

Gli studi sperimentali vengono effettuati su animali da laboratorio (studi *in vivo*) o su sistemi biologici isolati (studi *in vitro*).

Gli studi *in vivo* sono in grado di rivelare effetti collaterali di farmaci o effetti nocivi di agenti fisici e chimici a carico di diversi organi e sistemi e rappresentano la metodologia più idonea per una valutazione preclinica o tossicologica sufficientemente accurata.

Gli *endpoint* analizzati negli studi di cancerogenesi su animali consistono nella crescita (o ritardo di crescita), nella sopravvivenza, nell'incidenza di tumori totali (benigni e maligni) e nella frequenza di specifiche neoplasie accertate mediante analisi istopatologiche.

Un ulteriore vantaggio dei modelli animali consiste nella possibilità di condurre studi trans-generazionali, monitorando attività comportamentali e misurando bio-indicatori ed effetti dipendenti dall'età.

I topi e i ratti di solito utilizzati per gli studi di cancerogenicità (anche da esposizione a campi a RF) hanno omologie genomiche con l'uomo tra il 70 e il 90%. Questi roditori da laboratorio, inoltre, si riproducono rapidamente, hanno una vita media breve e attraverso selezioni genetiche si possono ottenere ceppi con particolari genomi che presentano grandi vantaggi investigativi.

Gli studi sperimentali *in vivo* devono essere progettati tenendo conto della necessaria numerosità statistica, così come della variabilità interindividuale e di fattori di confondimento come lo stress. Bisogna anche tener conto dello spazio minimo per animale eticamente accettabile (228), poiché in alcuni casi gli animali sono tenuti in condizioni di semi-immobilità.

Gli studi *in vitro* vengono effettuati su sistemi biologici isolati, quali colture cellulari, componenti sub-cellulari o molecole purificate. Rispetto agli studi *in vivo* consentono un'analisi più dettagliata dei parametri in esame, sono più rapidi e relativamente meno dispendiosi. Inoltre, presentano minori limitazioni riguardo alle condizioni di esposizione da saggiare e permettono di eseguire sperimentazioni mirate alla comprensione dei meccanismi di interazione (*hypothesis-driven studies*). D'altra parte, i risultati di tali studi non sono semplici da interpretare e non sono direttamente correlabili alla valutazione del rischio, poiché i sistemi isolati mancano dei meccanismi omeostatici dell'organismo *in toto*.

I processi di cancerogenesi possono seguire due vie: la via genotossica (che implica un danno diretto alla molecola di DNA), e la via non-genotossica (attraverso danni indiretti al DNA). Gli *endpoint* più studiati sono gli effetti genotossici (rottura del DNA, formazione di micronuclei, mutazioni) e le alterazioni di parametri cellulari quali il ciclo cellulare, l'espressione genica, l'espressione proteica, lo stato ossido-riduttivo cellulare (stress ossidativo), la regolazione dell'apoptosi e l'induzione di mortalità cellulare.

Gli studi sperimentali *in vivo* e *in vitro* si prestano inoltre a valutare l'effetto di esposizioni combinate a RF e ad altri agenti chimici o fisici (co-esposizioni). Tali studi, sebbene meno numerosi, sono di grande interesse sia perché mimano le condizioni reali di esposizione delle persone (di solito esposte contemporaneamente a più di un agente), sia perché forniscono informazioni utili alla valutazione di eventuali meccanismi non-termici d'interazione tra campi elettromagnetici e biosistemi.

Sebbene sia disponibile in letteratura una grande quantità di studi sperimentali sugli effetti dei campi elettromagnetici, i risultati ottenuti non sempre sono attendibili e quindi utilizzabili per la valutazione del rischio associato a tali esposizioni. Ciò si deve alle differenze in termini di qualità degli studi eseguiti.

Il problema della qualità della sperimentazione era già stato sollevato nella prima agenda di ricerca stilata nel quadro dell'*International EMF Project* della WHO (229) e da allora è stato

oggetto di discussione e attività congiunte dei ricercatori impegnati nella valutazione degli effetti biologici e sanitari dei campi elettromagnetici nell'intero spettro di frequenze da 0 a 300 GHz.

In particolare, è stata sottolineata l'inderogabile necessità che la progettazione e la realizzazione dei sistemi espositivi rispondano ai requisiti indispensabili a garantire l'attendibilità e la riproducibilità dei risultati.

La caratterizzazione del set-up sperimentale, del sistema espositivo e la dosimetria richiedono particolare attenzione, sia per gli studi *in vivo* sia per quelli *in vitro* (230).

Per simulare l'esposizione a segnali a RF esistono diversi tipi di sistemi espositivi, ciascuno dei quali presenta vantaggi e svantaggi. Alcuni sistemi, come le camere riverberanti (231-233), permettono il libero movimento degli animali ma non consentono un'accurata dosimetria prima dell'esperimento e durante il suo svolgimento. Infatti la simulazione numerica (unica possibile a priori in questo caso) non permette di valutare realisticamente tutte le possibili configurazioni tenendo conto delle posizioni, dell'età e del volume di crescita. Ci sono invece sistemi espositivi in cui gli animali vengono costretti in speciali gabbiette, quali le guide d'onda radiali (234-236), le celle TEM, o le antenne a *loop*, per esposizioni a corpo intero e/o localizzate (237-241), che permettono un'accurata dosimetria, ma consentono solo esposizioni limitate a poche ore al giorno e sono quindi meno adatte alla stima degli effetti a lungo termine (242). Analoghe considerazioni valgono anche per gli studi *in vitro* (243, 244). In sintesi, la valutazione del SAR, il controllo della temperatura e il livello di potenza sono requisiti fondamentali per la buona qualità dell'intero esperimento.

I possibili effetti cancerogeni dei campi elettromagnetici a radiofrequenze sono stati esaminati in diverse centinaia di studi sperimentali su modelli animali e sistemi cellulari. La numerosità delle osservazioni preclude una disamina dettagliata di queste evidenze. D'altra parte, tutti gli studi sperimentali sull'argomento in oggetto, pubblicati sul periodo 1992-2017, verranno descritti e commentati nella revisione sistematica della WHO la cui pubblicazione è attesa entro la fine del 2019. Pertanto, la rassegna che segue è prevalentemente incentrata sulle indagini relative alle bande di frequenza utilizzate nella telefonia mobile e considerate nell'ultimo rapporto dello *Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks* (SCENIHR), il panel di esperti della Commissione Europea (75).

Studi di cancerogenicità *in vivo*

I primi studi sulla relazione tra RF utilizzate nella telefonia cellulare e insorgenza di neoplasie in animali da laboratorio risalgono all'ultimo decennio del secolo scorso e la prima revisione di queste evidenze è stata effettuata dalla WHO nel 1993 (245).

Da allora sono stati effettuati moltissimi studi su diversi modelli animali (ceppi selvatici e animali prone a specifici tumori) finalizzati a valutare l'eventuale cancerogenicità delle RF, come pure eventuali effetti di promozione dell'esposizione a RF in associazione con cancerogeni noti (co-cancerogenicità). I dati pubblicati sono stati analizzati da diversi gruppi di esperti e commissioni internazionali. Tra queste, è sicuramente importante la valutazione effettuata nel 2011 dal gruppo di lavoro della IARC (2, 3), che ha considerato limitata l'evidenza di cancerogenicità fornita dagli esperimenti su animali; tale classificazione era dovuta al fatto che, sebbene vi fossero alcuni studi positivi, i dubbi riguardo alla qualità di tali studi, soprattutto in termini di adeguatezza della dosimetria e del disegno sperimentale, limitavano la credibilità di queste osservazioni.

In linea generale, nonostante esistano molte similarità tra le neoplasie umane e quelle dei roditori da laboratorio, vi sono anche differenze tra specie nella risposta ad agenti fisici e chimici, che quindi possono essere cancerogeni per l'uomo e non per il topo e viceversa (246-248).

I test standardizzati di cancerogenicità prevedono l'esposizione di un grande numero di animali per tutta la vita o fino all'insorgenza di tumori spontanei; per aumentare il tasso di incidenza possono essere usati roditori che sviluppano più facilmente neoplasie con tassi d'incidenza noti.

Nella complessità e vastità della letteratura ad oggi disponibile, si ritiene utile proporre una panoramica generale degli studi di cancerogenicità *in vivo* ad oggi disponibili, inclusi quelli considerati dal più recente rapporto SCENIHR (67), e organizzare questa presentazione in due sezioni dedicate, rispettivamente, alle indagini con esposizione alle sole radiofrequenze e agli studi con co-esposizioni e/o agenti induttori.

Esposizioni alle sole radiofrequenze

Gli studi sperimentali *in vivo* finalizzati a valutare la cancerogenicità di un agente chimico o fisico prevedono il trattamento di lungo periodo (due anni per gli esperimenti standard) di un largo numero di animali (ratti o topi). Disegni di questo tipo, in cui gli animali vengono lasciati vivere fino alla comparsa di tumori o a morte naturale, sono stati adottati anche dagli studi di cancerogenicità delle RF effettuati negli anni '90. In particolare, la Comunità Europea finanziò un programma di ricerca che prevedeva due esperimenti con topi e ratti esposti (per 2 ore al giorno, per 2 anni) a diversi segnali RF per valori di SAR da 0,4 a 4 W/kg. In nessuno dei due studi sono stati osservati incrementi dell'incidenza di neoplasie tra gli esposti (neppure nei gruppi con SAR di 4,0 W/kg) e il numero di tumori rilevati risultava compreso nell'intervallo di valori delle serie storiche di controllo (249, 250).

Studi successivi hanno esaminato animali di diverse età, altre durate e modalità di esposizione e differenti valori di SAR (251-253).

I protocolli sperimentali e i risultati di queste indagini sono riportati nella Tabella 12. In generale non si osservano aumenti dell'incidenza di tumori, mentre sono state sporadicamente rilevate differenze nella sopravvivenza (251) o in alcuni parametri emato-chimici (252).

Alcuni effetti sono stati osservati in due studi recenti non ancora valutati da panel internazionali, uno dei quali pubblicato (259) e l'altro disponibile al momento come rapporto tecnico del *National Toxicology Program* (NTP) (260, 261).

Nel primo studio (259), ratti da laboratorio Sprague-Dawley (SD) maschi e femmine sono stati esposti continuativamente per 19 ore al giorno, dal periodo gestazionale fino alla morte naturale della progenie, a segnali GSM-modulati (1835 MHz) per valori di SAR a corpo intero (derivati in base ai valori del livello di campo elettrico) pari a 0,001, 0,03 o 0,1 W/kg, in combinazione con una singola esposizione acuta a 0,1 Gy di radiazione gamma all'età di 6 settimane. Gli autori riportano un aumento dell'incidenza di schwannoma cardiaco nei ratti maschi esposti al valore più alto di SAR (0,1 W/kg). L'esposizione a RF risultava inoltre associata ad incrementi significativi dei tumori della ghiandola mammaria in entrambi i sessi e di linfomi e leucemie nei maschi. Venivano infine segnalati aumenti, non statisticamente significativi, dell'incidenza di iperplasia delle cellule cardiache di Schwann sia nei maschi che nelle femmine, come pure dei tumori della glia solo nelle femmine.

Lo studio dell'NTP è costituito da due esperimenti in parallelo. Nel primo esperimento, ratti SD maschi e femmine sono stati esposti a segnali RF a 900 MHz, con modulazioni GSM o CDMA, per valori di SAR a corpo intero di 1,5, 3 o 6 W/kg (260). Nel secondo esperimento, topi B6C3F1/N sono stati esposti a segnali RF a 1900 MHz (GSM o CDMA) a livelli di SAR a corpo intero pari a 2,5, 5 o 10 W/kg (261). In entrambi gli studi, la durata dell'esposizione era di 9 ore e 10 minuti al giorno (in sequenze di 10 minuti, con 10 minuti di pausa tra un'esposizione e la successiva). I ratti sono stati esposti a partire dal quinto giorno di gestazione fino a 107 settimane dopo la nascita.

Tabella 12. Studi di cancerogenicità *in vivo* in relazione all'esposizione alle sole radiofrequenze

Studio (Rif.)	Tipo cellulare	Esposizione	Risultati
Utteridge <i>et al.</i> 2002 (254)	Topi C57BL/6Ntac	898 MHz, GSM; 1 h/d, 5 d/settimana, 104 settimane; SAR corpo intero: 0,25, 1,0, 2,0 e 4,0 W/kg; Contenuti	Nessun effetto
La Regina <i>et al.</i> 2003 (255)	Ratti Fischer 344	835 MHz, FDMA - 847 MHz, CDMA; 4 h/d, 5 d/settimana, 2 anni; SAR (cervello): 1,3±0,5 W/kg; Contenuti	Nessun effetto
Anderson <i>et al.</i> 2004 (256)	Ratti Fischer 344	Esposizione durante gravidanza, 1,6 GHz, Iridium; 2 h/d, 7 d/settimana (perinatale); 2 h/d, 5 d/settimana, 2 anni (postnatale); SAR (cervello): 0,16 W/kg (perinatale); 0,16 e 1,6 W/kg (postnatale) Liberi	Nessun effetto
Saran <i>et al.</i> 2007 (257)	Topi Patched1 (Pct1)	GSM 900 MHz; 2 x 30 min/giorno per 5 d, dal giorno postnatale 2 a 6; SAR: 0,4 W/kg; Contenuti	Effetti su alcuni parametri ematologici (emoglobina, fosfatasi alcalina nei maschi; bilirubina totale e lattico deidrogenasi nelle femmine)
Smith <i>et al.</i> 2007 (249)	Ratti Wistar	900 MHz, GSM 1800 MHz, DCS; 2 h/d, 5 d/settimana, 104 settimane SAR (corpo intero): 0,44, 1,33 e 4,0 W/kg; Contenuti	Nessun effetto
Tillmann <i>et al.</i> 2007 (250)	Topi B6C3F1	902 MHz, GSM 1747 MHz, DCS; 2 h/d, 5 d/settimana, 24 mesi; SAR (corpo intero): 0,4, 1,3, 4,0 W/kg; Contenuti	Diminuzione dei tumori negli esposti al DCS
Bartsch <i>et al.</i> 2010 (251)	Ratti SD femmina	Esposizione a 24 o 36 mesi; 900 MHz GSM; SAR (corpo intero) da 0,08 W/kg (giovani) a 0,038 W/kg (adulti); Liberi	Diminuzione dei tumori mammari e aumento dei pituitari nel gruppo 36 mesi
Paulraj & Behari 2011 (258)	Topi albin Swiss	112 MHz, 16 Hz AM; 2,54 GHz; 2 h/d, 3 d/settimana, 16 settimane; 112 MHz: 1 mW/cm ² (10 W/m ²); SAR (corpo intero): 0,75 W/kg; 2,54 GHz: 0,34 mW/cm ² (3,4 W/m ²); SAR (corpo intero): 0,1 W/kg; Liberi	Nessun effetto
Jin <i>et al.</i> 2011 (252)	Ratti SD maschi e femmine	Combinata CDMA (849 MHz)/WCDMA (1,95 GHz); SAR: 2,0 / 2,0 W/kg per 45 min/d, 5 d/settimana, per un anno	Nessun effetto sull'incidenza dei tumori
Falcioni <i>et al.</i> 2018 (259)	Ratti SD	Esposizione dalla gravidanza per tutta la vita; 1800 MHz continua (corpo intero): 5, 25, 50 V/m (SAR non riportati)	Aumento schwannoma cardiaco e tumori gliali a 50 V/m

Rif.: riferimento bibliografico; **CDMA:** Code Division Multiple Access; **DCS:** Digital Communication Signal;
FDMA: Frequency Division Multiple Access; **GSM:** Global System for Mobile communication;
WCDMA: Wideband Code Division Multiple Access; **d:** giorno/i

L'esposizione dei topi è iniziata invece a 5-6 settimane di età ed è proseguita per 106 e 108 settimane per i maschi e le femmine, rispettivamente. I rapporti tecnici e i commenti dei revisori, presentati ad un pubblico di esperti nel maggio 2018, evidenziano un incremento dell'incidenza di schwannoma cardiaco maligno nei ratti maschi con esposizione più elevata sia a segnale GSM, sia a CDMA. Non vi erano invece evidenze di incremento di schwannoma cardiaco maligno nei ratti femmina o nei topi in alcuna condizione di esposizione.

L'incidenza di diversi tipi di tumori cerebrali e del sistema nervoso centrale è stata analizzata in numerose indagini sperimentali *in vivo*. Diversi studi, basati su sistemi espositivi e set-up sperimentali simili, non hanno rilevato differenze significative nello sviluppo di tumori tra topi esposti a valori medi di SAR di 1,5 W/kg rispetto ai controlli non esposti (255, 256, 262-264) e in tre di questi studi l'esposizione era iniziata in utero (256, 262, 263).

Anche l'incidenza di tumori mammari è stata ampiamente indagata in modelli animali che sviluppano spontaneamente questo tipo di neoplasie. Due studi pubblicati nel 1982 avevano descritto un aumento dell'incidenza di tumori mammari in relazione all'esposizione a RF (2450 MHz) con livelli di SAR a corpo intero di 2-3 e 6-8 W/kg (265, 266). Queste osservazioni non state però riprodotte in successivi esperimenti di replicazione (267, 268), né con esposizioni ad altri tipi di segnale a RF (impulsi corti a 435 MHz) in due altri esperimenti (269, 270).

Altri studi sperimentali *in vivo* sulla cancerogenicità delle RF hanno utilizzato modelli animali suscettibili a sviluppare determinati tumori o a svilupparli più precocemente di quanto avviene in roditori della medesima linea. Sono inclusi in questa tipologia di roditori, sia animali geneticamente manipolati (transgenici), sia specie che per corredo genetico hanno un'alta incidenza tumorale. I dettagli di questi studi sono riportati nella Tabella 13.

Nel 1997 è stato pubblicato uno studio che riportava un incremento dell'incidenza di linfoma in topi transgenici Pim1 esposti due volte al giorno (30 minuti in ciascuna sessione) per 24 mesi a segnali GSM 900 MHz con valori di SAR a corpo intero variabili tra 0,13 e 1,4 W/kg (271). Questo risultato non è però stato confermato in due repliche effettuate da laboratori distinti e a intensità di esposizione fino a 4,0 W/kg (254, 272).

Un modello di topo (AKR/J) caratterizzato da un'elevata incidenza di linfoma nelle femmine è stato impiegato in due diversi esperimenti condotti da uno stesso team con esposizioni a segnali GSM o UMTS con SAR di 0,4 W/kg (235, 273) senza rilevare associazioni esposizione-risposta e l'assenza di effetti è stata confermata in studio analogo condotto da altri ricercatori (253).

In uno studio basato su un modello di topo (Ptc1+/-) che sviluppa tumori del cervello e della pelle ed è particolarmente sensibile a insulti fisici nei primi giorni di vita, tra i neonati esposti a segnale GSM 900 MHz con SAR di 0,4 W/kg non sono stati osservati incrementi di incidenza di tumori ad esclusione di eccessi non statisticamente significativi di rabdomiosarcoma e medulloblastoma (257).

Infine, sono anche stati utilizzati modelli sperimentali che prevedono l'impianto di cellule tumorali in animali sani, successivamente esposti a RF e monitorati riguardo allo sviluppo di noduli o foci (a seconda dell'area di impianto), con risultati negativi o di difficile interpretazione per insufficiente descrizione della metodologia usata (265, 274, 275). Anche lo studio più recente (258), che non rileva differenze significative tra gruppi esposti e non esposti, è stato eseguito con gruppi sperimentali piccoli e presenta debolezze nell'analisi statistica.

Tabella 13. Studi di cancerogenicità *in vivo* in relazione all'esposizione alle sole radiofrequenze su modelli animali suscettibili a sviluppare particolari tumori

Studio (Rif)	Tipo cellulare	Esposizione	Risultati
Szmigielski <i>et al.</i> 1982 (265)	Topi C3H/HeA (mammario)	2450 MHz; 2 h/d, 6 d/settimana, 10,5 mesi; SAR (corpo intero): 2-3 e 6-8 W/kg; Liberi	Sviluppo tumorale accelerato a 2-3 e 6 W/kg
Toler <i>et al.</i> 1997 (269)	Topi C3H/HeJ (mammario)	435 MHz, pulsato; SAR (corpo intero): 0,32 W/kg; Liberi	Nessun effetto
Frei <i>et al.</i> 1998 _a (267)	Topi C3H/HeJ (mammario)	2450 MHz; 20 h/d, 7 d/settimana, 18 mesi SAR (corpo intero): 0,3 W/kg; Liberi	Nessun effetto
Frei <i>et al.</i> 1998 _b (268)	Topi C3H/HeJ (mammario)	2450 MHz; 20 h/d, 7 d/settimana, 78 settimane; SAR (corpo intero): 1,0 W/kg; Liberi	Nessun effetto
Repacholi <i>et al.</i> 1997 (271)	Topi transgenici Eμ-Pim1 (linfoma)	900 MHz, GSM; 2x30 min/d, 24 mesi; SAR (corpo intero): 0,008-4,2 W/kg (individuali); 0,13-1,4 W/kg (in gabbia); Liberi	Aumento del rischio negli esposti
Jauchem <i>et al.</i> 2001 (270)	Topi C3H/HeJ (mammario)	UWB; 2 min/settimana, 12 settimane; 40 kV/m di picco; SAR (corpo intero): 0,0098 W/kg; Liberi	Nessun effetto
Utteridge <i>et al.</i> 2002 (254)	Topi transgenici Eμ-Pim1 (linfoma)	898 MHz, GSM; 1 h/d, 5 d/settimana 104 settimane; SAR (corpo intero): 0,25, 1,0, 2,0 e 4,0 W/kg; Contenuti	Diminuita incidenza di leucemia linfoblastica negli esposti 0,25 W/kg
Sommer <i>et al.</i> 2004 (235)	Topi AKJ/R (linfoma)	900 MHz, GSM; Continua, 46 settimane; SAR (corpo intero): 0,4 W/kg ±40%; Liberi	Nessun effetto
Oberto <i>et al.</i> 2007 (272)	Topi transgenici Eμ-Pim1 (linfoma)	900 MHz, GSM; 1 h/d, 7 d/settimana, 18 mesi; SAR (corpo intero): 0,5, 1,4 e 4,0 W/kg Contenuti	Diminuita sopravvivenza nei maschi senza dose-risposta; nelle femmine solo a 0,5 W/kg
Sommer <i>et al.</i> 2007 (273)	Topi AKJ/R (linfoma)	1966 MHz, UMTS; Continua, 43 settimane; SAR (corpo intero): 0,4 W/kg ±40%; Liberi	Nessun effetto
Lee <i>et al.</i> 2011 (253)	Topi AKJ/R (linfoma)	Combinata CDMA (849 MHz) e WCDMA (1,95 GHz); SAR (corpo intero): 2,0 + 2,0 W/kg (4 W/kg totale) per 45 min/d, 5 d/settimana, 42 settimane; Liberi	Unico effetto: aumento delle metastasi cerebrali negli esposti (il ceppo AKJ/R sviluppa linfoma spontaneamente)

Rif.: riferimento bibliografico; **CDMA**: Code Division Multiple Access; **CW**: Continuous Wave;
GSM: Global System for Mobile communication; **UMTS**: Universal Mobile Telecommunications System;
UWB: Ultra Wide Band; **d**: giorno/i

Co-esposizioni a radiofrequenze e ad altri agenti cancerogeni

Gli studi sperimentali di co-cancerogenicità in animali da laboratorio sono disegnati in base ai concetti di iniziazione e promozione. Questi tipi di studio generalmente comportano un'esposizione breve ad una sostanza iniziante (tipicamente un agente noto per la capacità di danneggiare il DNA), seguita da un'esposizione più lunga ad un agente di cui si vuole accertare la capacità di agire da promotore dello sviluppo tumorale. Tuttavia, in molti studi di co-carcinogenesi delle RF, gli animali sono stati esposti a RF prima del trattamento con un carcinogeno ben noto e caratterizzato. Maggiori dettagli sugli studi che hanno valutato l'effetto dell'esposizione combinata a RF e cancerogeni fisici o chimici sono riportati nella Tabella 14.

Alcune neoplasie (quali i tumori cerebrali, cutanei o mammari), causalmente associate all'esposizione ad agenti fisici o chimici attraverso meccanismi di azione noti e con modelli sperimentali consolidati, sono stati oggetto di vasta attività di ricerca.

In una serie di studi finlandesi sono stati valutati i possibili effetti dell'esposizione a RF GSM 900 MHz in termini di incidenza di linfoma in topi trattati con raggi X (276), di tumori della pelle indotti da radiazione UV (277) e di tumori multipli da esposizione al mutageno MX [3-chloro-4-dichloromethyl-5-hydroxy-2(5H)-furanone] (278), senza osservare alcun effetto di promozione dei campi a RF sulla mortalità, sulla sopravvivenza o sull'incidenza di tumori (totali o in particolari organi o tessuti), ad eccezione di una diminuzione dell'incidenza di feocromocitoma benigno. In particolare, nello studio sullo sviluppo di tumori dopo esposizione a UV effettuato su topi femmine ODC-transgeniche (K2) e nelle loro nidiate non-transgeniche, gli autori affermano che l'esposizione a segnali a RF a 849 o 902 MHz con due diverse modulazioni (GSM o DAMPS) non comporta un incremento dell'incidenza di tumori cutanei, sebbene ne anticipi lo sviluppo (277).

Altre indagini di co-esposizione a RF incentrate sui tumori della pelle sono basate sui modelli classici e ampiamente utilizzati di cancerogenesi chimica con due differenti iniziatori chimici: benzo(a)pirene (BAP) e 7,12-dimetilbenz(a)antracene (DMBA). Alcuni di questi studi, effettuati negli anni '80, hanno riportato un aumento dello sviluppo tumorale (265, 266), ma entrambi i lavori sono stati considerati lacunosi e affetti da numerose incertezze, soprattutto riguardo alla dosimetria e a possibili incrementi della temperatura corporea degli animali in esperimento. Esistono infatti evidenze a supporto di un'accelerazione della crescita tumorale dovuta all'aumento della temperatura (279, 280), anche se non tutte le neoplasie rispondono allo stesso modo ad aumenti moderati della temperatura (281).

In due studi francesi (282, 283) non sono state osservate differenze di sopravvivenza e di altri indicatori di trasformazione tumorale attribuibili alla co-esposizione a RF e benzo(a)pirene.

In altri due studi di co-esposizione a RF e DMBA, utilizzando un gruppo co-esposto a TPA (12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate) come controllo positivo, è stato osservato un potenziamento dell'effetto del DMBA solo in quest'ultimo gruppo, mentre non si rilevavano effetti di promozione da parte dei campi a RF (258, 284).

Neppure in due studi giapponesi, sempre basati su trattamenti con il DMBA ed esposizione a RF con vari livelli di SAR, sono state evidenziate differenze d'incidenza dei tumori cutanei tra animali esposti e non esposti a RF (285, 286). Inoltre, in uno dei due studi è stata analizzata anche l'incidenza di linfoma in diversi organi, senza evidenziare associazioni con l'esposizione a RF (285).

Il DMBA viene usato anche per l'induzione di tumori mammari in piccoli roditori. Un cospicuo numero di lavori di questo tipo, effettuati da ricercatori europei e pubblicati nei primi anni 2000, hanno valutato effetti di promozione dell'esposizione a RF su topi e ratti utilizzando diversi sistemi espositivi e differenti segnali, e hanno concluso che non c'era alcuna differenza nello sviluppo di tumori tra i gruppi esposti e non esposti alle RF (287, 288).

Tabella 14. Studi di cancerogenicità *in vivo* in relazione alla co-esposizione a radiofrequenze e ad altri agenti

Studio (Rif.)	Tipo cellulare	Esposizione RF	Co-esposizione	Risultati
Szmigielski <i>et al.</i> 1982 (265)	Topi Balb/c	2450 MHz; 2 h/d, 6 d/settimana, 10,5 mesi; SAR (corpo intero): 2-3 e 6-8 W/kg; Liberi	BAP (tumori della pelle)	Accelerazione del tumore, effetto sia dello stress cronico che del campo RF
Szudzinski <i>et al.</i> 1982 (266)	Topi Balb/c	2450 MHz; 2 h/d, 6 d/settimana, 1, 2, 3 e 6 mesi; SAR (corpo intero): 2-3 W/kg durante BAP, 6-8 W/kg prima del BAP; Liberi	BAP (tumori della pelle)	Accelerazione del tumore con dose-risposta
Santini <i>et al.</i> 1988 (274)	Topi C57/6J	2450 MHz, pulsati, CW; 2,5 h/d, 6 d/settimana, tutta la vita; 1 mW/cm ² ; SAR (corpo intero): 1,2 W/kg; Liberi	Melanoma impiantato	Nessun effetto
Adey <i>et al.</i> 1999 (262)	Ratti Fischer 344	Esposizione durante gestazione; NADC, 835 MHz; 2 h/d, 7 d/settimana (prenatale), 4 d/settimana (postnatale), 2 anni; SAR (cervello): 0,33-0,53 W/kg; Liberi (prenatale), Contenuti (postnatale)	ENU (tumori sistema nervoso centrale)	Riduzione incidenza tumorale non significativa
Adey <i>et al.</i> 2000 (263)	Ratti Fischer 344	Esposizione durante gestazione; FM 835 MHz; 2 h/d, 7 d/settimana, (prenatale), 4 d/settimana (postnatale), 2 anni; SAR (cervello): 0,33-0,53 W/kg; Liberi (prenatale), Contenuti (postnatale)	ENU (tumori sistema nervoso centrale)	Nessun effetto
Chagnaud <i>et al.</i> 1999 (282)	Ratti SD	900 MHz, GSM; 2 h/d, 2 settimane; SAR (corpo intero): 0,075±0,025, 0,27±0,09 W/kg; Contenuti	BAP (induzione sarcoma)	Nessun effetto
Higashikubo <i>et al.</i> 1999 (275)	Ratti Fischer 344	835 MHz, FMCW; 847 MHz, CDMA; 4 h/d, 5 d/settimana, 4 settimane; SAR (cervello): 0,75±0,25 W/kg; Contenuti	Inoculati con cellule di gliosarcoma	Nessun effetto
Heikkinen <i>et al.</i> 2001 (276)	Topi CBA/S	902 MHz, NMT; 902 MHz, GSM; 1,5 h/d, 5 d/settimana, 78 settimane; SAR (corpo intero): NMT = 1,5 W/kg; GSM = 0,35 W/kg; Contenuti	Raggi X (induzione linfoma)	Nessun effetto

Studio (Rif.)	Tipo cellulare	Esposizione RF	Co-esposizione	Risultati
Imaida <i>et al.</i> 2001 (285)	Topi CD 1	1,5 GHz, TDMA; 1,5 h/d, 5 d/settimana, 19 settimane; SAR (localizzato, di picco): 2,0 W/kg; Contenuti	DMBA (tumore della pelle)	Nessun effetto
Mason <i>et al.</i> 2001 (284)	Topi SENCAR	95 GHz; 10 s, 1000 mW/cm ² ; 10 s 2 volte/settimana, 12 settimane, 333 mW/cm ² ; Contenuti (in anestesia)	DMBA (tumore della pelle)	Nessun effetto
Zook & Simmens 2001 (264)	Ratti SD	Esposizione durante gestazione, 860 MHz pulsati, CW; 6 h/d, 5 d/settimana, 22 mesi; SAR (cervello): 1,0±0,2 W/kg; Contenuti	ENU (tumori sistema nervoso centrale)	Nessun effetto
Bartsch <i>et al.</i> 2002 (287)	Ratti SD	900 MHz, GSM; continuo fino allo sviluppo del tumore; SAR (corpo intero, massimo): 0,08 W/kg; Liberi	DMBA (tumore mammario)	Nessun effetto su latenza e incidenza
Anane <i>et al.</i> 2003 (288)	Ratti SD	900 MHz, GSM; 2 h/d, 5 d/settimana, 9 settimane; SAR (corpo intero): 0,1, 0,7, 1,4, 2,2 e 3,5 W/kg; Contenuti	DMBA (tumore mammario)	Nessun effetto su latenza, incidenza, molteplicità; in uno dei due esperimenti relazione inversa tra dose e incidenza
Heikkinen <i>et al.</i> 2003 (277)	Topi transgenici OK2	902,4 MHz, GSM; 849 MHz, DAMPS; 1,5 h/d, 5 d/settimana, 52 settimane; SAR (corpo intero): 0,5 W/kg; Contenuti	UV (tumore della pelle)	Nessun effetto
Huang <i>et al.</i> 2005 (286)	Topi ICR	849, 1763 MHz; 2x45 min/d, 5 d/settimana, 19 settimane; SAR (corpo intero): 0,4 W/kg; Liberi	DMBA (tumore della pelle)	Nessun effetto
Shirai <i>et al.</i> 2005 (291)	Ratti Fischer 344	1439 GHz, TDMA; 90 min/d, 5 d/settimana, 104 settimane; SAR (cervello): 0,67 e 2,0 W/kg; Contenuti	ENU (tumori sistema nervoso centrale)	Diminuzione incidenza tumori pituitari nei maschi a 2 W/kg
Heikkinen <i>et al.</i> 2006 (278)	Ratti Wistar femmina	900 MHz; 2 h/d, 5 d/settimana, 104 settimane; SAR (corpo intero): 0,3 e 0,9 W/kg	MX lesioni multiple	Diminuzione dell'incidenza di feocromocitoma benigno
Yu <i>et al.</i> 2006 (289)	Ratti SD	900 MHz, GSM; 4 h/d, 5 d/settimana, 26 settimane; SAR (corpo intero) 0,44, 1,33, 4,0 W/kg; Contenuti	DMBA (tumore mammario)	Nessun effetto

Studio (Rif.)	Tipo cellulare	Esposizione RF	Co-esposizione	Risultati
Zook & Simmens 2006 (293)	Ratti SD	Esposizione durante gestazione, 860 MHz pulsati; 6 h/d, 5 d/settimana, 325 d; SAR (cervello) $1,0 \pm 0,2$ W/kg; Contenuti	ENU (tumori sistema nervoso centrale)	Nessun effetto
Shirai <i>et al.</i> 2007 (292)	Ratti Fischer 344	1,95 GHz, WCDMA; 90 min/d, 5 d/settimana, 104 settimane; SAR (cervello) 0,67 e 2,0 W/kg; Contenuti	ENU (tumori sistema nervoso centrale)	Nessun effetto
Hruby <i>et al.</i> 2008 (290)	Ratti SD	902 MHz, GSM; 4 h/d, 5 d/settimana, 6 mesi; SAR (corpo intero) 0,4, 1,3 e 4,0 W/kg; Contenuti	DMBA (tumore mammario)	Aumento dei tumori mammari maligni in esposti 4 W/kg; diminuzione dei tumori benigni in tutti i gruppi
Tillmann <i>et al.</i> 2010 (294)	Topi B6C3F1 femmine	1966 MHz, UMTS; 4,8 o 48 W/m ² (SAR di picco calcolato 5 W/kg); 20 h/d dal giorno 6 di gestazione fino a 24 mesi	ENU nel giorno 14 di gestazione negli animali esposti a 4,8 W/m ²	Aumentata malignità e molteplicità di carcinoma polmonari negli animali esposti sia a ENU che a RF; Nessun effetto delle RF da sole
Paulraj & Behari 2011 (258)	Topi albin Swiss	112 MHz modulati a 16 Hz 0,1 W/m ² (0,75 W/kg); 2450 MHz, 0,034 W/m ² (0,1 W/kg); Protocollo A: 2 h/d, 3 d/settimana per 16 settimane; Protocollo B: 14 d	Protocollo A: DMBA; Protocollo B: cellule carcinoma ascite; Somministrazione e prima delle RF	Nessun aumento di crescita tumorale o sviluppo rispetto al cancerogeno da solo
Lerchl <i>et al.</i> 2015 (295)	Topi C3H/HeNCrl maschi e C57Bl/6N femmine	UMTS; 0,04, 0,4 e 2 W/kg; Continua per 72 settimane; Contenuti	ENU nel giorno 14 di gestazione (vari tumori)	Aumento dei tumori polmonari, epatici e linfomi

Rif.: riferimento bibliografico; **AM**: amplitude modulation; **BAP**: Benzo(a)pirene; **CDMA**: Code Division Multiple Access; **CW**: Continuous Wave; **DMBA**: 7,12 dimetilbenz(a)antracene; **DAMPS**: Digital Advanced Mobile Phone System; **ENU**: Etil-nitroso-urea; **FDMA**: Frequency Division Multiple Access; **FM**: frequency modulation; **FMCW**: Frequency-Modulated Continuous Wave; **GSM**: Global System for Mobile communication; **NADC**: North American Digital Cellular; **NMT**: Nordic Mobile Telephony; **MX**: 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone; **PD**: Power Density; **SAR**: Specific Absorption Rate; **TDMA**: Time Division Multiple Access; **UMTS**: Universal Mobile Telecommunications System; **UV**: radiazione ultravioletta; **WCDMA**: Wideband Code Division Multiple Access; **d**: giorno/i

In uno dei tre esperimenti descritti da Bartsch *et al.*, 2002 la latenza media per lo sviluppo del tumore risultava significativamente più lunga nel gruppo esposto a RF, i risultati dei diversi esperimenti erano poco coerenti tra loro e, in generale, non sostenevano l'ipotesi di effetti di promozione da parte dell'esposizione a RF.

In altri due studi, basati su modello e disegno sperimentale analoghi a quelli precedentemente descritti, non sono stati osservati effetti significativi della co-esposizione a RF (289, 290). In uno dei due lavori si osservava una minore incidenza di tumori mammari nel gruppo trattato con DMBA ed esposto a RF ai più bassi livelli di SAR, ma le dimensioni dei tumori in questo gruppo erano leggermente superiori a quelli riscontrati tra gli esposti solo a DMBA e si rilevava anche

un piccolo aumento di adenocarcinomi nel gruppo di co-esposti a RF con SAR più elevato; tuttavia, nessuna di queste differenze risultava statisticamente significativa (289).

Altre indagini sperimentali *in vivo* hanno valutato gli effetti dell'esposizione a lungo termine a RF sullo sviluppo di tumori indotti dal noto agente genotossico n-etilnitrosourea (ENU). In due di questi studi, già citati in precedenza, si osservava una riduzione non statisticamente significativa dell'incidenza di tumori del sistema nervoso centrale indotti da ENU in ratti esposti a RF prima e dopo la nascita (262, 263) e risultati analoghi sono stati ottenuti da altri gruppi di ricercatori (264, 291, 292).

In un più ampio studio successivo (293) è stato valutato l'eventuale effetto di promozione del segnale RF pulsato, analizzando alcune caratteristiche dei tumori neurogeni nella progenie di ratti trattati con due dosi di ENU, ma neppure in questo caso sono stati osservati effetti dell'esposizione a RF in nessuno dei numerosi test (incidenza, malignità, volume e molteplicità) eseguiti per le diverse tipologie di tumori cerebrali.

Un ultimo e più recente studio, invece, riporta un aumento dell'incidenza e della molteplicità di carcinoma polmonare in topi femmine B6C3F1 con lunga durata di co-esposizione ad un segnale UMTS (protocollo espositivo in Tabella 14) in confronto agli animali trattati con il solo ENU (294). In questo studio, il valore di SAR raggiunto e misurato era di circa 5 W/kg e alcune misure preliminari non rilevavano aumento della temperatura corporea negli animali esposti. Sono stati osservati anche incrementi significativi di tumori epatici, forse però da ascrivere a infezioni batteriche (294). Questi stessi autori considerano non ottimale il disegno sperimentale utilizzato, ma il più esteso studio prospettato non è stato ancora pubblicato (294).

Una replica ampliata dello studio di Tillmann *et al.*, 2010 è stata invece effettuata da un altro team di ricercatori, i quali hanno rilevato un incremento del numero di tumori polmonari, tumori epatici e linfomi negli animali trattati con ENU ed esposti a RF rispetto al gruppo di controllo sham, in mancanza però di una chiara dose-risposta (295). Gli autori ipotizzano che l'effetto di promozione sia dovuto a cambiamenti del metabolismo e auspicano ulteriori indagini finalizzate ad esplorare questo meccanismo d'azione soprattutto alle basse dosi di RF (295).

Quadro d'insieme sugli studi *in vivo*

In conclusione, sebbene gli studi meno recenti possano essere considerati meno accurati dal punto di vista dei protocolli e dei sistemi espositivi rispetto agli studi pubblicati negli ultimi dieci anni, che sono ben disegnati e basati su tecniche dosimetriche più accurate, nell'insieme gli studi sperimentali su animali non mostrano evidenza di effetti cancerogeni dell'esposizione a RF, né effetti di promozione della cancerogenesi dovuta ad altri agenti chimici o fisici. Alcuni studi recenti di co-esposizione (RF e ENU) mostrano un aumento del rischio di tumore polmonare in una particolare specie di topi femmine (294, 295) che richiedono ulteriori approfondimenti. Infine, i due studi del NTP (260, 261) potranno essere meglio valutati ad avvenuta pubblicazione su riviste *peer-reviewed*; ciò permetterà anche di approfondire analogie e differenze di risultati con il recente studio italiano dell'Istituto Ramazzini (259), poiché è da notare che i risultati relativi agli incrementi osservati dell'incidenza tumorale sono ottenuti alla dosi più alte in entrambi gli studi, ma il valore inferiore di SAR dello studio NTP è più elevato del valore utilizzato come dose massima nello studio Ramazzini. Si segnala inoltre che i livelli di esposizione utilizzati sono molto più elevati di quelli rilevabili in ambiente (riportati nei paragrafi sull'esposizione) nonché dei limiti stabiliti dalla normativa nazionale.

Studi di cancerogenicità *in vitro*

Come già accennato, gli studi sperimentali sulla cancerogenicità dei campi elettromagnetici a RF sono troppo numerosi per essere descritti in dettaglio in questo contesto. Pertanto, la rassegna qui presentata è incentrata sugli studi *in vitro* inclusi nel rapporto SCENIHR del 2015 (75), peraltro perfettamente adeguati ad illustrare lo stato delle evidenze derivanti da questa specifica linea di ricerca. Di seguito vengono descritti gli studi pubblicati nel periodo 2008-2014, riguardanti la valutazione degli effetti genotossici e non genotossici rilevanti per la cancerogenesi in diversi sistemi cellulari.

Cancerogenesi genotossica

L'induzione di danno al DNA in seguito ad esposizioni a RF è stata valutata applicando diversi metodi che misurano danni cromosomici (aberrazioni cromosomiche, AC e frequenza di micronuclei, MN), danni al fuso mitotico, alterazioni della migrazione o della conformazione e difetti nei processi di riparazione del DNA (test della cometa, formazione di foci).

Per quanto riguarda l'induzione di danno cromosomico, in numerosi studi non sono stati riscontrati effetti dell'esposizione a RF nelle bande di frequenze comprese tra 900 MHz e 18 GHz, in vari tipi cellulari e in diverse condizioni sperimentali, al variare della durata dell'esposizione e del rateo di assorbimento specifico (SAR). In particolare, non sono state riscontrate aberrazioni cromosomiche o variazioni nella frequenza di micronuclei in linfociti umani da sangue periferico (296-303). Assenza di danno cromosomico e di difetti della riparazione del DNA è stata anche riportata in cellule amniotiche umane (304-306) e in fibroblasti umani da soggetti sani e affetti da sindrome di Turner (307).

In tre studi è stata valutata l'induzione di danno a carico del fuso mitotico in diversi tipi cellulari. Danni di questo tipo sono stati riscontrati in linee cellulari ibride uomo-criceto (308, 309), in fibroblasti di criceto (310), come pure in linee cellulari tumorali ma non in cellule da tessuti sani (311). Bisogna comunque sottolineare che i danni al fuso mitotico sono considerati alterazioni temporanee.

Diversi studi sull'induzione di danno al DNA in seguito a esposizioni a RF hanno impiegato il test della cometa e non hanno riscontrato effetti in linee cellulari derivanti da spermatozoi di topo (312), in cellule del midollo osseo di ratto (313), in linfociti umani da sangue periferico (314), in linee cellulari linfoblastoidi (315) e in linee cellulari di neuroblastoma umano (316, 317).

In un lavoro svolto su una linea cellulare di trofoblasto umano è stato osservato un aumento transitorio della velocità di migrazione del DNA, che ritornava a valori normali dopo due ore dall'esposizione (318).

Altri autori hanno osservato un aumento della migrazione del DNA indotto dall'esposizione a RF, che risultava dipendente dal segnale impiegato (onda continua o modulazione), dal SAR applicato o dalla durata dell'esposizione. Questi effetti sono stati osservati in astrociti primari di ratto (319), in linfociti di ratto (320) e in spermatozoi umani (321).

In tre studi l'effetto dell'esposizione a RF è stato valutato misurando la formazione di foci, un marker precoce di danno al DNA. I risultati ottenuti indicavano che l'incremento di foci, quando presente, era reversibile o comunque compensato dai meccanismi di riparazione del DNA e dipendeva dal tipo cellulare impiegato (322-324).

Un articolo pubblicato nel 2008 ha suscitato molto interesse in quanto riportava un danno al DNA associato all'esposizione a RF in termini sia di induzione di micronuclei, sia di migrazione del DNA (test della cometa), in fibroblasti umani ma non in linfociti (325). La qualità dei metodi impiegati in questo studio è stata criticata (326, 327) e l'esperimento è stato replicato da un gruppo

di ricerca indipendente che, utilizzando lo stesso sistema di esposizione e le stesse caratteristiche elettromagnetiche dello studio originale, non ha confermato tali effetti (328).

Nella Tabella 15 vengono riportati alcuni dettagli degli studi sugli effetti genotossici: tipo cellulare investigato, caratteristiche dell'esposizione e risultati ottenuti.

Tabella 15. Studi sull'induzione di effetti genotossici in seguito a esposizioni a radiofrequenze

Studio (Rif.)	Tipo cellulare	Esposizione	Risultati
Manti <i>et al.</i> 2008 (296)	Linfociti umani	1950 MHz, UMTS; 0,5 e 2 W/kg; 24 h	Nessun incremento di AC
Hansteen <i>et al.</i> 2009 _a (297)	Linfociti umani	2,3 GHz CW e PW (200 Hz, 50% dc); 10 W/m ² ; 53 h	Nessun incremento di AC con CW; lieve incremento con PW
Hansteen <i>et al.</i> 2009 _b (298)	Linfociti umani	18 GHz CW; 1 W/m ² ; 16,5 GHz PW (1 kHz, 50% dc); 10 W/m ² ; 53 h	Nessun incremento di AC
Sannino <i>et al.</i> 2009 _a (299)	Linfociti umani	900 MHz, GSM 1,25 W/kg; 20 h	Nessun incremento di MN
Vijayalaxmi <i>et al.</i> 2013 (300)	Linfociti umani	2450 MHz (CW, WCDMA); 10,9 W/kg; 2 h	Nessun incremento di MN
Waldmann <i>et al.</i> 2013 (301)	Linfociti umani	1800 MHz (GSM); 0,2, 2 e 10 W/kg; 28 h (cicli on/off)	Nessun incremento di AC e MN
Sannino <i>et al.</i> 2011 (302)	Linfociti umani	900 MHz, GSM 1,25 W/kg; 20 h in diverse fasi del ciclo cellulare	Nessun incremento di MN
Zeni <i>et al.</i> 2012 (303)	Linfociti umani	1950 MHz, UMTS; 1,25, 0,6, 0,3 e 0,15 W/kg; 20 h	Nessun incremento di MN
Bourthoumieu <i>et al.</i> 2010 (304)	Cellule amniotiche umane	900 MHz, GSM-217 0,25 W/kg; 24 h	Nessun incremento di AC subito dopo l'esposizione né a 24 h di distanza
Bourthoumieu <i>et al.</i> 2011 (305)	Cellule amniotiche umane	900 MHz, GSM-217 0,25, 1, 2 e 4 W/kg; 24 h	Nessun effetto sul numero di cromosomi
Bourthoumieu <i>et al.</i> 2013 (306)	Cellule amniotiche umane	900 MHz, GSM-217 0,25, 1, 2 e 4 W/kg; 24 h	Nessun effetto a livello molecolare
Sannino <i>et al.</i> 2009 _b (307)	Fibroblasti umani da soggetti sani e affetti da sindrome di Turner	900 MHz, GSM 1 W/kg; 24 h	Nessun incremento di MN e sulla migrazione del DNA
Schrader <i>et al.</i> 2008 (309)	Cellule ibride uomo-criceto	835 MHz; 0,6 W/kg; 0,5-2 h	Danni al fuso mitotico
Schrader <i>et al.</i> 2011 (308)	Cellule ibride uomo-criceto	900 MHz 0,01-0,017 W/kg; 0,5 h	Danni al fuso mitotico
Ballardin <i>et al.</i> 2011 (310)	Fibroblasti di criceto	2,45 GHz, CW 50, 100 W/m ² ; 15 min	Aumento reversibile di danni al fuso mitotico in funzione della densità di potenza
Zimmerman <i>et al.</i> 2012 (311)	Cellule epiteliali e epatiche da tessuti sani e tumorali	27,12 MHz 0,05-1 W/kg; 21 h	Decremento di danno al fuso mitotico solo nelle cellule tumorali

Studio (Rif.)	Tipo cellulare	Esposizione	Risultati
Liu <i>et al.</i> 2013 (312)	Linee cellulari di spermatociti di topo	1800 MHz, GSM 1, 2 e 4 W/kg; 24 h (cicli on/off)	Nessun effetto sulla migrazione del DNA; Danno ossidativo al DNA a 4 W/kg
Kumar <i>et al.</i> 2011 (313)	Cellule di midollo osseo di ratto	900 MHz CW 2 W/kg; 0,5 h	Nessun effetto sulla migrazione del DNA
Zhijian <i>et al.</i> 2009 (314)	Linfociti umani	1800 MHz, GSM 2W/kg; 24 h (cicli on/off)	Nessun effetto sulla migrazione del DNA
Zhijian <i>et al.</i> 2010 (315)	Linea cellulare linfoblastoide	1800 MHz, GSM 2 W/kg; 2 h (cicli on/off)	Nessun effetto sulla migrazione del DNA
Luukkonen <i>et al.</i> 2009 (316)	Cellule di neuroblastoma umano	872 MHz, CW e GSM 5 W/kg; 1 h	Nessun effetto sulla migrazione del DNA
Luukkonen <i>et al.</i> 2010 (317)	Cellule di neuroblastoma umano	872 MHz, CW e GSM 5 W/kg; 3 h	Nessun effetto sulla migrazione del DNA
Franzellitti <i>et al.</i> 2010 (318)	Cellule di trofoblasto umano	1800 MHz; GSM, GSM talk, CW; 2 W/kg; 4, 16, 24 h (cicli on/off)	Aumento della migrazione del DNA che scompare dopo 2 h, Nessun effetto della CW
Campisi <i>et al.</i> 2010 (319)	Astrociti primari di ratto	900 MHz, CW e modulata a 50 Hz; 0,26 W/m ² ; 5, 10, 20 min	Aumento della migrazione del DNA dopo 20 min con la modulazione, Nessun effetto della CW
Gajski & Garaj-Vrhovac 2009 (320)	Linfociti di ratto	915 MHz, GSM 0,6 W/kg; 30 min	Aumento della migrazione del DNA
De Iuliis <i>et al.</i> 2009 (321)	Spermatozoi umani	1800 MHz 0-30 W/kg; 16 h	Aumento della migrazione del DNA in funzione del SAR
Xu <i>et al.</i> 2013 (322)	Fibroblasti di criceto; Astrociti di ratto; Cellule amniotiche umane; Cellule epiteliali umane; Fibroblasti umani; Cellule endoteliali	1800 MHz GSM; 3 W/kg; 1, 24 h (cicli on/off)	Aumento di foci in funzione del tipo cellulare; nessun effetto sulla migrazione del DNA
Belyaev <i>et al.</i> 2009 (323)	Linfociti umani da donatori normali e ipersensibili	905 o 915 MHz, GSM 0,037 W/kg; 1 h 1947,4 MHz, UMTS 0,039 W/kg; 1 h	Inibizione di foci a 915 MHz (GSM) e a 1947,4 MHz (UMTS) Nessun effetto a 905 MHz
Markova <i>et al.</i> 2010 (324)	Fibroblasti e cellule staminali mesenchimali umane	905 o 915 MHz, GSM 0,037 W/kg; 1-3 h; 1947,4 MHz, UMTS 0,039 W/kg; 1-3 h	Inibizione di foci, Effetto dipendente dal tipo cellulare dopo 1 h di esposizione, Nessun effetto per esposizioni di durata maggiore
Speit <i>et al.</i> 2013 (328)	Linee cellulari leucemiche umane	1800 MHz, CW 1,3 W/kg; 24 h (cicli on/off)	Nessun incremento di MN; nessun effetto sulla migrazione del DNA Studio di ripetizione di Schwarz <i>et al.</i> 2008

Rif.: Riferimento bibliografico; **AC:** Aberrazioni Cromosomiche; **CW:** Continuous Wave; **GSM:** Global System for Mobile Communication; **MN:** micronuclei; **PW:** Pulsed Wave; **UMTS:** Universal Mobile Telecommunications System

Cancerogenesi non genotossica

Gli studi *in vitro* relativi ai diversi processi cellulari coinvolti nella cancerogenesi non genotossica hanno esaminato l'induzione di morte cellulare programmata (apoptosi), la progressione del ciclo cellulare, lo stress ossidativo, l'espressione genica e proteica e altri cambiamenti metabolici e molecolari.

Apoptosi

L'induzione di apoptosi è stata studiata mediante valutazione della frammentazione del DNA (test della cometa; colorazione TUNEL/ioduro di propidio, PI), della formazione di corpi apoptotici (colorazione con ematossilina e eosina, H&E; Hoechst), dell'alterazione della permeabilità di membrana (colorazione YOPRO-1/PI), dell'esternalizzazione di fosfatidilserina (PE) sulla membrana cellulare (Annexin-V-FITC/PI), dell'alterazione del potenziale di membrana mitocondriale ($-\Delta\Psi_m-$, JC-1), dell'attività di proteine quali le caspasi e dell'espressione di proteine correlate al processo apoptotico (es. Bcl2).

In diversi studi è stata valutata l'induzione di apoptosi in seguito a esposizioni a RF nel range di frequenze tra 900 e 2450 MHz e sono stati ottenuti risultati contrastanti. Non è stata riscontrata induzione di apoptosi in cellule neurali di roditori derivanti da tessuti sani o tumorali (329, 330), in spermatozoi umani (331), in linfociti umani o linee cellulari di linfoblastoma (332) e in epidermide ricostruita da biopsia di pelle umana (333). Di contro, applicando differenti condizioni sperimentali, l'esposizione a RF ha indotto apoptosi in cellule cerebrali di ratto (334, 335), in astrociti di ratto (336) e in fibroblasti di criceto (310).

I dettagli degli studi sull'induzione di apoptosi sono riportati nella Tabella 16.

Tabella 16. Studi sull'induzione di apoptosi in seguito a esposizioni a radiofrequenze

Studio (Rif.)	Tipo cellulare	Esposizione	Risultati
Del Vecchio <i>et al.</i> 2009 (329)	Neuroni corticali primari di ratto	900 MHz GSM; 1 W/kg; 24-144 h	Nessun effetto
Moquet <i>et al.</i> 2008 (330)	Neuroblastoma murino	935 MHz; CW, GSM basic, GSM talk; 2 W/kg; 24 h	Nessun effetto usando tre differenti saggi di laboratorio
Falzone <i>et al.</i> 2010 (331)	Spermatozoi umani	900 MHz, GSM; 2 e 5,7 W/kg; 1 h	Nessun effetto sull'attività di caspasi 3, PE e frammentazione del DNA
Palumbo <i>et al.</i> 2008 (332)	Linfociti umani e linee cellulari di linfoblastoma	900 MHz, GSM; 1,35 W/kg; 1 h	Aumento dell'attività di caspasi 3 nelle cellule proliferanti ma non in quelle quiescenti. Nessun effetto sull'apoptosi (PE)
Simon <i>et al.</i> 2013 (333)	Epidermide ricostruita da biopsia di pelle umana	900 MHz, GSM; 2 W/kg 6 h Analisi dopo 2, 6, 18 e 24 h di esposizione	Nessun effetto sull'attività di caspasi 3
Joubert <i>et al.</i> 2008 (334)	Neuroni corticali primari di ratto	900 MHz CW; 2 W/kg; 24 h	Induzione di apoptosi
Terro <i>et al.</i> 2012 (335)	Neuroni corticali primari di ratto	900 MHz, GSM; 0,25 W/kg; 24 h	Assenza di induzione di apoptosi

Studio (Rif.)	Tipo cellulare	Esposizione	Risultati
Liu <i>et al.</i> 2012 (336)	Astroцитi e cellule di glioma (C6) di ratto	1950 MHz, TD-SCDMA; 5 e 36 W/kg; 12, 24 e 48 h	Danno mitocondriale e induzione di apoptosi dopo 48 h di esposizione negli astroцитi ma non nelle cellule C6. L'iniezione di cellule esposte non induce tumori nei topi
Ballardin <i>et al.</i> 2011 (310)	Fibroblasti di criceto	2,45 GHz, CW; 50 e 100 W/m ² ; 15 min	Decremento dell'indice mitotico e incremento di apoptosi

Rif: Riferimento bibliografico; **CW:** Continuous Wave; **GSM:** Global System for Mobile Communication;
PE: esternalizzazione di fosfatidilserina; **TD-SCDMA:** time Division-Synchronous Code Division Multiple Access

Stress ossidativo

La valutazione dell'induzione di stress ossidativo in seguito a esposizioni a RF è stata effettuata, nella maggior parte dei casi, mediante determinazione della formazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), sebbene in alcuni studi siano stati anche valutati altri indicatori, quali l'attività di enzimi antiossidanti, la concentrazione di glutathione ridotto (SGH) e di RNA mitocondriale (Tabella 17). Anche in questo caso i risultati disponibili in letteratura non sono univoci. Non è stata riscontrata induzione di stress ossidativo in cellule di origine nervosa (316, 317, 331, 337), in cellule epiteliali tumorali (338) o in cellule linfoblastoidi umane (339). Altri autori, al variare delle condizioni sperimentali, hanno rilevato alterazioni di vari parametri coinvolti nello stress in cellule germinali maschili (312, 321, 340), in cellule embrionali umane (341) o in cellule epiteliali (342). Il gruppo di ricerca di Xu ha riscontrato induzione di stress ossidativo in neuroni primari di ratto (343), ma in uno studio successivo condotto nelle stesse condizioni sperimentali impiegando sei differenti tipi cellulari gli stessi autori non hanno confermato tali risultati (322).

Tabella 17. Studi sull'induzione di stress ossidativo in seguito ad esposizioni a radiofrequenze

Studio (Rif.)	Tipo cellulare	Esposizione	Risultati
Luukkonen <i>et al.</i> 2009 (316)	Neuroblastoma umano	872 MHz, CW e GSM; 5 W/kg; 1 h	Nessun effetto sulla produzione di ROS
Luukkonen <i>et al.</i> 2010 (317)	Neuroblastoma umano	872 MHz, CW e GSM; 5 W/kg; 1 h	Nessun effetto sulla produzione di ROS
Poullétier de Gannes <i>et al.</i> 2011 (337)	Linee cellulari di cervello umano	1800 MHz, EDGE 2 e 10 W/kg; 1 e 24 h	Nessun effetto sulla produzione di ROS
Falzone <i>et al.</i> 2010 (331)	Spermatozoi umani	900 MHz, GSM; 2 e 5,7 W/kg; 1 h	Nessun effetto sulla produzione di ROS
Hong <i>et al.</i> 2012 (338)	Cellule epiteliali umane	837 MHz, CDMA; 4 W/kg; 1950 MHz, WCDMA; 4 W/kg; 2 h	Nessun effetto sulla produzione di ROS, sull'attività di SOD o sulla riduzione di GSH
Brescia <i>et al.</i> 2009 (339)	Cellule linfoblastoidi umane	1950 MHz, UMTS, 0,5 e 2 W/kg; 5-60 min, 24 h	Nessun effetto sulla produzione di ROS

Studio (Rif.)	Tipo cellulare	Esposizione	Risultati
Liu <i>et al.</i> 2013 (312)	Cellule derivate da spermatoцитi di topo	1800 MHz, GSM; 1, 2 e 4 W/kg; 24 h (cicli on/off)	Incremento di ROS a 2 e 4 W/kg
Liu <i>et al.</i> 2014 (340)	Cellule derivate da spermatoцитi di topo	1800 MHz, GSM; 1, 2 e 4 W/kg; 24 h (cicli on/off)	Incremento di ROS dose-dipendente
De Iuliis <i>et al.</i> 2009 (321)	Spermatozoi umani	1800 MHz; 0-30 W/kg; 53 h	Incremento di ROS e di frammentazione del DNA in funzione del SAR
Sefidbakht <i>et al.</i> 2014 (341)	Cellule embrionali umane di rene	940 MHz; 0,09 W/kg; 15-90 min	Incremento di ROS dopo 30 min; incremento dell'attività di CAT e SOD e di contenuto di GSH
Ni <i>et al.</i> 2013 (342)	Cellule epiteliali umane	1800 MHz, GSM; 2, 3 e 4 W/kg; 0,5-24 h (cicli on/off)	Per tutte le condizioni esaminate: incremento di ROS e MDA; decremento di mRNA e proteine di SOD, CAT e GPx1
Xu <i>et al.</i> 2010 (343)	Neuroni corticali di ratto	1800 MHz, GSM; 2 W/kg; 24 h (cicli on/off)	Decremento dei livelli di 8-OHdG mitocondriale; riduzione dei livelli di mtDNA and mtRNA, ripristinati da trattamenti con antiossidanti
Xu <i>et al.</i> 2013 (322)	Sei tipi di fibroblasti, astrociti e cellule epiteliali	1800 MHz, GSM; 3 W/kg; 1 e 24 h (cicli on/off)	Nessun effetto sulla produzione di ROS

Rif: Riferimento bibliografico; **8-OHdG:** 8-idrossiguanina; **CAT:** catalasi; **CW:** Continuous Wave; **EDGE:** Enhanced Data rate for GSM Evolution; **GPx:** Glutathione Perossidasi; **GSH:** Glutathione ridotto; **GSM:** Global System for Mobile Communication; **MDA:** Malonaldeide; **mtDNA:** DNA mitocondriale; **mRNA:** RNA messaggero; **mtRNA:** RNA mitocondriale **ROS:** specie reattive dell'ossigeno; **SOD:** superossido dismutasi

Proliferazione e ciclo cellulare

I metodi di laboratorio impiegati per misurare le alterazioni della proliferazione cellulare sono basati sulla misura del numero di cellule vitali o sulla valutazione del numero di cellule nelle differenti fasi del ciclo cellulare. Inoltre, vengono anche misurati i livelli di espressione di specifici geni e proteine coinvolti in tali processi. Come per gli studi descritti in precedenza, anche in questo caso i risultati riportati in letteratura non sono concordi (Tabella 18).

È stata riportata assenza di effetti sulla progressione del ciclo cellulare in differenti tipi cellulari quali cellule umane di tumore al seno (322, 344) e cellule di melanoma umano (345). In altri studi è stata riscontrata una risposta variabile all'esposizione al variare del tipo cellulare esaminato (346-349).

L'ornitina-decarbossilasi (ODC) è uno degli enzimi che regolano il ciclo cellulare. La sua attività è stata studiata dal gruppo di ricerca francese di Billaudel *et al.* su diversi tipi cellulari e in diverse condizioni di esposizione a RF. Non sono stati riscontrati effetti dell'esposizione né in fibroblasti murini L929, né in linee cellulari di neuroblastoma umano SH-SY5Y (348, 349).

Alcuni studi hanno esaminato la trasformazione cellulare e la produzione di interleuchine, senza riscontrare effetti dell'esposizione a RF in fibroblasti embrionali di topo (350) e in cellule di microglia di ratto (351). Sono state osservate alterazioni di alcuni parametri legati al differenziamento cellulare associate all'esposizione a RF in cellule embrionali di carcinoma di topo (352). Anche il gruppo di ricerca di Del Vecchio ha riscontrato alterazioni di geni coinvolti alla proliferazione e al differenziamento in neuroni corticali primari di ratto e in linee cellulari di neuroni colinergici di topo. Comunque l'effetto in entrambi i tipi cellulari è risultato reversibile: dopo sei giorni dall'esposizione i valori ritornavano uguali a quelli delle colture non esposte (329).

Tabella 18. Studi sulla proliferazione e il ciclo cellulare in seguito a esposizioni a radiofrequenze

Studio (Rif.)	Tipo cellulare	Esposizione	Risultati
Lee <i>et al.</i> 2011 (344)	Linee cellulari umane di tumore al seno (MCF7)	837 MHz, CDMA; 4 W/kg; 1 h	Nessun effetto sulla sintesi di DNA, distribuzione del ciclo cellulare, e su alcune proteine regolatrici del ciclo cellulare
Xu <i>et al.</i> 2013 (322)	Astrociti di ratto; cellule umane epiteliali, amniotiche e oculari	1800 MHz, GSM; 3 W/kg; 1 h o 24 h; 5 min on/10 min off	Aumento di foci dipendente dal tipo cellulare. Nessun effetto sul danno al DNA, ciclo cellulare, proliferazione e produzione di ROS
Beneduci 2009 (345)	Melanoma umano	42,2 e 53,57 GHz, CW; 1,4 e 3,7 W/m ² ; 1 h/d per 4 d	Nessun effetto sulla proliferazione e sul ciclo cellulare
Trillo <i>et al.</i> 2011 (346)	Epatocarcinoma (HepG2) e neuroblastoma (NB69) umano	2200 MHz impulsato; 0,023 W/kg; 24 h	Effetto citostatico dipendente dal tipo cellulare
Ozgun <i>et al.</i> 2014 (347)	Epatocarcinoma umano (Hep G2)	900 MHz e 1800 MHz; 2 W/kg; 1, 2, 3, o 4 h 15 min on/15 min off	Incremento della proliferazione dopo 1 h di esposizione a 1800 MHz. Decremento della proliferazione dopo 4 h di esposizione a 900 e 1800 MHz. Aumento di LDH e livelli di glucosio e presenza di cambiamenti morfologici caratteristici dell'apoptosi
Billaudel <i>et al.</i> 2009b (349)	Fibrosarcoma di topo (L929)	835 MHz, DAMPS; 0,5-2,5 W/kg; 8 h; 900 MHz, GSM; 0,5-2,0 W/kg; 2 h; 1800 MHz, GSM; 2,5 W/kg; 2-24 h	Nessun effetto sull'attività della ODC
Billaudel <i>et al.</i> 2009a (348)	Neuroblastoma umano (SH-SY5Y)	835 MHz, DAMPS; 1800 MHz, GSM; 1 o 2,5 W/kg; 8-24 h	Nessun effetto sull'attività della ODC
Hirose <i>et al.</i> 2008 (350)	Fibroblasti embrionali di topo (BALB/3T3)	2142 MHz WCDMA; 0,08 o 0,8 W/kg; 6 settimane	Assenza di trasformazione maligna e di promozione del tumore
Hirose <i>et al.</i> 2010 (351)	Cellule primarie di microglia di ratto	1950 MHz IMT-2000, WCDMA; 0,2, 0,8, 2 W/kg; 2 h	Assenza di produzione di TNF- α , IL-1 β , IL-6
Rao <i>et al.</i> 2008 (352)	Carcinoma embrionale di topo (P19)	700-1100 MHz; 0,5 W/kg; 1 h 800 MHz; 0,5, 1,61, 5, 50 W/kg; 1 h	Nessun effetto sulla vitalità cellulare. Aumento degli spik di Ca ²⁺ nelle cellule differenziate esposte a 800 MHz, 0,5 W/kg
Del Vecchio <i>et al.</i> 2009 (329)	Neuroni primari corticali di ratto; Neuroni colinergici di topo (SN56)	900 MHz GSM; 1 W/kg 3 d (SN56) e 5 d (neuroni primari)	Decremento del numero di neuriti e aumento dell'espressione del gene β -timosina in entrambi i tipi cellulari. Effetto reversibile dopo 6 giorni

Rif.: Riferimento bibliografico; **DAMPS**: Digital Advanced Mobile Phone System; **CDMA**: Code Division Multiple Access; **CW**: Continuous Wave; **GSM**: Global System for Mobile Communication; **IL-1 β** : interleuchina-1 β ; **IL-6**: Interleuchina-6; **IMT-2000**: International Mobile Telecommunications-2000; **LDH**: lattico- deidrogenasi; **ODC**: Ornitina Decarbossilasi; **ROS**: Specie reattive dell'ossigeno; **TNF**: Tumour Necrosis Factor; **WCDMA**: Wideband-Code Division Multiple Access; **d**: giorno/i

Altri endpoint correlati al cancro

Gli effetti delle esposizioni a RF sull'espressione genica e proteica sono stati valutati in diversi studi, anche con tecniche di genomica e proteomica. Lo studio condotto da Yoon *et al.* (353) ha evidenziato incrementi o riduzioni dell'espressione di alcuni geni e proteine in cellule umane di derma esposte a RF. Tuttavia, non tutti gli studi in cui venivano applicate tecniche di genomica e proteomica hanno osservato effetti. Infatti, nei casi in cui è stata riscontrata una alterata espressione, il risultato non è stato confermato/validato con l'analisi quantitativa dell'espressione genica (RT-PCR). Tali studi sono stati eseguiti con diverse condizioni di esposizione (frequenza, forma d'onda, durata, tasso di assorbimento specifico) e su svariati tipi cellulari, quali cheratinociti umani (354, 355), linee cellulari umane derivanti da glia (356), linee di glioblastoma o di neuroglioma e fibroblasti polmonari (357) e cellule umane di cancro al seno (358). I dettagli di questi studi sono riportati in Tabella 19.

Tabella 19. Studi sull'espressione genica e proteica in seguito a esposizioni a radiofrequenze

Studio (Rif.)	Tipo cellulare	Esposizione	Risultati
Yoon <i>et al.</i> 2011 (353)	Cellule dermiche umane (hDPC)	1763 MHz, CDMA; 2 o 10 W/kg; 1-3 h	Aumento dell'espressione di IGF-1, della fosforilazione di MAPK1 e dell'espressione di BCL-2 e ciclina D1; riduzione dell'espressione di BAX dopo 3 h di esposizione a 10 W/kg
Roux <i>et al.</i> 2011 (354)	Cheratinociti umani	900 MHz, CW; 8 V/m (2,6 W/kg); 10 min; 41 V/m (0,73 W/kg); 30 min	Nessun effetto su circa 47000 geni
Le Quement 2012 (355)	Cheratinociti umani primari	60,4 GHz; 42,4 W/kg; 1, 6 e 24 h	Nessun effetto sull'espressione genica
Sakurai <i>et al.</i> 2011 (356)	Linee derivate da cellule gliali umane(SVGp12)	2450 MHz, CW; 1, 5 e 10 W/kg; 1, 4, 24 h	Alterazione dell'espressione di alcuni geni, non confermata da RT-PCR
Sekijima <i>et al.</i> 2010 (357)	Glioblastoma (A172), neuroglioma (H4), fibroblasti di polmone (IMR-90) umano	2142,5 MHz, CW, WCDMA; 0,08, 0,25 o 0,8 W/kg; 96 h	Alterazione dell'espressione di alcuni geni per ogni linea cellulare, non validata da RT-PCR
Kim <i>et al.</i> 2010 (358)	Linee cellulari umane di cancro al seno (MCF-7)	849 MHz, CDMA; 2 o 10 W/kg; 1 h/d per 3 d	Nessun effetto sull'espressione proteica

Rif.: Riferimento bibliografico; **BAX:** BCL2-Associated X Protein; **BCL-2:** B-cell lymphoma 2; **CDMA:** Code Division Multiple Access; **CW:** Continuous Wave; **IGF-1:** fattore di crescita insulino-simile; **MAPK:** Mitogen-Activated Protein Kinase; **RT-PCR:** Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction; **WCDMA:** Wideband-Code Division Multiple Access; **d:** giorno/i

Esposizioni combinate e co-esposizioni

I dispositivi elettronici portatili impiegano differenti frequenze e segnali a RF per cui l'uomo è simultaneamente esposto a più segnali. Quattro studi, svolti da un gruppo di ricerca dell'Istituto Coreano di Scienze Radiologiche e Mediche di Seul, hanno valutato questo tipo di "esposizioni combinate" a RF in diverse bande di frequenza. Nessuno di tali studi ha evidenziato effetti correlati alla cancerogenesi (Tabella 20).

Tabella 20. Studi *in vitro* su vari endpoint correlati alla cancerogenesi in seguito a esposizioni combinate a radiofrequenze in diverse bande di frequenza

Studio (Rif.)	Tipo cellulare	Esposizione	Risultati
Lee <i>et al.</i> 2011 (344)	Linee cellulari umane di cancro al seno (MCF-7)	CDMA (837 MHz); 4 W/kg; CDMA + WCDMA (1950 MHz); 2 + 2 W/kg; 1 h	Nessun effetto sulla sintesi di DNA, distribuzione del ciclo cellulare e proteine regolatrici del ciclo cellulare
Hong <i>et al.</i> 2012 (338)	Cellule epiteliali tumorali umane (MCF10A)	CDMA, 4 W/kg; WCDMA, 4 W/kg; CDMA + WCDMA, 2 + 2 W/kg; 2 h	Nessun effetto sullo stress ossidativo (formazione di ROS, attività di SOD e riduzione di GSH)
Kim <i>et al.</i> 2012 (359)	Cellule epiteliali tumorali umane (MCF10A)	CDMA, 4 W/kg; CDMA + WCDMA, 2 + 2 W/kg; 4 h o 2 h per 3 d consecutivi	Nessuna variazione nell'espressione dei livelli di HSPs e MAPKs
Kang <i>et al.</i> 2014 (360)	Cellule neuronali (U87, PC12, SH-SY5Y)	CDMA (837 MHz) + WCDMA (1950 MHz), 2 + 2 W/kg; 2 h	Aumento di ROS nelle U87 e nelle PC12 6 h e 12 h dopo l'esposizione. Nessun effetto nelle altre condizioni sperimentali adottate. Nessun effetto nelle colture co-esposte ad H ₂ O ₂ o menadione

Rif.: Riferimento bibliografico; **CDMA:** Code Division Multiple Access; **GSH:** glutatione ridotto; **HSP:** Heat Shock Proteins; **H₂O₂:** perossido di idrogeno; **MAPK:** Mitogen-Activated Protein Kinase; **ROS:** Specie reattive dell'ossigeno; **SOD:** superossido dismutasi; **WCDMA:** Wideband-Code Division Multiple Access; **d:** giorno/i

Per quanto riguarda le indagini che hanno valutato gli effetti cancerogeni della co-esposizione a RF e ad altri agenti chimici e fisici caratterizzati da meccanismi di azione noti, gli studi sono stati effettuati su vari tipi cellulari e applicando diversi protocolli sperimentali (con esposizione a RF erogata prima, durante o dopo il trattamento con l'altro agente). Anche in questo caso sono stati ottenuti risultati non univoci: in base alle condizioni sperimentali adottate, gli effetti, quando riscontrati sono stati di tipo additivo o protettivo (Tabella 21).

Tabella 21. Studi *in vitro* su vari endpoint correlati alla cancerogenesi in seguito a co-esposizioni a radiofrequenze e ad agenti chimici o fisici

Studio (Rif.)	Tipo cellulare	Esposizione	Co-esposizione	Risultati
Luukkonen <i>et al.</i> 2009 (316)	Neuroblastoma umano (SH-SY5Y)	872 MHz, CW e GSM; 5 W/kg; 1 h	Menadione	CW: aumento della migrazione del DNA e di ROS rispetto a colture trattate con menadione.
Zhijian <i>et al.</i> 2010 (315)	Cellule umane linfoblastoidi (HMY2.CIR)	1800 MHz, GSM; 2 W/kg; 2 h; 5 min on/10 min off	Doxorubicina prima, dopo o insieme alla RF	GSM: nessun effetto
Zhijian <i>et al.</i> 2009 (314)	Linfociti umani	1800 MHz, GSM; 2 W/kg; 24 h; 5 min on/10 min off	Raggi X (0,25, 0,5, 1,0 e 2,0 Gy) dopo la RF	Effetto sul riparo del DNA in funzione del protocollo di co-esposizione

Studio (Rif.)	Tipo cellulare	Esposizione	Co-esposizione	Risultati
Manti <i>et al.</i> 2008 (296)	Linfociti umani	1950 MHz, UMTS; 0,5 e 2 W/kg; 24 h	Raggi X (4 Gy) prima della RF	Nessun effetto
Sannino <i>et al.</i> 2009 (299)	Linfociti umani	900 MHz, GSM; 1,25 W/kg; 20 h (da 24 a 44 h dopo la PHA)	MMC dopo 48 h di crescita	Significativa riduzione del danno indotto dalla MMC nelle colture co-esposte
Zeni <i>et al.</i> 2012 (303)	Linfociti umani	1950 MHz, UMTS; 1,25, 0,6, 0,3 e 0,15 W/kg; 20 h (da 24 a 44 h dopo la PHA)	MMC dopo 48 h di crescita	Significativa riduzione del danno indotto dalla MMC solo nelle colture co-esposte a 0,3 W/kg
Sannino <i>et al.</i> 2011 (302)	Linfociti umani	900 MHz, GSM; 1,25 W/kg; 20 h in differenti fasi del ciclo cellulare	MMC dopo 48 h di crescita	Significativa riduzione del danno indotto dalla MMC solo nelle colture co-esposte in fase S del ciclo cellulare
Sannino <i>et al.</i> 2014 (361)	Linfociti umani	1950 MHz, UMTS; 0,3 W/kg; 20 h (da 24 a 44 h dopo la PHA)	Raggi X (1,5 Gy) dopo 48 h di crescita	Significativa riduzione del danno al DNA indotto dai raggi X
Gajski & Garaj-Vrhovac 2009 (320)	Linfociti di ratto	915 MHz, GSM; 2,4 W/m ² (SAR calcolato 0,6 W/kg); 30 min	Veleno di api 4 h prima e subito prima della RF	Il veleno d'api protegge dal danno al DNA indotto dalla RF
Sannino <i>et al.</i> 2009 (307)	Fibroblasti umani da soggetti sani (ES-1) e da donatori con sindrome di Turner (TS)	900 MHz, GSM; 1 W/kg; 24 h	MX per 1 h immediatamente dopo la RF	Nessun danno al DNA
Luukkonen <i>et al.</i> 2010 (317)	Neuroblastoma umano (SH-SY5Y)	872 MHz, CW e GSM; 5W/kg; 1 h (ROS) o 3 h (migrazione del DNA)	FeCl ₂ (ROS) o FeCl ₂ + DEM (migrazione del DNA) insieme alla RF	Nessun danno al DNA; nessun effetto sulla formazione di ROS
Brescia <i>et al.</i> 2009 (339)	Cellule linfoblastoidi umane (Jurkat)	1950 MHz, UMTS; 0,5 e 2 W/kg; 5-60 min, 24 h	FeSO ₄ contemporaneamente o insieme alla RF	Nessun effetto sulla formazione di ROS
Del Vecchio <i>et al.</i> 2009 (329)	Neuroni corticali primari di ratto; Neuroni colinergici di topo (SN56)	900 MHz, GSM; 1 W/kg; 24 e 144 h	H ₂ O ₂ , glutammato o 25-35AA beta-amiloide	Aumento dello stress ossidativo indotto da H ₂ O ₂ nelle cellule SN56
Canseven <i>et al.</i> 2015 (362)	Cellule di linfoma di Burkitt (Raji)	1800 MHz, GSM; 0,35 W/kg; 24 h	Gemcitabine prima della RF	Aumento di apoptosi indotta da Gemcitabine
Hirose <i>et al.</i> 2008 (350)	Fibroblasti embrionali di topo (BALB/3T3)	2142 MHz, WCDMA; 0,08 e 0,8 W/kg 6 settimane	TPA o MCA + TPA	Assenza di trasformazione o promozione del tumore

Rif.: Riferimento bibliografico; **CW:** Onda continua; **DEM:** Diethyl Maleate; **FeCl₂:** Ferrous Chloride; **GSM:** Global System for Mobile Communication; **H₂O₂:** perossido di idrogeno; **MCA:** 3-methylcholanthrene; **MMC:** Mitomycin-C; **MX:** 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone; **PHA:** fitoemoagglutinina; **ROS:** Specie reattive dell'ossigeno; **TPA:** 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate; **UMTS:** Universal Mobile Telecommunications System

Quadro d'insieme sugli studi *in vitro*

Il danno al DNA è senza dubbio il parametro più interessante e significativo da misurare negli studi di cancerogenesi *in vitro*. La maggioranza degli studi disponibili non evidenzia danni al DNA a seguito dell'esposizione a radiofrequenze. Tuttavia, in alcune indagini sono state riscontrate delle alterazioni e, in questi casi, l'effetto sembra dipendere dal tipo cellulare e dai parametri elettromagnetici impiegati (frequenza, modulazione del segnale). È anche interessante notare che, nella maggior parte degli studi che non riportano effetti, è stata valutata la frequenza di aberrazioni cromosomiche e di micronuclei che sono indicatori di danno "fissato" al DNA, cioè permanente e non riparabile. Al contrario, nella maggior parte degli studi che riportano effetti sono state esaminate la migrazione del DNA, le anomalie del fuso mitotico e la formazione di foci, che sono indicatori di danno "non fissato", cioè transitorio e riparabile.

Quando sono stati valutati *endpoint* non correlati alla genotossicità, nella maggior parte dei casi non sono stati evidenziati effetti dell'esposizione a RF, sebbene in alcuni casi siano stati osservati effetti prevalentemente reversibili.

Per quanto riguarda gli studi sulle co-esposizioni a RF e ad agenti chimici o fisici, i risultati indicano aumenti, riduzioni o nessun effetto dell'esposizione a RF e queste osservazioni non sono correlate ad uno specifico protocollo sperimentale. Poiché il numero di studi è limitato e i protocolli di co-esposizione sono numerosi (differenti trattamenti chimici e fisici, differenti condizioni di esposizione, differenti tipi cellulari, differenti parametri biologici esaminati) non è possibile al momento trarre conclusioni definitive e la rilevanza dei risultati per la salute umana è poco chiara.

VALUTAZIONI DEL RISCHIO CANCEROGENO

Valutazione della IARC

La IARC ha un programma di attività, le “Monografie”, dedicato all’identificazione e alla valutazione delle cause ambientali dei tumori negli esseri umani (363).

Le valutazioni della IARC riguardano il potenziale di cancerogenicità dell’agente (*hazard*), non la probabilità che si sviluppi una neoplasia in conseguenza dell’esposizione a quell’agente (*risk*), e vengono effettuate da esperti internazionali sulla base di revisioni sistematiche della letteratura scientifica.

Il gruppo di esperti analizza la letteratura rilevante in accordo a criteri predefiniti, incentrati sulla determinazione della qualità e della forza delle evidenze a favore dell’ipotesi che l’agente causi il cancro. Le pubblicazioni esaminate includono:

- studi di caratterizzazione dell’esposizione umana all’agente;
- studi epidemiologici sui tumori tra le persone esposte all’agente (evidenza nell’uomo);
- studi sperimentali sui tumori in animali da laboratorio trattati con l’agente (evidenza nell’animale);
- studi sui meccanismi attraverso cui si sviluppano i tumori in risposta all’agente (evidenze di meccanismi di interazione).

Le evidenze provenienti dagli studi epidemiologici, dagli studi su modelli animali e dagli studi sui meccanismi d’azione vengono valutate separatamente e poi classificate in base allo schema sviluppato dall’agenzia e descritto nel Preambolo alle Monografie.

Nel gennaio 2019 la IARC ha pubblicato una revisione del proprio sistema di classificazione (363) e la descrizione riportata nelle Tabelle 22 e 23 è basata su questo aggiornamento.

Il processo di valutazione si conclude con l’assegnazione dell’agente ad uno dei quattro gruppi in cui si articola oggi la classificazione finale (*overall*) della IARC (Tabella 22).

Le modifiche più rilevanti, rispetto alla prassi in vigore fino al 2018, consistono nell’introduzione di una procedura standardizzata di valutazione delle evidenze derivanti dagli studi sui meccanismi d’azione a livello cellulare e subcellulare (Tabella 22) e nell’abolizione del preesistente Gruppo 4 (agente probabilmente non cancerogeno) per quanto attiene alla classificazione conclusiva (Tabella 23).

La IARC è un’agenzia specializzata della WHO e, nel contesto dell’*International EMF Project*, ha valutato la cancerogenicità dei campi a RF nel maggio del 2011 (2, 3).

Il panel ha esaminato le evidenze scientifiche al momento disponibili ed ha espresso giudizi distinti sulle evidenze epidemiologiche relative alle esposizioni professionali, da sorgenti ambientali o da telefoni mobili, e sulle evidenze di cancerogenicità negli animali da laboratorio.

I campi elettromagnetici a RF sono stati classificati nel gruppo 2B (agenti possibilmente cancerogeni) in base a limitata evidenza nell’uomo, limitata evidenza negli animali e debole supporto fornito dagli studi sui meccanismi (Tabella 24).

Tabella 22. Classificazione IARC delle evidenze derivanti dagli studi su uomo, animali da esperimento e meccanismi d'azione

Linea di evidenza	Forza della evidenza	Significato e criteri di classificazione
Uomo	Sufficiente	È stata stabilita un'associazione causale tra esposizione all'agente e cancro negli esseri umani. Ovvero, è stata osservata un'associazione positiva tra esposizione all'agente e cancro in studi nei quali effetti casuali o dovuti a distorsioni e/o a confondimento sono stati esclusi con ragionevole certezza.
	Limitata	È stata osservata un'associazione positiva tra esposizione all'agente e cancro la cui interpretazione causale è credibile, ma effetti casuali o dovuti a distorsioni e/o confondimento non possono essere esclusi con ragionevole certezza.
	Inadeguata	Gli studi disponibili sono di qualità, coerenza o precisione statistica insufficienti per trarre conclusioni sulla presenza o assenza di un'associazione causale tra esposizione e cancro, oppure non sono disponibili dati sul cancro nell'uomo.
	Suggestiva di non-cancerogenicità	Sono disponibili numerosi studi di alta qualità che coprono l'intera gamma di livelli di esposizione che gli esseri umani possono incontrare e sono coerenti tra loro nel non mostrare un'associazione positiva tra esposizione all'agente e tumori studiati a qualsiasi livello di esposizione osservato. I risultati di questi studi (da soli o in combinazione) dovrebbero avere intervalli di confidenza stretti con il limite superiore al di sotto o vicino al valore nullo. Distorsioni ed effetti di confondimento sono stati esclusi con ragionevole sicurezza e gli studi sono stati considerati informativi. La conclusione di "evidenza suggestiva di non-cancerogenicità" è limitata alle sedi tumorali, alle popolazioni, alle fasi di vita, alle condizioni e livelli di esposizione, nonché alle durate di osservazione, considerate dagli studi disponibili. Inoltre, la possibilità di un rischio molto piccolo ai livelli di esposizione studiati non può mai essere esclusa.

Linea di evidenza	Forza della evidenza	Significato e criteri di classificazione
Animali da esperimento	Sufficiente	<p>È stata stabilita una relazione causale tra esposizione all'agente e cancro negli animali da esperimento, sulla base di un'aumentata incidenza di neoplasie maligne o di un'appropriata combinazione di neoplasie benigne e maligne in: (a) due o più specie di animali o (b) due o più studi indipendenti in una specie effettuati in tempi diversi o in diversi laboratori e/o con protocolli diversi.</p> <p>Anche un'aumentata incidenza di neoplasie maligne o di un'adeguata combinazione di neoplasie benigne e maligne in entrambi i sessi di una singola specie in uno studio ben condotto, idealmente in accordo alle Buone Pratiche di Laboratorio (BPL), può fornire evidenza sufficiente.</p> <p>Eccezionalmente, un'evidenza sufficiente di cancerogenicità può essere fornita da un singolo studio in una sola specie e in un solo sesso, quando i tumori maligni insorgono a un livello insolito per incidenza, sede, tipo di tumore o età all'occorrenza, oppure quando vi sono chiare osservazioni di tumori in sedi multiple.</p>
	Limitata	<p>I dati suggeriscono un effetto cancerogeno ma sono limitati per consentire una valutazione definitiva perché, ad esempio: (a) l'evidenza di cancerogenicità è limitata a un singolo esperimento e non soddisfa i criteri per l'evidenza sufficiente; (b) l'agente aumenta l'incidenza solo di neoplasie benigne o lesioni con potenziale neoplastico incerto; (c) l'agente aumenta la molteplicità di tumori o diminuisce la latenza tumorale, ma non aumenta l'incidenza del tumore; (d) l'evidenza di cancerogenicità è limitata agli studi di iniziazione-promozione; (e) l'evidenza di cancerogenicità è limitata agli studi osservazionali su animali non da laboratorio (es. animali da compagnia); o (f) ci sono questioni irrisolte sull'adeguatezza del disegno, della realizzazione o dell'interpretazione degli studi disponibili.</p>
	Inadeguata	<p>Gli studi non possono essere interpretati come indicanti la presenza o l'assenza di un effetto cancerogeno a causa di importanti limiti qualitativi o quantitativi, oppure non sono disponibili dati sul cancro negli animali da esperimento.</p>
	Suggestiva di non-cancerogenicità	<p>Sono disponibili studi ben condotti (es. condotti in accordo alle BPL) che coinvolgono entrambi i sessi di almeno due specie e dimostrano che, entro i limiti dei test utilizzati, l'agente non è cancerogeno. La conclusione di "evidenza suggestiva di non-cancerogenicità" è limitata alla specie, ai siti tumorali, all'età all'esposizione, nonché alle condizioni e livelli di esposizione considerati dagli studi disponibili.</p>

Linea di evidenza	Forza della evidenza	Significato e criteri di classificazione
Meccanismi di azione	Forte	<p>È disponibile un numero considerevole di studi su una serie di <i>endpoint</i> pertinenti alla cancerogenesi in una o più specie di mammiferi, i cui risultati sono coerenti nell'indicare la potenzialità cancerogena dell'agente.</p> <p>Considerazioni quantitative struttura-attività, test <i>in vitro</i> su cellule di mammiferi non umani ed esperimenti su specie non mammifere possono fornire prove corroboranti, ma in genere non forniscono di per sé prove convincenti. Tuttavia, risultati coerenti su diversi sistemi di test in diverse specie possono fornire una forte evidenza. Si sottolinea che l'aggettivo "forte" si riferisce al peso delle evidenze, non alla potenza.</p> <p>Questa classificazione viene applicata a tre distinti argomenti:</p> <ol style="list-style-type: none"> Forte evidenza che l'agente appartiene, sulla base di considerazioni meccanicistiche, a una classe di agenti uno o più membri della quale sono stati classificati come cancerogeni o probabilmente cancerogeni per l'uomo. Le considerazioni possono andare oltre le relazioni quantitative struttura-attività per incorporare somiglianze nell'attività biologica rilevanti per le caratteristiche chiave comuni tra sostanze chimiche dissimili (es. basate su docking molecolare, dati -omics). Forte evidenza che l'agente presenta caratteristiche-chiave degli agenti cancerogeni (364). In questo caso, sono possibili tre descrittori: <ol style="list-style-type: none"> (1) La forte evidenza deriva da studi su esseri umani esposti (i risultati relativi a un tipo specifico di tumore possono essere utili in questa determinazione). (2) La forte evidenza deriva da studi su cellule o tessuti umani primari (i.e., campioni biologici ottenuti dall'uomo come negli studi di esposizione <i>ex vivo</i>; cellule primarie umane e/o altri sistemi umanizzati). (3) La forte evidenza deriva da studi su sistemi sperimentali (può includere uno o alcuni studi su cellule e tessuti primari umani). Forte evidenza che il meccanismo di cancerogenicità negli animali da esperimento non è operante negli esseri umani. Questa classificazione non si applica quando vi è forte evidenza meccanicistica che l'agente presenta caratteristiche-chiave degli agenti cancerogeni (364).
	Limitata	<p>L'evidenza è suggestiva, ma: (a) gli studi coprono una gamma ristretta di esperimenti, <i>endpoint</i> rilevanti e/o specie; (b) ci sono incoerenze inspiegabili tra studi con disegno simile; e/o (c) ci sono incoerenze inspiegabili tra studi su diversi <i>endpoint</i> o su diversi sistemi sperimentali.</p>
	Inadeguata	<p>I risultati che di solito conducono alla conclusione di evidenza meccanicistica inadeguata includono: (a) pochi o nessun dato disponibile; (b) questioni irrisolte sull'adeguatezza del disegno, della realizzazione o dell'interpretazione degli studi; (c) i risultati disponibili sono negativi.</p>

Tabella 23. Classificazione *overall* della IARC

Linea di ricerca			Classificazione
Uomo	Animali	Meccanismi	
Sufficiente	Non necessaria	Non necessaria	Cancerogeno per gli esseri umani (Gruppo 1)
Limitata o Inadeguata	Sufficiente	Forte (b)-(1)	
Limitata	Sufficiente	Forte (b)-(2-3), Limitata o Inadeguata	Probabile cancerogeno per gli esseri umani (Gruppo 2A)
Inadeguata	Sufficiente	Forte (b)-(2)	
Limitata	Meno di Sufficiente	Forte (b)-(1-3)	
Inadeguata	Non necessaria	Forte (a)	
Limitata	Meno di sufficiente	Limitata o Inadeguata	Possibile cancerogeno per gli esseri umani (Gruppo 2B)
Inadeguata	Sufficiente	Forte (b) (3), Limitata o Inadeguata	
Inadeguata	Meno di sufficiente	Forte (b) (1-3)	
Limitata	Sufficiente	Forte (c) (meccanismo non operante nell'uomo)	
Inadeguata	Sufficiente	Forte (c) (meccanismo non operante nell'uomo)	Non classificabile riguardo alla cancerogenicità per gli esseri umani (Gruppo 3)
Ogni altra combinazione non precedentemente esplicitata			

Tabella 24. Classificazione IARC dei campi elettromagnetici a radiofrequenze

Sorgenti di esposizione	Evidenza nell'uomo	Evidenza nell'animale	Overall
Professionali	Inadeguata		Gruppo 2B (possibili cancerogeni)
Ambientali	Inadeguata	Limitata	
Telefoni mobili	Limitata		

La limitata evidenza epidemiologica si basava sull'incremento del rischio di glioma (e in minor misura di neuroma acustico) in relazione all'uso di telefoni mobili osservato in alcuni degli studi epidemiologici considerati più influenti (85, 96-98, 129).

Il significato di questa classificazione non è intuitivo e può essere travisato (365).

Pertanto, la IARC ha ritenuto utile ribadire che i campi elettromagnetici a radiofrequenza sono classificati nel gruppo 2B perché c'è un'evidenza tutt'altro che conclusiva che l'esposizione possa causare il cancro negli esseri umani o negli animali (366).

In linea con questa valutazione, la quarta edizione del Codice Europeo contro il Cancro chiarisce che le radiazioni non ionizzanti, inclusi i campi elettromagnetici a RF, non sono una causa accertata di tumori e pertanto non vengono menzionati nelle raccomandazioni finalizzate a ridurre il rischio di tumori (367).

Valutazioni successive alla classificazione IARC

Come già segnalato, l'OMS sta preparando un aggiornamento della valutazione di tutti i rischi per la salute da esposizione a radiofrequenze.

In attesa di questa monografia, gli sviluppi della ricerca pertinente sono costantemente monitorati da panel nazionali e internazionali di esperti e, successivamente alla valutazione della IARC, sono stati pubblicati numerosi aggiornamenti delle evidenze scientifiche sulla cancerogenicità delle radiazioni a radiofrequenza (Tabella 25).

Tabella 25. Valutazioni delle evidenze scientifiche sulla cancerogenicità delle radiofrequenze successive alla valutazione della IARC (2011-18)

Paese	Panel di esperti e anno di pubblicazione	Riferimento
Europa	Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR), 2015	(75, 368)
Francia	Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), 2013	(369)
Germania	German Commission on Radiological Protection (SSK), 2011	(370, 371)
Norvegia	Norwegian Institute of Health Expert Committee, 2012	(372)
Paesi Bassi	Health Council of the Netherlands (HCNL), 2013, 2014 e 2016	(76, 373, 374)
Regno Unito	Advisory Group on Non-Ionising Radiation (AGNIR), 2012	(375)
Svezia	Swedish Council for Working Life and Social Research, 2012	(376)
	SSM's Scientific Council on Electromagnetic Fields, 2013-2018	(377-381)
Australia	Australian Radiation Protection and Nuclear Safety Agency (ARPANSA), 2014 e 2017	(382, 383)
Canada	The Royal Society of Canada Expert Panel, 2014	(384)
Nuova Zelanda	New Zealand Ministry of Health, 2015	(385)

Le conclusioni di queste valutazioni sono largamente sovrapponibili e concordano nel ritenere che le attuali evidenze scientifiche non richiedano modifiche all'impostazione degli standard di protezione correnti (386, 387).

Ci si può concentrare, pertanto, sul più recente rapporto del panel SCENIHR, il comitato di esperti che fornisce supporto scientifico alla Commissione Europea in materia di rischi emergenti per la salute, pubblicato nel 2015. Il mandato di questo panel consisteva nell'aggiornare, mediante una revisione sistematica e critica della letteratura pertinente, le evidenze scientifiche sugli effetti dell'esposizione a campi elettromagnetici (in diverse bande di frequenza) rispetto alla precedente opinione del 2009.

Le conclusioni del rapporto SCENIHR sui rischi di tumore da esposizione a campi a RF, qui di seguito riportate, sono la traduzione letterale dei brani pertinenti di una sintesi dell'opinione pubblicata su una rivista scientifica (368):

Nell'insieme, gli studi epidemiologici sull'esposizione a campi elettromagnetici a radiofrequenze da telefoni mobili non evidenziano un incremento del rischio di tumori cerebrali. Inoltre, essi non indicano un incremento del rischio di altri tumori nella regione della testa e del collo. Alcuni studi hanno sollevato questioni relative all'aumento del rischio di glioma e di neuroma acustico in rapporto all'uso intenso dei telefoni mobili. I risultati degli studi di coorte e gli studi sui trend temporali d'incidenza non supportano un incremento del rischio di glioma, mentre rimane aperta la possibilità di un'associazione con il neuroma acustico. Gli studi epidemiologici non indicano incrementi di rischio per altre neoplasie, inclusi i tumori infantili. Un gran numero di studi in vivo ben condotti e basati su un'ampia varietà di modelli animali hanno prodotto risultati prevalentemente negativi. Successivamente all'ultima opinione sono stati pubblicati molti studi in vitro su effetti genotossici e di altro tipo. La maggior parte di questi studi non riporta effetti dell'esposizione a livelli sub-termici di radiazione a radiofrequenze, benché in alcuni casi siano stati osservati rotture del filamento di DNA e danni al fuso mitotico.

CONCLUSIONI

La ricerca condotta negli ultimi decenni ha affrontato molti aspetti relativi ad eventuali effetti nocivi dell'esposizione a livelli di radiofrequenze inferiori agli standard per la prevenzione degli effetti accertati, basati su meccanismi d'interazione noti. È stata raggiunta una maggiore chiarezza riguardo all'assenza di alcuni effetti negativi sulla salute che si sospettava potessero derivare dall'esposizione, mentre alcune domande non hanno ancora trovato risposte soddisfacenti e richiedono ulteriori approfondimenti scientifici.

Ad esempio, per quanto concerne il rischio di tumori cerebrali in relazione all'esposizione a radiofrequenze da telefoni mobili, i dati ad oggi disponibili suggeriscono che l'uso comune del cellulare non sia associato all'incremento del rischio di alcun tipo di tumore cerebrale.

Rimane un certo grado d'incertezza riguardo alle conseguenze di un uso molto intenso, in particolare dei cellulari della prima e seconda generazione caratterizzati da elevate potenze di emissione. In considerazione dell'assenza di incrementi nell'andamento temporale dei tassi d'incidenza e dei risultati negativi degli studi coorte, anche piccoli incrementi di rischio sembrano poco verosimili, ma non si possono escludere.

Inoltre, gli studi finora effettuati non hanno potuto analizzare gli effetti a lungo termine dell'uso del cellulare iniziato da bambini e di un'eventuale maggiore vulnerabilità a questi effetti durante l'infanzia.

Questi quesiti irrisolti richiedono approfondimenti scientifici mediante studi prospettici di coorte e il continuo monitoraggio dei trend temporali dell'incidenza dei tumori cerebrali.

Le indagini di misura dell'esposizione personale a radiofrequenze, finalizzate a valutare la variabilità tra strati di popolazione e il contributo di diverse sorgenti, sono un'altra priorità di ricerca, in particolare per l'Italia.

Dal punto di vista delle implicazioni normative, a parere della WHO e di numerosi *panel* internazionali di esperti, le evidenze scientifiche correnti, sebbene non consentano di escludere completamente la possibilità di effetti a lungo termine dell'esposizione prolungata a bassi livelli di campi a radiofrequenza, non giustificano modifiche sostanziali all'impostazione corrente degli standard internazionali di prevenzione dei rischi per la salute.

BIBLIOGRAFIA

1. Feychting M, Schüz J. Electromagnetic fields. In: Thun M LM, Cerhan JR, Haiman CA, Schottenfeld D (Ed.). *Cancer epidemiology and prevention*. Fourth ed. New York: Oxford University Press; 2017. p. 260-74.
2. Baan R, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, *et al.* Carcinogenicity of radiofrequency electromagnetic fields. *The Lancet Oncology* 2011;12(7):624-6.
3. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Non-ionizing radiation, Part 2: Radiofrequency electromagnetic fields*. Lyon: IARC Press 2013.
4. World Health Organization (WHO). *Electromagnetic fields and public health: mobile phones*. WHO Factsheets. 2014;193.
5. World Health Organization (WHO). *WHO handbook for guideline development*. Second ed. Geneva: WHO Press; 2014.
6. World Health Organization (WHO). *Framework for developing health-based electromagnetic field standards*. Geneva: WHO Press; 2006.
7. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP). Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic, and electromagnetic fields (up to 300 GHz). *Health Phys* 1998;74(4):494-522.
8. van Deventer ET, Foster KR. Risk assessment and risk communication for electromagnetic fields: a World Health Organization perspective. In: Wiedemann PM, Schutz H (Ed.). *The role of evidence in risk characterization: making sense of conflicting data*. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co KGaA; 2008. p. 13-24.
9. Wiedemann PM, Schuetz H, Boerner F, Clauberg M, Croft R, Shukla R, *et al.* When precaution creates misunderstandings the unintended effects of precautionary information on perceived risks, the EMF case. *Risk Anal* 2013;33(10):1788-801.
10. Barnett J, Timotijevic L, Vassallo M, Shepherd R. Precautionary advice about mobile phones: public understandings and intended responses. *J Risk Res* 2008;11(4):525-40.
11. Crivellari P. La regolazione del rischio sanitario dovuto alle emissioni elettromagnetiche delle antenne per la telefonia mobile: Genesi di un doppio primato italiano. *Rivista Italiana di Politiche Pubbliche* 2012;3:451-77.
12. Boehmert C, Wiedemann P, Pye J, Croft R. The Effects of precautionary messages about electromagnetic fields from mobile phones and base stations revisited: The role of recipient characteristics. *Risk Anal* 2017;37(3):583-97.
13. Dhungel A, Zmirou-Navier D, van Deventer E. Risk management policies and practices regarding radio frequency electromagnetic fields: results from a WHO survey. *Radiat Prot Dosimetry* 2015;164(1-2):22-7.
14. IEEE. *Standard for safety levels with respect to human exposure to radio frequency electromagnetic fields, 3 kHz to 300 GHz*. New York, NY: Institute of Electrical and Electronic Engineers; 2006. (IEEE Std C95.1™-2005).
15. Australian Radiation Protection and Nuclear Safety Agency (ARPANSA). Maximum exposure levels to radiofrequency fields — 3 kHz to 300 GHz. Yallambie, VIC: ARPANSA; 2002.
16. IEC 62369-1. Evaluation of human exposure to electromagnetic fields from short range devices (SRDs) in various applications over the frequency range 0 GHz to 300 GHz. Part 1: Fields produced by devices used for electronic article surveillance, radio frequency identification and similar systems. International Electrotechnical Commission; 2008.

17. Curcuruto S, Baratta C, Logorelli M, d'Amore G, Anglesio L, Adda S, *et al.* Documento istruttorio a supporto del legislatore per le modifiche del quadro normativo sui CEM-RF elaborato da ISRPA-ARPA e FUB. Roma: ISPRA; 2013.
18. Anglesio L, Benedetto A, Bonino A, Colla D, Martire F, Saudino Fusette S, *et al.* Population exposure to electromagnetic fields generated by radio base stations: evaluation of the urban background by using provisional model and instrumental measurements. *Radiat Prot Dosimetry* 2001;97(4):355-8.
19. Comitato Elettrotecnico Italiano. Guida alla realizzazione di una stazione radio base per rispettare i limiti di esposizione ai campi elettromagnetici in alta frequenza. Milano: CEI; 2002.
20. Troisi F, Boumis M, Grazioso P. The Italian national electromagnetic field monitoring network. *Ann Telecommun* 2008;63(1-2):97-108.
21. Rowley JT, Joyner KH. Observations from national Italian fixed radiofrequency monitoring network. *Bioelectromagnetics* 2016;37(2):136-9.
22. Gajšek P. Electromagnetic field exposure assessment in workers and the general public: Measurement techniques and experimental dosimetry. In: Licitra G, d'Amore G, Magnoni M editors. *Physical agents in the environment and workplace*. Boca Raton, FL: CRC Press - Taylor & Francis Group; 2018. p. 179-95.
23. Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale del Piemonte. *Relazione sullo stato dell'ambiente del Piemonte 2018*. Torino: ARPA Piemonte; 2018. Disponibile all'indirizzo: <http://relazione.ambiente.piemonte.it/2018/it>; ultima consultazione 20/4/2019.
24. Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale. *XII Rapporto sulla qualità dell'ambiente urbano*. Roma: ISPRA; 2016.
25. Lauer O, Frei P, Gosselin MC, Joseph W, Rösli M, Frohlich J. Combining near- and far-field exposure for an organ-specific and whole-body RF-EMF proxy for epidemiological research: a reference case. *Bioelectromagnetics* 2013;34(5):366-74.
26. Schmid G, Preiner P, Lager D, Uberbacher R, Georg R. Exposure of the general public due to wireless LAN applications in public places. *Radiat Prot Dosimetry* 2007;124(1):48-52.
27. Foster KR. Radiofrequency exposure from wireless LANs utilizing Wi-Fi technology. *Health Phys* 2007;92(3):280-9.
28. Kühn S, Kuster N. *Development of procedures for the EMF exposure evaluation of wireless devices in home and office environments. Supplement 1: Close-to-body and base station wireless data communication devices*. Zurich: IT'IS Foundation ETH; 2006.
29. Martinez-Burdalo M, Martin A, Sanchis A, Villar R. FDTD assessment of human exposure to electromagnetic fields from WiFi and Bluetooth devices in some operating situations. *Bioelectromagnetics* 2009;30(2):142-51.
30. Findlay RP, Dimbylow PJ. SAR in a child voxel phantom from exposure to wireless computer networks (Wi-Fi). *Phys Med Biol* 2010;55(15):N405-11.
31. Khalid M, Mee T, Peyman A, Addison D, Calderon C, Maslanyj M, *et al.* Exposure to radio frequency electromagnetic fields from wireless computer networks: duty factors of Wi-Fi devices operating in schools. *Prog Biophys Mol Biol* 2011;107(3):412-20.
32. Joseph W, Pareit D, Vermeeren G, Naudts D, Verloock L, Martens L, *et al.* Determination of the duty cycle of WLAN for realistic radio frequency electromagnetic field exposure assessment. *Prog Biophys Mol Biol* 2013;111(1):30-6.
33. Aerts S, Deschrijver D, Verloock L, Dhaene T, Martens L, Joseph W. Assessment of outdoor radiofrequency electromagnetic field exposure through hotspot localization using kriging-based sequential sampling. *Environ Res* 2013;126:184-91.

34. Gledhill M. *Exposures to radiofrequency fields from WiFi in New Zealand schools*. Christchurch, New Zealand: EMF Services; 2014. (Report 2014/02).
35. Industry Canada. *Case study: Measurements of radio frequency exposure from Wi-Fi devices*. Ottawa, Ontario: Industry Canada; 2012.
36. Karipidis K, Henderson S, Wijayasinghe D, Tjong L, Tinker R. Exposure to radiofrequency electromagnetic fields from Wi-Fi in Australian schools. *Radiat Prot Dosimetry* 2017;175(4):432-9.
37. van Wel L, Vermeulen R, van Eijnden M, Vrijkotte T, Kromhout H, Huss A. Radiofrequency exposure levels in Amsterdam schools. *Bioelectromagnetics* 2017;38(5):397-400.
38. Ibrani M, Ahma L, Hamiti E. Assessment of the exposure of children to electromagnetic fields from wireless communication devices in home environments. *IET Commun* 2014;8(12):2222-8.
39. Vermeeren G, Markakis I, Goeminne F, Samaras T, Martens L, Joseph W. Spatial and temporal RF electromagnetic field exposure of children and adults in indoor micro environments in Belgium and Greece. *Prog Biophys Mol Biol* 2013;113(2):254-63.
40. Juhász P, Bakos J, Nagy N, Jánossy G, Finta V, Thuróczy G. RF personal exposimetry on employees of elementary schools, kindergartens and day nurseries as a proxy for child exposures. *Prog Biophys Mol Biol* 2011;107(3):449-55.
41. Bhatt CR, Redmayne M, Billah B, Abramson MJ, Benke G. Radiofrequency-electromagnetic field exposures in kindergarten children. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2017;27(5):497-504.
42. Barbiroli M, Carciofi C, Guiducci D. Assessment of population and occupational exposure to Wi-Fi systems: Measurements and simulations. *IEEE T Electromagn C* 2011;53(1):219-28.
43. Autorità per le Garanzie nelle Telecomunicazioni (AGCOM). Delibera n. 231/18/CONS. Procedure per l'assegnazione e regole per l'utilizzo delle frequenze disponibili nelle bande 694-790 MHz, 3600-3800 MHz e 26.5-27.5 GHz per sistemi terrestri di comunicazioni elettroniche al fine di favorire la transizione verso la tecnologia 5G, ai sensi della legge 27 dicembre 2017, n. 205, (2018).
44. Bertin G, Buracchini E, Gianola P. RF Sources – Exposure assessment of mobile phone base station: 5th Generation wireless communication systems. In: Licitra G, d'Amore G, Magnoni M (Ed.). *Physical agents in the environment and workplace*. Boca Raton, FL: CRC Press - Taylor & Francis Group; 2018. p. 167-8.
45. Centro Interuniversitario Interazioni tra Campi Elettromagnetici e Biosistemi. *Elettromagnetismo, innovazione tecnologica e salute*. Genova: ICEmB; 2018.
46. IEC 62232-2. *Determination of RF field strength, power density and SAR in the vicinity of radiocommunication base stations for the purpose of evaluating human exposure*. Geneva: International Electrotechnical Commission; 2017.
47. IEC TR 62669. *Case studies supporting IEC 62232 - Determination of RF field strength, power density and SAR in the vicinity of radiocommunication base stations for the purpose of evaluating human exposure. Technical Report*. Geneva: International Electrotechnical Commission; 2019.
48. International Telecommunication Union (ITU). *ICT Statistics Database: Mobile phones*. ITU's ICT-Eye portal. Disponibile all'indirizzo: <https://www.itu.int/net4/itu-d/icteye>; ultima consultazione 15/7/2019.
49. Morrone A (Ed.). *I cittadini e le tecnologie della comunicazione. Indagine multiscopo sulle famiglie "I cittadini e il tempo libero", anno 2000*. Roma: Istituto Nazionale di Statistica; 2002.
50. Morrone A (Ed.). *Nazionale di Statistica. L'uso dei media e del cellulare in Italia. Indagine multiscopo sulle famiglie "I cittadini e il tempo libero", anno 2006*. Roma: Istituto Nazionale di Statistica; 2008.
51. Mild KH, Andersen JB, Pedersen GF. Is there any exposure from a mobile phone in stand-by mode? *Electromagn Biol Med* 2012;31(1):52-6.

52. Lönn S, Forssen U, Vecchia P, Ahlbom A, Feychting M. Output power levels from mobile phones in different geographical areas; implications for exposure assessment. *Occup Environ Med* 2004;61(9):769-72.
53. Vrijheid M, Mann S, Vecchia P, Wiart J, Taki M, Ardoino L, *et al.* Determinants of mobile phone output power in a multinational study: implications for exposure assessment. *Occup Environ Med* 2009;66(10):664-71.
54. Persson T, Tornevik C, Larsson LE, Loven J. Output power distributions of terminals in a 3G mobile communication network. *Bioelectromagnetics* 2012;33(4):320-5.
55. d'Amore G, Anglesio L, Benedetto A, Mantovan M, Polese M. Human exposure evaluation to mobile phone electromagnetic emissions. In: *Atti del III Convegno Nazionale Interazioni tra Campi Elettromagnetici e Biosistemi*. Napoli, 2-4 luglio 2014; Genova: ICEmB, p. 21-2.
56. d'Amore G, Anglesio L, Benedetto A, Caputo E, Mantovan M, Polesel M. Valutazione dell'esposizione a telefoni cellulari nelle diverse modalità di utilizzo. In: Guiducci D (Ed.). *Esposizione personale e uso del cellulare Campi elettromagnetici Le norme e la scienza*. Roma: Fondazione Ugo Bordoni; 2014. (I Quaderni di Teléma. 301 Suppl 1). p. 17-32.
57. IEC 62209-1. *Measurement procedure for the assessment of specific absorption rate of human exposure to radio frequency fields from hand-held and body-mounted wireless communication devices. Part 1: Devices used next to the ear (Frequency range of 300 MHz to 6 GHz)*. Geneva: International Electrotechnical Commission; 2016.
58. World Health Organization. *Research agenda for radiofrequency fields*. Geneva: WHO; 2010.
59. Sagar S, Dongus S, Schoeni A, Roser K, Eeftens M, Struchen B, *et al.* Radiofrequency electromagnetic field exposure in everyday microenvironments in Europe: A systematic literature review. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2018;28(2):147-60.
60. Roser K, Schoeni A, Struchen B, Zahner M, Eeftens M, Frohlich J, *et al.* Personal radiofrequency electromagnetic field exposure measurements in Swiss adolescents. *Environ Int* 2017;99:303-14.
61. Rösli M (Editor). *Epidemiology of electromagnetic fields*. Boca Raton, FL: CRC Press Taylor & Francis Group; 2014.
62. Auvinen A. Epidemiological study design: Architecture for research. In: Rösli M (Ed.). *Epidemiology of electromagnetic fields*. Boca Raton, FL: CRC Press - Taylor & Francis Group; 2014. p. 9-20.
63. Lagorio S. Confounding, reverse causation, and ecological fallacy. In: Rösli M (Ed.). *Epidemiology of electromagnetic fields*. Boca Raton, FL: CRC Press - Taylor & Francis Group; 2014. p. 67-90.
64. Feychting M. Selection and detection bias. In: Rösli M (Ed.). *Epidemiology of electromagnetic fields*. Boca Raton, FL: CRC Press - Taylor & Francis Group; 2014. p. 57-66.
65. Rösli M, Vienneau D. Epidemiological exposure assessment. In: Rösli M (Ed.). *Epidemiology of Electromagnetic Fields*. Boca Raton, FL: CRC Press - Taylor & Francis Group; 2014. p. 35-56.
66. Dos Santos Silva I. *Cancer epidemiology: Principles and methods*. Lyon, France: IARC Press; 1999.
67. Johansen C, Schüz J, Andreassen AS, Dalton SO. Study designs may influence results: the problems with questionnaire-based case-control studies on the epidemiology of glioma. *Br J Cancer* 2017;116(7):841-8.
68. Frei P, Rösli M. Exposure to radiofrequency electromagnetic fields in our everyday environment. In: Rösli M (Ed.). *Epidemiology of electromagnetic fields*. Boca Raton, FL: CRC Press - Taylor & Francis Group; 2014. p. 125-40.
69. Rooney AA, Cooper GS, Jahnke GD, Lam J, Morgan RL, Boyles AL, *et al.* How credible are the study results? Evaluating and applying internal validity tools to literature-based assessments of environmental health hazards. *Environ Int* 2016;92-93:617-29.

70. Lash TL, Fox MP, MacLehose RF, Maldonado G, McCandless LC, Greenland S. Good practices for quantitative *bias* analysis. *Int J Epidemiol* 2014;43(6):1969-85.
71. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Vecchione-Koval T, Wolinsky Y, Kruchko C, *et al.* CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014. *Neuro Oncol* 2017;19(suppl_5):v1-v88.
72. McNeill KA. Epidemiology of brain tumors. *Neurol Clin* 2016;34(4):981-98.
73. Rösli M, Lagorio S, Schoemaker MJ, Schüz J, Feychting M. Brain and salivary gland tumors and mobile phone use: Evaluating the evidence from various epidemiological study designs. *Annu Rev Public Health* 2019;40:221-38.
74. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015;4:1.
75. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR). *Potential health effects of exposure to electromagnetic fields (EMF)*. Luxembourg: European Commission; 2015.
76. Health Council of the Netherlands (HCNL). *Mobile phones and cancer Part 3. Update and overall conclusions from epidemiological and animal studies*. The Hague: Health Council of the Netherlands; 2016.
77. Al-Qahtani K. Mobile phone use and the risk of parotid gland tumors: A retrospective case-control study. *Gulf J Oncolog* 2016;1(20):71-8.
78. Leng L, Zhang Y. Etiology of pituitary tumors: A case control study. *Turk Neurosurg* 2016;26(2):195-9.
79. Aydin D, Feychting M, Schüz J, Tynes T, Andersen TV, Schmidt LS, *et al.* Mobile phone use and brain tumors in children and adolescents: a multicenter case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(16):1264-76.
80. Feltbower RG, Fleming SJ, Picton SV, Alston RD, Morgan D, Achilles J, *et al.* UK case control study of brain tumours in children, teenagers and young adults: a pilot study. *BMC Res Notes* 2014;7:14.
81. Dreyer NA, Loughlin JE, Rothman KJ. Cause-specific mortality in cellular telephone users. *JAMA* 1999;282(19):1814-6.
82. 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.
83. Gousias K, Markou M, Voulgaris S, Goussia A, Voulgari P, Bai M, *et al.* Descriptive epidemiology of cerebral gliomas in northwest Greece and study of potential predisposing factors, 2005-2007. *Neuroepidemiology* 2009;33(2):89-95.
84. Moon IS, Kim BG, Kim J, Lee JD, Lee WS. Association between vestibular schwannomas and mobile phone use. *Tumour Biol* 2014;35(1):581-7.
85. Cardis E, Armstrong BK, Bowman JD, Giles GG, Hours M, Krewski D, *et al.* Risk of brain tumours in relation to estimated RF dose from mobile phones: results from five Interphone countries. *Occup Environ Med* 2011;68(9):631-40.
86. Hardell L, Nasman A, Pahlson A, Hallquist A. Case-control study on radiology work, medical x-ray investigations, and use of cellular telephones as risk factors for brain tumors. *MedGenMed* 2000;2(2):E2.
87. Hardell L, Mild KH, Pahlson A, Hallquist A. Ionizing radiation, cellular telephones and the risk for brain tumours. *Eur J Cancer Prev* 2001;10(6):523-9.
88. Johansen C, Boice J, Jr., McLaughlin J, Olsen J. Cellular telephones and cancer--a nationwide cohort study in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(3):203-7.

89. Johansen C, Boice JD, Jr., McLaughlin JK, Olsen JH. [Use of cellular telephones and risk of cancer. A Danish cohort study]. *Ugeskr Laeger* 2002;164(12):1668-73.
90. Hardell L, Mild KH, Carlberg M. Further aspects on cellular and cordless telephones and brain tumours. *Int J Oncol* 2003;22(2):399-407.
91. Hardell L, Mild KH, Carlberg M, Hallquist A. Cellular and cordless telephone use and the association with brain tumors in different age groups. *Arch Environ Health* 2004;59(3):132-7.
92. Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. Use of cellular telephones and brain tumour risk in urban and rural areas. *Occup Environ Med* 2005;62(6):390-4.
93. 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.
94. 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.
95. Mild KH, Hardell L, Carlberg M. Pooled analysis of two Swedish case-control studies on the use of mobile and cordless telephones and the risk of brain tumours diagnosed during 1997-2003. *Int J Occup Saf Ergon* 2007;13(1):63-71.
96. Hardell L, Carlberg M. Mobile phones, cordless phones and the risk for brain tumours. *Int J Oncol* 2009;35(1):5-17.
97. Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. Pooled analysis of case-control studies on malignant brain tumours and the use of mobile and cordless phones including living and deceased subjects. *Int J Oncol* 2011;38(5):1465-74.
98. 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. [Letter]. *Int J Epidemiol* 2011;40(4):1126-8.
99. Carlberg M, Hardell L. On the association between glioma, wireless phones, heredity and ionising radiation. *Pathophysiology* 2012;19(4):243-52.
100. Schüz 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(23):1707-13.
101. Frei P, Poulsen AH, Johansen C, Olsen JH, Steding-Jessen M, Schüz J. Use of mobile phones and risk of brain tumours: update of Danish cohort study. *BMJ* 2011;343:d6387.
102. Schüz J, Steding-Jessen M, Hansen S, Stangerup SE, Caye-Thomasen P, Poulsen AH, *et al.* Long-term mobile phone use and the risk of vestibular schwannoma: a Danish nationwide cohort study. *Am J Epidemiol* 2011;174(4):416-22.
103. Benson VS, Pirie K, Schüz J, Reeves GK, Beral V, Green J. Authors' response to: the case of acoustic neuroma: comment on mobile phone use and risk of brain neoplasms and other cancers. *Int J Epidemiol* 2014;43(1):275.
104. Benson VS, Pirie K, Schüz J, Reeves GK, Beral V, Green J, *et al.* Mobile phone use and risk of brain neoplasms and other cancers: prospective study. *Int J Epidemiol* 2013;42(3):792-802.
105. Hardell L, Nasman A, Pahlson A, Hallquist A, Hansson Mild K. Use of cellular telephones and the risk for brain tumours: A case-control study *Int J Oncol* 1999;15(1):113-6.
106. Muscat JE, Malkin MG, Thompson S, Shore RE, Stellman SD, McRee D, *et al.* Handheld cellular telephone use and risk of brain cancer. *JAMA* 2000;284(23):3001-7.
107. Inskip PD, Tarone RE, Hatch EE, Wilcosky TC, Shapiro WR, Selker RG, *et al.* Cellular-telephone use and brain tumors. *N Engl J Med* 2001;344(2):79-86.

108. Auvinen A, Hietanen M, Luukkonen R, Koskela RS. Brain tumors and salivary gland cancers among cellular telephone users. *Epidemiology* 2002;13(3):356-9.
109. Hardell L, Hallquist A, Mild KH, Carlberg M, Pahlson A, Lilja A. Cellular and cordless telephones and the risk for brain tumours. *Eur J Cancer Prev* 2002;11(4):377-86.
110. Hardell L, Mild KH, Carlberg M. Case-control study on the use of cellular and cordless phones and the risk for malignant brain tumours. *Int J Radiat Biol* 2002;78(10):931-6.
111. Muscat JE, Malkin MG, Shore RE, Thompson S, Neugut AI, Stellman SD, *et al.* Handheld cellular telephones and risk of acoustic neuroma. *Neurology*. 2002;58(8):1304-6.
112. Christensen HC, Schüz J, Kosteljanetz M, Poulsen HS, Thomsen J, Johansen C. Cellular telephone use and risk of acoustic neuroma. *Am J Epidemiol* 2004;159(3):277-83.
113. Lönn S, Ahlbom A, Hall P, Feychting M. Mobile phone use and the risk of acoustic neuroma. *Epidemiology* 2004;15(6):653-9.
114. Christensen HC, Schüz J, Kosteljanetz M, Poulsen HS, Boice JD, Jr., McLaughlin JK, *et al.* Cellular telephones and risk for brain tumors: a population-based, incident case-control study. *Neurology* 2005;64(7):1189-95.
115. 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(3):120-8.
116. Lönn S, Ahlbom A, Hall P, Feychting M. Long-term mobile phone use and brain tumor risk. *Am J Epidemiol* 2005;161(6):526-35.
117. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Ahlbom A, Auvinen A, Blaasaas KG, Cardis E, *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(7):842-8.
118. Hardell L, Carlberg M, Mild KH. 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.
119. 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. *BMJ* 2006;332(7546):883-7.
120. Schüz J, Bohler E, Berg G, Schlehofer B, Hettinger I, Schläefer K, *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.
121. Takebayashi T, Akiba S, Kikuchi Y, Taki M, Wake K, Watanabe S, *et al.* Mobile phone use and acoustic neuroma risk in Japan. *Occup Environ Med* 2006;63(12):802-7.
122. Hours M, Bernard M, Montestrucq L, Arslan M, Bergeret A, Deltour I, *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.
123. 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.
124. Lahkola A, Auvinen A, Raitanen J, Schoemaker MJ, Christensen HC, Feychting M, *et al.* Mobile phone use and risk of glioma in 5 North European countries. *Int J Cancer* 2007;120(8):1769-75.
125. Schlehofer B, Schläefer K, Blettner M, Berg G, Bohler E, Hettinger I, *et al.* Environmental risk factors for sporadic acoustic neuroma (Interphone Study Group, Germany). *Eur J Cancer* 2007;43(11):1741-7.
126. Lahkola A, Salminen T, Raitanen J, Heinavaara S, Schoemaker MJ, Christensen HC, *et al.* Meningioma and mobile phone use – a collaborative case-control study in five North European countries. *Int J Epidemiol* 2008;37(6):1304-13.

127. Takebayashi T, Varsier N, Kikuchi Y, Wake K, Taki M, Watanabe S, *et al.* Mobile phone use, exposure to radiofrequency electromagnetic field, and brain tumour: a case-control study. *Br J Cancer* 2008;98(3):652-9.
128. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ. Risk of pituitary tumors in cellular phone users: a case-control study. *Epidemiology* 2009;20(3):348-54.
129. 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(3):675-94.
130. Spinelli V, Chinot O, Cabaniols C, Giorgi R, Alla P, Lehucher-Michel MP. Occupational and environmental risk factors for brain cancer: a pilot case-control study in France. *Presse Med* 2010;39(2):e35-44.
131. Baldi I, Coureau G, Jaffre A, Gruber A, Ducamp S, Provost D, *et al.* Occupational and residential exposure to electromagnetic fields and risk of brain tumors in adults: a case-control study in Gironde, France. *Int J Cancer* 2011;129(6):1477-84.
132. Interphone Study Group. Acoustic neuroma risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study. *Cancer Epidemiol* 2011;35(5):453-64.
133. Corona AP, Ferrite S, da Silva Lopes M, Rego MA. Risk factors associated with vestibular nerve schwannomas. *Otol Neurotol* 2012;33(3):459-65.
134. Han YY, Berkowitz O, Talbott E, Kondziolka D, Donovan M, Lunsford LD. Are frequent dental x-ray examinations associated with increased risk of vestibular schwannoma? *J Neurosurg* 2012;117 Suppl:78-83.
135. Carlberg M, Söderqvist F, Hansson Mild K, Hardell L. Meningioma patients diagnosed 2007-2009 and the association with use of mobile and cordless phones: a case-control study. *Environ Health* 2013;12(1):60.
136. Hardell L, Carlberg M, Söderqvist F, Mild KH. Case-control study of the association between malignant brain tumours diagnosed between 2007 and 2009 and mobile and cordless phone use. *Int J Oncol* 2013;43(6):1833-45.
137. Hardell L, Carlberg M, Söderqvist F, Mild KH. Pooled analysis of case-control studies on acoustic neuroma diagnosed 1997-2003 and 2007-2009 and use of mobile and cordless phones. *Int J Oncol* 2013;43(4):1036-44.
138. Coureau G, Bouvier G, Lebailly P, Fabbro-Peray P, Gruber A, Leffondre K, *et al.* Mobile phone use and brain tumours in the CERENAT case-control study. *Occup Environ Med* 2014;71(7):514-22.
139. Pettersson D, Mathiesen T, Prochazka M, Bergenheim T, Florentzson R, Harder H, *et al.* Long-term mobile phone use and acoustic neuroma risk. *Epidemiology* 2014;25(2):233-41.
140. Carlberg M, Hardell L. Pooled analysis of Swedish case-control studies during 1997-2003 and 2007-2009 on meningioma risk associated with the use of mobile and cordless phones. *Oncol Rep* 2015;33(6):3093-8.
141. Hardell L, Carlberg M. Mobile phone and cordless phone use and the risk for glioma - Analysis of pooled case-control studies in Sweden, 1997-2003 and 2007-2009. *Pathophysiology* 2015;22(1):1-13.
142. Shrestha M, Raitanen J, Salminen T, Lahkola A, Auvinen A. Pituitary tumor risk in relation to mobile phone use: A case-control study. *Acta Oncol* 2015;54(8):1159-65.
143. Yoon S, Choi JW, Lee E, An H, Choi HD, Kim N. Mobile phone use and risk of glioma: a case-control study in Korea for 2002-2007. *Environ Health Toxicol* 2015;30(0):e2015015.
144. Turner MC, Sadetzki S, Langer CE, Villegas R, Figuerola J, Armstrong BK, *et al.* Investigation of bias related to differences between case and control interview dates in five INTERPHONE countries. *Ann Epidemiol* 2016;26(12):827-32.

145. Momoli F, Siemiatycki J, McBride ML, Parent ME, Richardson L, Bedard D, *et al.* Probabilistic multiple-bias modeling applied to the Canadian data from the Interphone Study of mobile phone use and risk of glioma, meningioma, acoustic neuroma, and parotid gland tumors. *Am J Epidemiol* 2017;186(7):885-93.
146. Hardell L, Hallquist A, Hansson Mild K, Carlberg M, Gertzen H, Schildt EB, *et al.* No association between the use of cellular or cordless telephones and salivary gland tumours. *Occup Environ Med* 2004;61(8):675-9.
147. Lönn S, Ahlbom A, Christensen HC, Johansen C, Schüz J, Edstrom S, *et al.* Mobile phone use and risk of parotid gland tumor. *Am J Epidemiol* 2006;164(7):637-43.
148. Sadetzki S, Chetrit A, Jarus-Hakak A, Cardis E, Deutch Y, Duvdevani S, *et al.* Cellular phone use and risk of benign and malignant parotid gland tumors--a nationwide case-control study. *Am J Epidemiol* 2008;167(4):457-67.
149. Duan Y, Zhang HZ, Bu RF. Correlation between cellular phone use and epithelial parotid gland malignancies. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011;40(9):966-72.
150. Söderqvist F, Carlberg M, Hardell L. Use of wireless phones and the risk of salivary gland tumours: a case-control study. *Eur J Cancer Prev* 2012;21(6):576-9.
151. Larjavaara S, Schüz J, Swerdlow A, Feychting M, Johansen C, Lagorio S, *et al.* Location of gliomas in relation to mobile telephone use: a case-case and case-specular analysis. *Am J Epidemiol* 2011;174(1):2-11.
152. Wake K, Varsier N, Watanabe S, Taki M, Wiart J, Mann S, *et al.* The estimation of 3D SAR distributions in the human head from mobile phone compliance testing data for epidemiological studies. *Phys Med Biol* 2009;54(19):5695-706.
153. Cardis E, Varsier N, Bowman JD, Deltour I, Figuerola J, Mann S, *et al.* Estimation of RF energy absorbed in the brain from mobile phones in the Interphone Study. *Occup Environ Med* 2011;68(9):686-93.
154. Deltour I, Wiart J, Taki M, Wake K, Varsier N, Mann S, *et al.* Analysis of three-dimensional SAR distributions emitted by mobile phones in an epidemiological perspective. *Bioelectromagnetics* 2011;32(8):634-43.
155. Grell K, Frederiksen K, Schüz J, Cardis E, Armstrong B, Siemiatycki J, *et al.* The intracranial distribution of gliomas in relation to exposure from mobile phones: Analyses from the INTERPHONE study. *Am J Epidemiol* 2016;184(11):818-28.
156. Sadetzki S, Langer CE, Bruchim R, Kundi M, Merletti F, Vermeulen R, *et al.* The MOBI-Kids study protocol: Challenges in assessing childhood and adolescent exposure to electromagnetic fields from wireless telecommunication technologies and possible association with brain tumor risk. *Front Public Health* 2014;2:124.
157. Schüz J, Elliott P, Auvinen A, Kromhout H, Poulsen AH, Johansen C, *et al.* An international prospective cohort study of mobile phone users and health (Cosmos): design considerations and enrolment. *Cancer Epidemiol* 2011;35(1):37-43.
158. Toledano MB, Smith RB, Chang I, Douglass M, Elliott P. Cohort profile: UK COSMOS - a UK cohort for study of environment and health. *Int J Epidemiol* 2015;46(3):775-87.
159. Deltour I, Schüz J. Synthesis of epidemiological studies on mobile phone use and the risk of brain tumors. In: Röösli M (Ed.). *Epidemiology of electromagnetic fields*. Boca Raton, FL: CRC Press - Taylor & Francis Group; 2014. p. 243-58.
160. Vrijheid M, Cardis E, Armstrong BK, Auvinen A, Berg G, Blaasaas KG, *et al.* Validation of short term recall of mobile phone use for the Interphone study. *Occup Environ Med* 2006;63(4):237-43.
161. Vrijheid M, Armstrong BK, Bedard D, Brown J, Deltour I, Iavarone I, *et al.* Recall bias in the assessment of exposure to mobile phones. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2009;19(4):369-81.

162. Aydin D, Feychting M, Schuz J, Andersen TV, Poulsen AH, Prochazka M, *et al.* Predictors and overestimation of recalled mobile phone use among children and adolescents. *Prog Biophys Mol Biol* 2011;107(3):356-61.
163. Wacholder S. When measurement errors correlate with truth: surprising effects of nondifferential misclassification. *Epidemiology* 1995;6(2):157-61.
164. Berg G, Schüz J, Samkange-Zeeb F, Blettner M. Assessment of radiofrequency exposure from cellular telephone daily use in an epidemiological study: German Validation study of the international case-control study of cancers of the brain – INTERPHONE Study *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2005;15(3):217-24.
165. Schüz J, Johansen C. A comparison of self-reported cellular telephone use with subscriber data: agreement between the two methods and implications for risk estimation. *Bioelectromagnetics* 2007;28(2):130-6.
166. Parslow RC, Hepworth SJ, McKinney PA. Recall of past use of mobile phone handsets. *Radiat Prot Dosimetry* 2003;106(3):233-40.
167. Mireku MO, Mueller W, Fleming C, Chang I, Dumontheil I, Thomas MSC, *et al.* Total recall in the SCAMP cohort: Validation of self-reported mobile phone use in the smartphone era. *Environ Res* 2018;161:1-8.
168. Pettersson D, Bottai M, Mathiesen T, Prochazka M, Feychting M. Validation of self-reported start year of mobile phone use in a Swedish case-control study on radiofrequency fields and acoustic neuroma risk. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2015;25(1):72-9.
169. Goedhart G, Kromhout H, Wiart J, Vermeulen R. Validating self-reported mobile phone use in adults using a newly developed smartphone application. *Occup Environ Med* 2015;72(11):812-8.
170. Goedhart G, van Wel L, Langer CE, de Llobet Viladoms P, Wiart J, Hours M, *et al.* Recall of mobile phone usage and laterality in young people: The multinational Mobi-Expo study. *Environ Res* 2018;165:150-7.
171. Inyang I, Benke G, Morrissey J, McKenzie R, Abramson M. How well do adolescents recall use of mobile telephones? Results of a validation study. *BMC Med Res Methodol* 2009;9:36.
172. Kiyohara K, Wake K, Watanabe S, Arima T, Sato Y, Kojimahara N, *et al.* Long-term recall accuracy for mobile phone calls in young Japanese people: A follow-up validation study using software-modified phones. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2018;28(2):166-72.
173. Langer CE, de Llobet P, Dalmau A, Wiart J, Goedhart G, Hours M, *et al.* Patterns of cellular phone use among young people in 12 countries: Implications for RF exposure. *Environ Int* 2017;107:65-74.
174. Schüz J. Lost in laterality: interpreting “preferred side of the head during mobile phone use and risk of brain tumour” associations. *Scand J Public Health* 2009;37(6):664-7.
175. Vrijheid M, Richardson L, Armstrong BK, Auvinen A, Berg G, Carroll M, *et al.* Quantifying the impact of selection bias caused by nonparticipation in a case-control study of mobile phone use. *Ann Epidemiol* 2009;19(1):33-41.
176. The Swedish Post and Telecom Agency. *Statistics portal. Survey of individuals*. [Internet]. PTS Online Portal. 2019.
177. Li HX, Peng XX, Zong Q, Zhang K, Wang MX, Liu YZ, *et al.* Cigarette smoking and risk of adult glioma: a meta-analysis of 24 observational studies involving more than 2.3 million individuals. *Onco Targets Ther* 2016;9:3511-23.
178. Fan Z, Ji T, Wan S, Wu Y, Zhu Y, Xiao F, *et al.* Smoking and risk of meningioma: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2013;37(1):39-45.

179. Olsson A, Bouaoun L, Auvinen A, Feychting M, Johansen C, Mathiesen T, *et al.* Survival of glioma patients in relation to mobile phone use in Denmark, Finland and Sweden. *J Neurooncol* 2019;141(1):139-49.
180. Greenland S. Meta-analysis. In: Rothman, KJ, Greenland S (Ed.). *Modern Epidemiology*. Second ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998. p. 643-73.
181. Savitz DA, Wellenius GA. *Interpreting epidemiologic evidence: connecting research to applications*. Second ed. New York: Oxford University Press; 2016.
182. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-88.
183. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-60.
184. Miranda-Filho A, Pineros M, Soerjomataram I, Deltour I, Bray F. Cancers of the brain and CNS: global patterns and trends in incidence. *Neuro Oncol* 2017;19(2):270-80.
185. de Vocht F, Burstyn I, Cherrie JW. Time trends (1998-2007) in brain cancer incidence rates in relation to mobile phone use in England. *Bioelectromagnetics* 2011;32(5):334-9.
186. Nilsson J, Jaras J, Henriksson R, Holgersson G, Bergstrom S, Estenberg J, *et al.* No evidence for increased brain tumour incidence in the Swedish National Cancer Register between years 1980-2012. *Anticancer Res* 2019;39(2):791-6.
187. Deltour I, Auvinen A, Feychting M, Johansen C, Klaeboe L, Sankila R, *et al.* Mobile phone use and incidence of glioma in the Nordic countries 1979-2008: consistency check. *Epidemiology* 2012;23(2):301-7.
188. Little MP, Rajaraman P, Curtis RE, Devesa SS, Inskip PD, Check DP, *et al.* Mobile phone use and glioma risk: comparison of epidemiological study results with incidence trends in the United States. *BMJ* 2012;344:e1147.
189. Kim SJ, Ioannides SJ, Elwood JM. Trends in incidence of primary brain cancer in New Zealand, 1995 to 2010. *Aust N Z J Public Health* 2015;39(2):148-52.
190. Chapman S, Azizi L, Luo Q, Sitas F. Has the incidence of brain cancer risen in Australia since the introduction of mobile phones 29 years ago? *Cancer Epidemiol* 2016;42:199-205.
191. Karipidis K, Elwood M, Benke G, Sanagou M, Tjong L, Croft RJ. Mobile phone use and incidence of brain tumour histological types, grading or anatomical location: a population-based ecological study. *BMJ Open* 2018;8(12):e024489.
192. Aydin D, Feychting M, Schüz J, Rösli M, team Cs. Childhood brain tumours and use of mobile phones: comparison of a case-control study with incidence data. *Environ Health* 2012;11:35.
193. Inskip PD, Hoover RN, Devesa SS. Brain cancer incidence trends in relation to cellular telephone use in the United States. *Neuro Oncol* 2010;12(11):1147-51.
194. McKean-Cowdin R, Razavi P, Barrington-Trimis J, Baldwin RT, Asgharzadeh S, Cockburn M, *et al.* Trends in childhood brain tumor incidence, 1973-2009. *J Neurooncol* 2013;115(2):153-60.
195. Deltour I, Johansen C, Auvinen A, Feychting M, Klaeboe L, Schüz J. Time trends in brain tumor incidence rates in Denmark, Finland, Norway, and Sweden, 1974-2003. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(24):1721-4.
196. McCarthy BJ, Kruchko C, Dolecek TA. The impact of the Benign Brain Tumor Cancer Registries Amendment Act (Public Law 107-260) on non-malignant brain and central nervous system tumor incidence trends. *J Registry Manag* 2013;40(1):32-5.
197. Larjavaara S, Feychting M, Sankila R, Johansen C, Klaeboe L, Schüz J, *et al.* Incidence trends of vestibular schwannomas in Denmark, Finland, Norway and Sweden in 1987-2007. *Br J Cancer* 2011;105(7):1069-75.

198. Kshetty VR, Hsieh JK, Ostrom QT, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. Incidence of vestibular schwannomas in the United States. *J Neurooncol* 2015;124(2):223-8.
199. Shu X, Ahlbom A, Feychting M. Incidence trends of malignant parotid gland tumors in Swedish and Nordic adults 1970 to 2009. *Epidemiology* 2012;23(5):766-7.
200. de Vocht F. Inferring the 1985-2014 impact of mobile phone use on selected brain cancer subtypes using Bayesian structural time series and synthetic controls. *Environ Int* 2016;97:100-7.
201. de Vocht F. Corrigendum to “Inferring the 1985-2014 impact of mobile phone use on selected brain cancer subtypes using Bayesian structural time series and synthetic controls” [Environ. Int. (2016), 97, 100-107]. *Environ Int* 2017;101:201-2.
202. Philips A, Henshaw DL, Lamburn G, O’Carroll MJ. Brain tumours: rise in glioblastoma multiforme incidence in England 1995–2015 suggests an adverse environmental or lifestyle factor. *Journal of Environmental and Public Health* 2018:1-10.
203. Hardell L, Carlberg M. Increasing rates of brain tumours in the Swedish national inpatient register and the causes of death register. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12(4):3793-813.
204. Hardell L, Carlberg M. Mobile phones, cordless phones and rates of brain tumors in different age groups in the Swedish National Inpatient Register and the Swedish Cancer Register during 1998-2015. *PLoS One* 2017;12(10):e0185461.
205. Ahlbom A, Feychting M, Holmberg L, Johansson LA, Mathiesen T, Pettersson D, *et al.* Comments on Hardell and Carlberg increasing rates of brain tumors in the Swedish National Inpatient Register and the Causes of Death Register. [Int. J. Environ. Res. Public Health 2015, 12, 3793-3813]. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12(9):11662-4.
206. de Vocht F. Analyses of temporal and spatial patterns of glioblastoma multiforme and other brain cancer subtypes in relation to mobile phones using synthetic counterfactuals. *Environ Res* 2019;168:329-35.
207. Selvin S, Schulman J, Merrill DW. Distance and risk measures for the analysis of spatial data: a study of childhood cancers. *Soc Sci Med* 1992;34(7):769-77.
208. Maskarinec G, Cooper J, Swygert L. Investigation of increased incidence in childhood leukemia near radio towers in Hawaii: preliminary observations *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1994;13(1):33-7.
209. Hocking B, Gordon IR, Grain HL, Hatfield GE. Cancer incidence and mortality and proximity to TV towers. *Med J Aust* 1996;165(11-12):601-5.
210. Dolk H, Shaddick G, Walls P, Grundy C, Thakrar B, Kleinschmidt I, *et al.* Cancer incidence near radio and television transmitters in Great Britain. I. Sutton Coldfield transmitter. *Am J Epidemiol* 1997;145(1):1-9.
211. Dolk H, Elliott P, Shaddick G, Walls P, Thakrar B. Cancer incidence near radio and television transmitters in Great Britain. II. All high power transmitters. *Am J Epidemiol* 1997;145(1):10-7.
212. McKenzie DR, Yin Y, Morrell S. Childhood incidence of acute lymphoblastic leukaemia and exposure to broadcast radiation in Sydney--a second look. *Aust N Z J Public Health* 1998;22(3 Suppl):360-7.
213. Cooper D, Hemming K, Saunders P. Re: “Cancer incidence near radio and television transmitters in Great Britain. I. Sutton Coldfield transmitter; II. All high power transmitters”. *Am J Epidemiol* 2001;153(2):202-4.
214. Michelozzi P, Capon A, Kirchmayer U, Forastiere F, Biggeri A, Barca A, *et al.* Adult and childhood leukemia near a high-power radio station in Rome, Italy. *Am J Epidemiol* 2002;155(12):1096-103.
215. Park SK, Ha M, Im HJ. Ecological study on residences in the vicinity of AM radio broadcasting towers and cancer death: preliminary observations in Korea. *Int Arch Occup Environ Health* 2004;77(6):387-94.

216. Ahlbom A, Green A, Kheifets L, Savitz D, Swerdlow A, Epidemiology; ISCo. Epidemiology of health effects of radiofrequency exposure. *Environ Health Perspect* 2004;112(17):1741-54.
217. Ha M, Im H, Lee M, Kim HJ, Kim BC, Gimm YM, *et al.* Radio-frequency radiation exposure from AM radio transmitters and childhood leukemia and brain cancer. *Am J Epidemiol* 2007;166(3):270-9.
218. Ha M, Im H, Kim BC, Gimm YM, Pack JK. Re: "radio-frequency radiation exposure from AM radio transmitters and childhood leukemia and brain cancer" - Five authors reply. *Am J Epidemiol* 2008;167(7):884-U9.
219. Merzenich H, Schmiedel S, Bennack S, Bruggemeyer H, Philipp J, Blettner M, *et al.* Childhood leukemia in relation to radio frequency electromagnetic fields in the vicinity of TV and radio broadcast transmitters. *Am J Epidemiol* 2008;168(10):1169-78.
220. Schmiedel S, Bruggemeyer H, Philipp J, Wendler J, Merzenich H, Schüz J. An evaluation of exposure metrics in an epidemiologic study on radio and television broadcast transmitters and the risk of childhood leukemia. *Bioelectromagnetics* 2009;30(2):81-91.
221. Hauri DD, Spycher B, Huss A, Zimmermann F, Grotzer M, von der Weid N, *et al.* Exposure to radio-frequency electromagnetic fields from broadcast transmitters and risk of childhood cancer: a census-based cohort study. *Am J Epidemiol* 2014;179(7):843-51.
222. Elliott P, Toledano MB, Bennett J, Beale L, de Hoogh K, Best N, *et al.* Mobile phone base stations and early childhood cancers: case-control study. *BMJ* 2010;340:c3077.
223. Li CY, Liu CC, Chang YH, Chou LP, Ko MC. A population-based case-control study of radiofrequency exposure in relation to childhood neoplasm. *Sci Total Environ* 2012;435-436:472-8.
224. Bortkiewicz A, Gadzicka E, Szymczak W. Mobile phone use and risk for intracranial tumors and salivary gland tumors - A meta-analysis. *Int J Occup Med Environ Health* 2017;30(1):27-43.
225. Prasad M, Kathuria P, Nair P, Kumar A, Prasad K. Mobile phone use and risk of brain tumours: a systematic review of association between study quality, source of funding, and research outcomes. *Neurol Sci* 2017;38(5):797-810.
226. Yang M, Guo W, Yang C, Tang J, Huang Q, Feng S, *et al.* Mobile phone use and glioma risk: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12(5):e0175136.
227. World Health Organization (WHO). *Electromagnetic fields and public health - Base stations and wireless technologies*. WHO Factsheets 2006;304.
228. Unione Europea (UE). Direttiva 2010/63/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 22 settembre 2010 sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* 2010;L276:33-79.
229. World Health Organization (WHO). The International EMF Project. *WHO's Agenda for EMF research*. Geneva, Switzerland: WHO; 1998.
230. Kuster N, Schonborn F. Recommended minimal requirements and development guidelines for exposure setups of bio-experiments addressing the health risk concern of wireless communications. *Bioelectromagnetics* 2000;21(7):508-14.
231. Wu T, Hadjem A, Wong MF, Gati A, Picon O, Wiart J. Whole-body new-born and young rats' exposure assessment in a reverberating chamber operating at 2.4 GHz. *Phys Med Biol* 2010;55(6):1619-30.
232. Ait-Aissa S, Billaudel B, Poullietier de Gannes F, Ruffie G, Duleu S, Hurtier A, *et al.* In utero and early-life exposure of rats to a Wi-Fi signal: screening of immune markers in sera and gestational outcome. *Bioelectromagnetics* 2012;33(5):410-20.
233. Poullietier de Gannes F, Haro E, Hurtier A, Taxile M, Athane A, Ait-Aissa S, *et al.* Effect of in utero wi-fi exposure on the pre- and postnatal development of rats. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2012;95(2):130-6.

234. Hansen VW, Bitz AK, Streckert JR. RF exposure of biological systems in radial waveguides. *IEEE T Electromagn C* 1999;41(4):487-93.
235. Sommer AM, Streckert J, Bitz AK, Hansen VW, Lerchl A. No effects of GSM-modulated 900 MHz electromagnetic fields on survival rate and spontaneous development of lymphoma in female AKR/J mice. *BMC Cancer* 2004;4:77.
236. Reinhardt T, Bitz A, El Ouardi A, Streckert J, Sommer A, Lerchl A, *et al.* Exposure set-ups for *in vivo* experiments using radial waveguides. *Radiat Prot Dosimetry* 2007;124(1):21-6.
237. Lopresto V, Pinto R, De Vita A, Mancini S, Galloni P, Marino C, *et al.* Exposure setup to study potential adverse effects at GSM 1800 and UMTS frequencies on the auditory systems of rats. *Radiat Prot Dosimetry* 2007;123(4):473-82.
238. Paffi A, Apollonio F, Lovisolo GA, Marino C, Pinto R, Repacholi M, *et al.* Considerations for developing an RF exposure system: A review for *in vitro* biological experiments. *IEEE T Microw Theory* 2010;58(10):2702-14.
239. Pinto R, Lopresto V, Galloni P, Marino C, Mancini S, Lodato R, *et al.* Dosimetry of a set-up for the exposure of newborn mice to 2.45-GHz WiFi frequencies. *Radiat Prot Dosimetry* 2010;140(4):326-32.
240. Merla C, Paffi A, D'Attis A, Pinto R, Liberti M, Lovisolo GA, *et al.* Design and characterization of a Wi-Fi loop antenna suitable for *in vivo* experiments. *IEEE Antenn Wirel Pr* 2011;10:896-9.
241. Paffi A, Merla, C., Liberti, M., Fratta, F., Pinto, R., Lovisolo, G.A., Apollonio, F. An over-moded TEM cell system for *in vivo* exposure at 2.45 GHz. *J Electromagnetic Anal Applications* 2012;4:8.
242. Puranen L, Toivo T, Toivonen T, Pitkaaho R, Turunen A, Sihvonen AP, *et al.* Space efficient system for whole-body exposure of unrestrained rats to 900 MHz electromagnetic fields. *Bioelectromagnetics* 2009;30(2):120-8.
243. Lovisolo GA, Apollonio F, Ardoino L, Liberti M, Lopresto V, Marino C, Paffi A, Pinto R. Specifications of *in vitro* exposure setups in the radiofrequency range. *URSI Radio Sci Bulletin* 2009;331:10.
244. Zeni O, Rosaria MR. Experimental requirements for *in vitro* studies aimed to evaluate the biological effects of radiofrequency radiation. Chapter 7. In: Costanzo S (Ed.). *Microwave materials characterization*. London: IntechOpen: 2012; p. 121-38. Disponibile all'indirizzo: <https://www.intechopen.com/books/microwave-materials-characterization/experimental-requirements-for-in-vitro-studies-aimed-to-evaluate-the-biological-effects-of-radiofreq>; ultima consultazione 21/4/2019.
245. World Health Organization. *Electromagnetic fields (300 Hz to 300 GHz)*. Geneva: WHO Press; 1993.
246. Ames BN, Gold LS. Too many rodent carcinogens: mitogenesis increases mutagenesis. *Science* 1990;249(4972):970-1.
247. Trosko JE, Upham BL. The emperor wears no clothes in the field of carcinogen risk assessment: ignored concepts in cancer risk assessment. *Mutagenesis* 2005;20(2):81-92.
248. Anisimov VN, Ukraintseva SV, Yashin AI. Cancer in rodents: does it tell us about cancer in humans? *Nat Rev Cancer* 2005;5(10):807-19.
249. Smith P, Kuster N, Ebert S, Chevalier HJ. GSM and DCS wireless communication signals: combined chronic toxicity/carcinogenicity study in the Wistar rat. *Radiat Res* 2007;168(4):480-92.
250. Tillmann T, Ernst H, Ebert S, Kuster N, Behnke W, Rittinghausen S, *et al.* Carcinogenicity study of GSM and DCS wireless communication signals in B6C3F1 mice. *Bioelectromagnetics* 2007;28(3):173-87.

251. Bartsch H, Kupper H, Scheurlen U, Deerberg F, Seebald E, Dietz K, *et al.* Effect of chronic exposure to a GSM-like signal (mobile phone) on survival of female Sprague-Dawley rats: modulatory effects by month of birth and possibly stage of the solar cycle. *Neuro Endocrinol Lett* 2010;31(4):457-73.
252. Jin YB, Lee HJ, Seon Lee J, Pack JK, Kim N, Lee YS. One-year, simultaneous combined exposure of CDMA and WCDMA radiofrequency electromagnetic fields to rats. *Int J Radiat Biol* 2011;87(4):416-23.
253. Lee HJ, Jin YB, Lee JS, Choi SY, Kim TH, Pack JK, *et al.* Lymphoma development of simultaneously combined exposure to two radiofrequency signals in AKR/J mice. *Bioelectromagnetics* 2011;32(6):485-92.
254. Utteridge TD, Gebiski V, Finnie JW, Vernon-Roberts B, Kuchel TR. Long-term exposure of E-mu-Pim1 transgenic mice to 898.4 MHz microwaves does not increase lymphoma incidence. *Radiat Res* 2002;158(3):357-64.
255. La Regina M, Moros EG, Pickard WF, Straube WL, Baty J, Roti Roti JL. The effect of chronic exposure to 835.62 MHz FDMA or 847.74 MHz CDMA radiofrequency radiation on the incidence of spontaneous tumors in rats. *Radiat Res* 2003;160(2):143-51.
256. Anderson LE, Sheen DM, Wilson BW, Grumbein SL, Creim JA, Sasser LB. Two-year chronic bioassay study of rats exposed to a 1.6 GHz radiofrequency signal. *Radiat Res* 2004;162(2):201-10.
257. Saran A, Pazzaglia S, Mancuso M, Rebessi S, Di Majo V, Tanori M, *et al.* Effects of exposure of newborn patched1 heterozygous mice to GSM, 900 MHz. *Radiat Res* 2007;168(6):733-40.
258. Paulraj R, Behari J. Effects of low level microwave radiation on carcinogenesis in Swiss Albino mice. *Mol Cell Biochem* 2011;348(1-2):191-7.
259. Falcioni L, Bua L, Tibaldi E, Lauriola M, De Angelis L, Gnudi F, *et al.* Report of final results regarding brain and heart tumors in Sprague-Dawley rats exposed from prenatal life until natural death to mobile phone radiofrequency field representative of a 1.8GHz GSM base station environmental emission. *Environ Res* 2018;165:496-503.
260. National Toxicology Program. *Toxicology and carcinogenesis studies in Hsd: Sprague-Dawley SD rats exposed to whole-body radiofrequency radiation at a frequency (900 MHz) and modulations (GSM and CDMA) used by cell phones*. Research Triangle Park, NC: NTP; 2018. (NTP Technical Report 595).
261. National Toxicology Program. *Toxicology and carcinogenesis studies in B6C3F1/N mice exposed to whole-body radiofrequency radiation at a frequency (900 MHz) and modulations (GSM and CDMA) used by cell phones*. Research Triangle Park, NC: NTP; 2018. (NTP Technical Report 596).
262. Adey WR, Byus CV, Cain CD, Higgins RJ, Jones RA, Kean CJ, *et al.* Spontaneous and nitrosourea-induced primary tumors of the central nervous system in Fischer 344 rats chronically exposed to 836 MHz modulated microwaves. *Radiat Res* 1999;152(3):293-302.
263. Adey WR, Byus CV, Cain CD, Higgins RJ, Jones RA, Kean CJ, *et al.* Spontaneous and nitrosourea-induced primary tumors of the central nervous system in Fischer 344 rats exposed to frequency-modulated microwave fields. *Cancer Res* 2000;60(7):1857-63.
264. Zook BC, Simmens SJ. The effects of 860 MHz radiofrequency radiation on the induction or promotion of brain tumors and other neoplasms in rats. *Radiat Res* 2001;155(4):572-83.
265. Szmigielski S, Szudzinski A, Pietraszek A, Bielec M, Janiak M, Wrembel JK. Accelerated development of spontaneous and benzopyrene-induced skin cancer in mice exposed to 2450-MHz microwave radiation. *Bioelectromagnetics* 1982;3(2):179-91.
266. Szudzinski A, Pietraszek A, Janiak M, Wrembel J, Kalczak M, Szmigielski S. Acceleration of the development of benzopyrene-induced skin cancer in mice by microwave radiation. *Arch Dermatol Res* 1982;274(3-4):303-12.

267. Frei MR, Berger RE, Dusch SJ, Guel V, Jauchem JR, Merritt JH, *et al.* Chronic exposure of cancer-prone mice to low-level 2450 MHz radiofrequency radiation. *Bioelectromagnetics* 1998;19(1):20-31.
268. Frei MR, Jauchem JR, Dusch SJ, Merritt JH, Berger RE, Stedham MA. Chronic, low-level (1.0 W/kg) exposure of mice prone to mammary cancer to 2450 MHz microwaves. *Radiat Res* 1998;150(5):568-76.
269. Toler JC, Shelton WW, Frei MR, Merritt JH, Stedham MA. Long-term, low-level exposure of mice prone to mammary tumors to 435 MHz radiofrequency radiation. *Radiat Res* 1997;148(3):227-34.
270. Jauchem JR, Ryan KL, Frei MR, Dusch SJ, Lehnert HM, Kovatch RM. Repeated exposure of C3H/HeJ mice to ultra-wideband electromagnetic pulses: lack of effects on mammary tumors. *Radiat Res* 2001;155(2):369-77.
271. Repacholi MH, Basten A, Gebiski V, Noonan D, Finnie J, Harris AW. Lymphomas in E mu-Pim1 transgenic mice exposed to pulsed 900 MHz electromagnetic fields. *Radiat Res* 1997;147(5):631-40.
272. Oberto G, Rolfo K, Yu P, Carbonatto M, Peano S, Kuster N, *et al.* Carcinogenicity study of 217 Hz pulsed 900 MHz electromagnetic fields in Pim1 transgenic mice. *Radiat Res* 2007;168(3):316-26.
273. Sommer AM, Bitz AK, Streckert J, Hansen VW, Lerchl A. Lymphoma development in mice chronically exposed to UMTS-modulated radiofrequency electromagnetic fields. *Radiat Res* 2007;168(1):72-80.
274. Santini R, Hosni M, Deschaux P, Pacheco H. B16 melanoma development in black mice exposed to low-level microwave radiation. *Bioelectromagnetics* 1988;9(1):105-7.
275. Higashikubo R, Culbreth VO, Spitz DR, LaRegina MC, Pickard WF, Straube WL, *et al.* Radiofrequency electromagnetic fields have no effect on the *in vivo* proliferation of the 9L brain tumor. *Radiat Res* 1999;152(6):665-71.
276. Heikkinen P, Kosma VM, Hongisto T, Huuskonen H, Hyysalo P, Komulainen H, *et al.* Effects of mobile phone radiation on X-ray-induced tumorigenesis in mice. *Radiat Res* 2001;156(6):775-85.
277. Heikkinen P, Kosma VM, Alhonen L, Huuskonen H, Komulainen H, Kumlin T, *et al.* Effects of mobile phone radiation on UV-induced skin tumourigenesis in ornithine decarboxylase transgenic and non-transgenic mice. *Int J Radiat Biol* 2003;79(4):221-33.
278. Heikkinen P, Ernst H, Huuskonen H, Komulainen H, Kumlin T, Maki-Paakkanen J, *et al.* No effects of radiofrequency radiation on 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone-induced tumorigenesis in female Wistar rats. *Radiat Res* 2006;166(2):397-408.
279. Dickson JA. The effects of hyperthermia in animal tumour systems. *Recent Results Cancer Res* 1977(59):43-111.
280. Wile AG, Nahabedian MY, Mason GR. Enhanced tumor growth in experimental whole body hyperthermia. *J Surg Oncol* 1983;24(2):119-23.
281. Sen A, Capitano ML, Sperryak JA, Schueckler JT, Thomas S, Singh AK, *et al.* Mild elevation of body temperature reduces tumor interstitial fluid pressure and hypoxia and enhances efficacy of radiotherapy in murine tumor models. *Cancer Res* 2011;71(11):3872-80.
282. Chagnaud JL, Moreau JM, Veyret B. No effect of short-term exposure to GSM-modulated low-power microwaves on benzo(a)pyrene-induced tumours in rat. *Int J Radiat Biol* 1999;75(10):1251-6.
283. Chagnaud JL, Veyret B. *In vivo* exposure of rats to GSM-modulated microwaves: flow cytometry analysis of lymphocyte subpopulations and of mitogen stimulation. *Int J Radiat Biol* 1999;75(1):111-3.
284. Mason PA, Walters TJ, DiGiovanni J, Beason CW, Jauchem JR, Dick EJ, Jr., *et al.* Lack of effect of 94 GHz radio frequency radiation exposure in an animal model of skin carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2001;22(10):1701-8.

285. Imaida K, Kuzutani K, Wang J, Fujiwara O, Ogiso T, Kato K, *et al.* Lack of promotion of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-initiated mouse skin carcinogenesis by 1.5 GHz electromagnetic near fields. *Carcinogenesis* 2001;22(11):1837-41.
286. Huang TQ, Lee JS, Kim TH, Pack JK, Jang JJ, Seo JS. Effect of radiofrequency radiation exposure on mouse skin tumorigenesis initiated by 7,12-dimethylbenz[alpha]anthracene. *Int J Radiat Biol* 2005;81(12):861-7.
287. Bartsch H, Bartsch C, Seebald E, Deerberg F, Dietz K, Vollrath L, *et al.* Chronic exposure to a GSM-like signal (mobile phone) does not stimulate the development of DMBA-induced mammary tumors in rats: results of three consecutive studies. *Radiat Res* 2002;157(2):183-90.
288. Anane R, Dulou PE, Taxile M, Geffard M, Crespeau FL, Veyret B. Effects of GSM-900 microwaves on DMBA-induced mammary gland tumors in female Sprague-Dawley rats. *Radiat Res* 2003;160(4):492-7.
289. Yu D, Shen Y, Kuster N, Fu Y, Chiang H. Effects of 900 MHz GSM wireless communication signals on DMBA-induced mammary tumors in rats. *Radiat Res* 2006;165(2):174-80.
290. Hruby R, Neubauer G, Kuster N, Frauscher M. Study on potential effects of “902-MHz GSM-type Wireless Communication Signals” on DMBA-induced mammary tumours in Sprague-Dawley rats. *Mutat Res* 2008;649(1-2):34-44.
291. Shirai T, Kawabe M, Ichihara T, Fujiwara O, Taki M, Watanabe S, *et al.* Chronic exposure to a 1.439 GHz electromagnetic field used for cellular phones does not promote N-ethylnitrosourea induced central nervous system tumors in F344 rats. *Bioelectromagnetics* 2005;26(1):59-68.
292. Shirai T, Ichihara T, Wake K, Watanabe S, Yamanaka Y, Kawabe M, *et al.* Lack of promoting effects of chronic exposure to 1.95-GHz WCDMA signals for IMT-2000 cellular system on development of N-ethylnitrosourea-induced central nervous system tumors in F344 rats. *Bioelectromagnetics* 2007;28(7):562-72.
293. Zook BC, Simmens SJ. The effects of pulsed 860 MHz radiofrequency radiation on the promotion of neurogenic tumors in rats. *Radiat Res* 2006;165(5):608-15.
294. Tillmann T, Ernst H, Streckert J, Zhou Y, Taugner F, Hansen V, *et al.* Indication of cocarcinogenic potential of chronic UMTS-modulated radiofrequency exposure in an ethylnitrosourea mouse model. *Int J Radiat Biol* 2010;86(7):529-41.
295. Lerchl A, Klose M, Grote K, Wilhelm AF, Spathmann O, Fiedler T, *et al.* Tumor promotion by exposure to radiofrequency electromagnetic fields below exposure limits for humans. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;459(4):585-90.
296. Manti L, Braselmann H, Calabrese ML, Massa R, Pugliese M, Scamporrì P, *et al.* Effects of modulated microwave radiation at cellular telephone frequency (1.95 GHz) on X-ray-induced chromosome aberrations in human lymphocytes *in vitro*. *Radiat Res* 2008;169(5):575-83.
297. Hansteen IL, Clausen KO, Haugan V, Svendsen M, Svendsen MV, Eriksen JG, *et al.* Cytogenetic effects of exposure to 2.3 GHz radiofrequency radiation on human lymphocytes *in vitro*. *Anticancer Res* 2009;29(11):4323-30.
298. Hansteen IL, Lageide L, Clausen KO, Haugan V, Svendsen M, Eriksen JG, *et al.* Cytogenetic effects of 18.0 and 16.5 GHz microwave radiation on human lymphocytes *in vitro*. *Anticancer Res* 2009;29(8):2885-92.
299. Sannino A, Sarti M, Reddy SB, Prihoda TJ, Vijayalaxmi, Scarfi MR. Induction of adaptive response in human blood lymphocytes exposed to radiofrequency radiation. *Radiat Res* 2009;171(6):735-42.
300. Vijayalaxmi, Reddy AB, McKenzie RJ, McIntosh RL, Prihoda TJ, Wood AW. Incidence of micronuclei in human peripheral blood lymphocytes exposed to modulated and unmodulated 2450 MHz radiofrequency fields. *Bioelectromagnetics* 2013;34(7):542-8.

301. Waldmann P, Bohnenberger S, Greinert R, Hermann-Then B, Heselich A, Klug SJ, *et al.* Influence of GSM signals on human peripheral lymphocytes: study of genotoxicity. *Radiat Res* 2013;179(2):243-53.
302. Sannino A, Zeni O, Sarti M, Romeo S, Reddy SB, Belisario MA, *et al.* Induction of adaptive response in human blood lymphocytes exposed to 900 MHz radiofrequency fields: influence of cell cycle. *Int J Radiat Biol* 2011;87(9):993-9.
303. Zeni O, Sannino A, Romeo S, Massa R, Sarti M, Reddy AB, *et al.* Induction of an adaptive response in human blood lymphocytes exposed to radiofrequency fields: influence of the universal mobile telecommunication system (UMTS) signal and the specific absorption rate. *Mutat Res* 2012;747(1):29-35.
304. Bourthoumieu S, Joubert V, Marin B, Collin A, Leveque P, Terro F, *et al.* Cytogenetic studies in human cells exposed *in vitro* to GSM-900 MHz radiofrequency radiation using R-banded karyotyping. *Radiat Res* 2010;174(6):712-8.
305. Bourthoumieu S, Terro F, Leveque P, Collin A, Joubert V, Yardin C. Aneuploidy studies in human cells exposed *in vitro* to GSM-900 MHz radiofrequency radiation using FISH. *Int J Radiat Biol* 2011;87(4):400-8.
306. Bourthoumieu S, Magnaudeix A, Terro F, Leveque P, Collin A, Yardin C. Study of p53 expression and post-transcriptional modifications after GSM-900 radiofrequency exposure of human amniotic cells. *Bioelectromagnetics* 2013;34(1):52-60.
307. Sannino A, Di Costanzo G, Brescia F, Sarti M, Zeni O, Juutilainen J, *et al.* Human fibroblasts and 900 MHz radiofrequency radiation: evaluation of DNA damage after exposure and co-exposure to 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5h)-furanone (MX). *Radiat Res* 2009;171(6):743-51.
308. Schrader T, Kleine-Ostmann T, Munter K, Jastrow C, Schmid E. Spindle disturbances in human-hamster hybrid (A_L) cells induced by the electrical component of the mobile communication frequency range signal. *Bioelectromagnetics* 2011;32(4):291-301.
309. Schrader T, Munter K, Kleine-Ostmann T, Schmid E. Spindle disturbances in human-hamster hybrid (AL) cells induced by mobile communication frequency range signals. *Bioelectromagnetics* 2008;29(8):626-39.
310. Ballardini M, Tusa I, Fontana N, Monorchio A, Pelletti C, Rogovich A, *et al.* Non-thermal effects of 2.45 GHz microwaves on spindle assembly, mitotic cells and viability of Chinese hamster V-79 cells. *Mutat Res* 2011;716(1-2):1-9.
311. Zimmerman JW, Pennison MJ, Brezovich I, Yi N, Yang CT, Ramaker R, *et al.* Cancer cell proliferation is inhibited by specific modulation frequencies. *Br J Cancer* 2012;106(2):307-13.
312. Liu C, Duan W, Xu S, Chen C, He M, Zhang L, *et al.* Exposure to 1800 MHz radiofrequency electromagnetic radiation induces oxidative DNA base damage in a mouse spermatocyte-derived cell line. *Toxicol Lett* 2013;218(1):2-9.
313. Kumar G, Wood AW, Anderson V, McIntosh RL, Chen YY, McKenzie RJ. Evaluation of hematopoietic system effects after *in vitro* radiofrequency radiation exposure in rats. *Int J Radiat Biol* 2011;87(2):231-40.
314. Zhijian C, Xiaoxue L, Yezhen L, Deqiang L, Shijie C, Lifan J, *et al.* Influence of 1.8-GHz (GSM) radiofrequency radiation (RFR) on DNA damage and repair induced by X-rays in human leukocytes *in vitro*. *Mutat Res* 2009;677(1-2):100-4.
315. Zhijian C, Xiaoxue L, Yezhen L, Shijie C, Lifan J, Jianlin L, *et al.* Impact of 1.8-GHz radiofrequency radiation (RFR) on DNA damage and repair induced by doxorubicin in human B-cell lymphoblastoid cells. *Mutat Res* 2010;695(1-2):16-21.
316. Luukkonen J, Hakulinen P, Maki-Paakkanen J, Juutilainen J, Naarala J. Enhancement of chemically induced reactive oxygen species production and DNA damage in human SH-SY5Y neuroblastoma cells by 872 MHz radiofrequency radiation. *Mutat Res* 2009;662(1-2):54-8.

317. Luukkonen J, Juutilainen J, Naarala J. Combined effects of 872 MHz radiofrequency radiation and ferrous chloride on reactive oxygen species production and DNA damage in human SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Bioelectromagnetics* 2010;31(6):417-24.
318. Franzellitti S, Valbonesi P, Ciancaglini N, Biondi C, Contin A, Bersani F, *et al.* Transient DNA damage induced by high-frequency electromagnetic fields (GSM 1.8 GHz) in the human trophoblast HTR-8/SV neo cell line evaluated with the alkaline comet assay. *Mutat Res* 2010;683(1-2):35-42.
319. Campisi A, Gulino M, Acquaviva R, Bellia P, Raciti G, Grasso R, *et al.* Reactive oxygen species levels and DNA fragmentation on astrocytes in primary culture after acute exposure to low intensity microwave electromagnetic field. *Neurosci Lett* 2010;473(1):52-5.
320. Gajski G, Garaj-Vrhovac V. Radioprotective effects of honeybee venom (*Apis mellifera*) against 915-MHz microwave radiation-induced DNA damage in Wistar rat lymphocytes: *in vitro* study. *Int J Toxicol* 2009;28(2):88-98.
321. De Iuliis GN, Newey RJ, King BV, Aitken RJ. Mobile phone radiation induces reactive oxygen species production and DNA damage in human spermatozoa *in vitro*. *PLoS One* 2009;4(7):e6446.
322. Xu S, Chen G, Chen C, Sun C, Zhang D, Murbach M, *et al.* Cell type-dependent induction of DNA damage by 1800 MHz radiofrequency electromagnetic fields does not result in significant cellular dysfunctions. *PLoS One* 2013;8(1):e54906.
323. Belyaev IY, Markova E, Hillert L, Malmgren LO, Persson BR. Microwaves from UMTS/GSM mobile phones induce long-lasting inhibition of 53BP1/gamma-H2AX DNA repair foci in human lymphocytes. *Bioelectromagnetics* 2009;30(2):129-41.
324. Markova E, Malmgren LO, Belyaev IY. Microwaves from mobile phones inhibit 53BP1 focus formation in human stem cells more strongly than in differentiated cells: Possible mechanistic link to cancer risk. *Environ Health Perspect* 2010;118(3):394-9.
325. Schwarz C, Kratochvil E, Pilger A, Kuster N, Adlkofer F, Rudiger HW. Radiofrequency electromagnetic fields (UMTS, 1,950 MHz) induce genotoxic effects *in vitro* in human fibroblasts but not in lymphocytes. *Int Arch Occup Environ Health* 2008;81(6):755-67.
326. Lerchl A. Comments on "Radiofrequency electromagnetic fields (UMTS, 1,950 MHz) induce genotoxic effects *in vitro* in human fibroblasts but not in lymphocytes" by Schwarz *et al.* (*Int Arch Occup Environ Health* 2008). *Int Arch Occup Environ Health* 2009;82(2):275-8.
327. Lerchl A, Wilhelm AF. Critical comments on DNA breakage by mobile-phone electromagnetic fields [Diem *et al.*, *Mutat. Res.* 583 (2005) 178-183]. *Mutat Res* 2010;697(1-2):60-5.
328. Speit G, Gminski R, Tauber R. Genotoxic effects of exposure to radiofrequency electromagnetic fields (RF-EMF) in HL-60 cells are not reproducible. *Mutat Res* 2013;755(2):163-6.
329. Del Vecchio G, Giuliani A, Fernandez M, Mesirca P, Bersani F, Pinto R, *et al.* Effect of radiofrequency electromagnetic field exposure on *in vitro* models of neurodegenerative disease. *Bioelectromagnetics* 2009;30(7):564-72.
330. Moquet J, Ainsbury E, Bouffler S, Lloyd D. Exposure to low level GSM 935 MHz radiofrequency fields does not induce apoptosis in proliferating or differentiated murine neuroblastoma cells. *Radiat Prot Dosimetry* 2008;131(3):287-96.
331. Falzone N, Huyser C, Franken DR, Leszczynski D. Mobile phone radiation does not induce pro-apoptosis effects in human spermatozoa. *Radiat Res* 2010;174(2):169-76.
332. Palumbo R, Brescia F, Capasso D, Sannino A, Sarti M, Capri M, *et al.* Exposure to 900 MHz radiofrequency radiation induces caspase 3 activation in proliferating human lymphocytes. *Radiat Res* 2008;170(3):327-34.
333. Simon D, Daubos A, Pain C, Fitoussi R, Vie K, Taieb A, *et al.* Exposure to acute electromagnetic radiation of mobile phone exposure range alters transiently skin homeostasis of a model of pigmented reconstructed epidermis. *Int J Cosmet Sci* 2013;35(1):27-34.

334. Joubert V, Bourthoumieu S, Leveque P, Yardin C. Apoptosis is induced by radiofrequency fields through the caspase-independent mitochondrial pathway in cortical neurons. *Radiat Res* 2008;169(1):38-45.
335. Terro F, Magnaudeix A, Crochetet M, Martin L, Bourthoumieu S, Wilson CM, *et al.* GSM-900MHz at low dose temperature-dependently downregulates alpha-synuclein in cultured cerebral cells independently of chaperone-mediated-autophagy. *Toxicology* 2012;292(2-3):136-44.
336. Liu YX, Tai JL, Li GQ, Zhang ZW, Xue JH, Liu HS, *et al.* Exposure to 1950-MHz TD-SCDMA electromagnetic fields affects the apoptosis of astrocytes via caspase-3-dependent pathway. *PLoS One* 2012;7(8):e42332.
337. Poullietier de Gannes F, Haro E, Hurtier A, Taxile M, Ruffie G, Billaudel B, *et al.* Effect of exposure to the edge signal on oxidative stress in brain cell models. *Radiat Res* 2011;175(2):225-30.
338. Hong MN, Kim BC, Ko YG, Lee YS, Hong SC, Kim T, *et al.* Effects of 837 and 1950 MHz radiofrequency radiation exposure alone or combined on oxidative stress in MCF10A cells. *Bioelectromagnetics* 2012;33(7):604-11.
339. Brescia F, Sarti M, Massa R, Calabrese ML, Sannino A, Scarfi MR. Reactive oxygen species formation is not enhanced by exposure to UMTS 1950 MHz radiation and co-exposure to ferrous ions in Jurkat cells. *Bioelectromagnetics* 2009;30(7):525-35.
340. Liu K, Zhang G, Wang Z, Liu Y, Dong J, Dong X, *et al.* The protective effect of autophagy on mouse spermatocyte derived cells exposure to 1800MHz radiofrequency electromagnetic radiation. *Toxicol Lett* 2014;228(3):216-24.
341. Sefidbakht Y, Moosavi-Movahedi AA, Hosseinkhani S, Khodagholi F, Torkzadeh-Mahani M, Foolad F, *et al.* Effects of 940 MHz EMF on bioluminescence and oxidative response of stable luciferase producing HEK cells. *Photochem Photobiol Sci* 2014;13(7):1082-92.
342. Ni S, Yu Y, Zhang Y, Wu W, Lai K, Yao K. Study of oxidative stress in human lens epithelial cells exposed to 1.8 GHz radiofrequency fields. *PLoS One* 2013;8(8):e72370.
343. Xu S, Zhou Z, Zhang L, Yu Z, Zhang W, Wang Y, *et al.* Exposure to 1800 MHz radiofrequency radiation induces oxidative damage to mitochondrial DNA in primary cultured neurons. *Brain Res* 2010;1311:189-96.
344. Lee KY, Kim BC, Han NK, Lee YS, Kim T, Yun JH, *et al.* Effects of combined radiofrequency radiation exposure on the cell cycle and its regulatory proteins. *Bioelectromagnetics* 2011;32(3):169-78.
345. Beneduci A. Evaluation of the potential *in vitro* antiproliferative effects of millimeter waves at some therapeutic frequencies on RPMI 7932 human skin malignant melanoma cells. *Cell Biochem Biophys* 2009;55(1):25-32.
346. Trillo MA, Cid MA, Martinez MA, Page JE, Esteban J, Ubeda A. Cytostatic response of NB69 cells to weak pulse-modulated 2.2 GHz radar-like signals. *Bioelectromagnetics* 2011;32(5):340-50.
347. Ozgur E, Guler G, Kismali G, Seyhan N. Mobile phone radiation alters proliferation of hepatocarcinoma cells. *Cell Biochem Biophys* 2014;70(2):983-91.
348. Billaudel B, Taxile M, Poullietier de Gannes F, Ruffie G, Lagroye I, Veyret B. Effects of exposure to DAMPS and GSM signals on ornithine decarboxylase (ODC) activity: II. SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *Int J Radiat Biol* 2009;85(6):519-22.
349. Billaudel B, Taxile M, Ruffie G, Veyret B, Lagroye I. Effects of exposure to DAMPS and GSM signals on ornithine decarboxylase (ODC) activity: I. L-929 mouse fibroblasts. *Int J Radiat Biol* 2009;85(6):510-8.
350. Hirose H, Suhara T, Kaji N, Sakuma N, Sekijima M, Nojima T, *et al.* Mobile phone base station radiation does not affect neoplastic transformation in BALB/3T3 cells. *Bioelectromagnetics* 2008;29(1):55-64.

351. Hirose H, Sasaki A, Ishii N, Sekijima M, Iyama T, Nojima T, *et al.* 1950 MHz IMT-2000 field does not activate microglial cells *in vitro*. *Bioelectromagnetics* 2010;31(2):104-12.
352. Rao VS, Titushkin IA, Moros EG, Pickard WF, Thatte HS, Cho MR. Nonthermal effects of radiofrequency-field exposure on calcium dynamics in stem cell-derived neuronal cells: elucidation of calcium pathways. *Radiat Res* 2008;169(3):319-29.
353. Yoon SY, Kim KT, Jo SJ, Cho AR, Jeon SI, Choi HD, *et al.* Induction of hair growth by insulin-like growth factor-1 in 1,763 MHz radiofrequency-irradiated hair follicle cells. *PLoS One* 2011;6(12):e28474.
354. Roux D, Girard S, Paladian F, Bonnet P, Lallechere S, Gendraud M, *et al.* Human keratinocytes in culture exhibit no response when exposed to short duration, low amplitude, high frequency (900 MHz) electromagnetic fields in a reverberation chamber. *Bioelectromagnetics* 2011;32(4):302-11.
355. Le Quement C, Nicolaz CN, Zhadobov M, Desmots F, Sauleau R, Aubry M, *et al.* Whole-genome expression analysis in primary human keratinocyte cell cultures exposed to 60 GHz radiation. *Bioelectromagnetics* 2012;33(2):147-58.
356. Sakurai T, Kiyokawa T, Narita E, Suzuki Y, Taki M, Miyakoshi J. Analysis of gene expression in a human-derived glial cell line exposed to 2.45 GHz continuous radiofrequency electromagnetic fields. *J Radiat Res* 2011;52(2):185-92.
357. Sekijima M, Takeda H, Yasunaga K, Sakuma N, Hirose H, Nojima T, *et al.* 2-GHz band CW and WCDMA modulated radiofrequency fields have no significant effect on cell proliferation and gene expression profile in human cells. *J Radiat Res* 2010;51(3):277-84.
358. Kim KB, Byun HO, Han NK, Ko YG, Choi HD, Kim N, *et al.* Two-dimensional electrophoretic analysis of radio-frequency radiation-exposed MCF7 breast cancer cells. *J Radiat Res* 2010;51(2):205-13.
359. Kim HN, Han NK, Hong MN, Chi SG, Lee YS, Kim T, *et al.* Analysis of the cellular stress response in MCF10A cells exposed to combined radio frequency radiation. *J Radiat Res* 2012;53(2):176-83.
360. Kang KA, Lee HC, Lee JJ, Hong MN, Park MJ, Lee YS, *et al.* Effects of combined radiofrequency radiation exposure on levels of reactive oxygen species in neuronal cells. *J Radiat Res* 2014;55(2):265-76.
361. Sannino A, Zeni O, Romeo S, Massa R, Gialanella G, Grossi G, *et al.* Adaptive response in human blood lymphocytes exposed to non-ionizing radiofrequency fields: resistance to ionizing radiation-induced damage. *J Radiat Res* 2014;55(2):210-7.
362. Canseven AG, Esmekaya MA, Kayhan H, Tuysuz MZ, Seyhan N. Effects of microwave exposure and Gemcitabine treatment on apoptotic activity in Burkitt's lymphoma (Raji) cells. *Electromagn Biol Med* 2015;34(4):322-6.
363. International Agency for Research on Cancer (IARC). *Preamble to the IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans*. Amended January 2019. Lyon: IARC 2019. Disponibile all'indirizzo <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2019/01/Preamble-2019.pdf>; ultima consultazione 10/4/2019.
364. Smith MT, Guyton KZ, Gibbons CF, Fritz JM, Portier CJ, Rusyn I, *et al.* Key characteristics of carcinogens as a basis for organizing data on mechanisms of carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 2016;124(6):713-21.
365. Wiedemann PM, Boerner FU, Repacholi MH. Do people understand IARC's 2B categorization of RF fields from cell phones? *Bioelectromagnetics* 2014;35(5):373-8.
366. International Agency for Research on Cancer (IARC). *IARC Monographs Questions and Answers*. Lyon: IARC 2015. Disponibile all'indirizzo <https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/Monographs-QA.pdf>; ultima consultazione 21/4/2019.

367. McColl N, Auvinen A, Kesminiene A, Espina C, Erdmann F, de Vries E, *et al.* European Code against Cancer 4th Edition: Ionising and non-ionising radiation and cancer. *Cancer Epidemiol* 2015;39 Suppl 1:S93-100.
368. Scientific Committee on Emerging Newly Identified Health Risk. Opinion on potential health effects of exposure to electromagnetic fields. *Bioelectromagnetics* 2015;36(6):480-4.
369. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire, de l'Alimentation, de l'Environnement et du travail. *Radiofréquences et santé. Mise à jour de l'expertise.* Maisons-Alfort: ANSES; 2013.
370. German Commission on Radiological Protection. *Comparative assessment of the evidence of cancer risks from electromagnetic fields and radiation.* Bonn: SSK; 2011.
371. German Commission on Radiological Protection. *Biological effects of mobile phone use. An overview.* Bonn: SSK; 2011.
372. Norwegian Institute of Health Expert Committee. *Low-level radiofrequency electromagnetic fields – an assessment of health risks and evaluation of regulatory practice.* Oslo: Norwegian Institute of Health; 2012.
373. Health Council of the Netherlands. *Mobile phones and cancer - Part 1: Epidemiology of tumours in the head.* The Hague: HCNL; 2013.
374. Health Council of the Netherlands. *Mobile phones and cancer Part 2. Animal studies on carcinogenesis.* The Hague: HCNL; 2014.
375. Advisory Group on non-Ionising Radiation (AGNIR). *Health effects from radiofrequency electromagnetic fields.* London: Health Protection Agency; 2012.
376. Ahlbom A, Feychting M, Hamnerius Y, Hillert L. *Radiofrequency electromagnetic fields and risk of disease and ill health – Research during the last ten years.* Stockholm: Swedish Council for Working Life and Social Research (FAS); 2012.
377. Scientific Council on Electromagnetic Fields (SSM). *Recent research on EMF and health risk. Eighth report from SSM's Scientific Council on electromagnetic fields.* Stockholm: Swedish Radiation Safety Authority; 2013.
378. Scientific Council on Electromagnetic Fields (SSM). *Recent research on EMF and health risk. Ninth report from SSM's Scientific Council on Electromagnetic Fields,* 2014. Stockholm: Swedish Radiation Safety Authority; 2014.
379. Scientific Council on Electromagnetic Fields (SSM). *Recent research on EMF and health risk. Tenth report from SSM's Scientific Council on Electromagnetic Fields,* 2015. Stockholm: Swedish Radiation Safety Authority; 2015.
380. Scientific Council on Electromagnetic Fields (SSM). *Recent research on EMF and health risk. Eleventh report from SSM's Scientific Council on Electromagnetic Fields,* 2016. Stockholm: Swedish Radiation Safety Authority; 2016.
381. Scientific Council on Electromagnetic Fields (SSM). *Recent research on EMF and health risk. Twelfth report from SSM's Scientific Council on Electromagnetic Fields,* 2017. Authority SRS (Ed.). Stockholm: Swedish Radiation Safety Authority; 2018.
382. ARPANSA Radiofrequency Expert Panel. *Review of radiofrequency health effects research – Scientific literature 2000 – 2012.* Yallambie VIC: Australian Radiation Protection and Nuclear Safety Agency; 2014.
383. Australian Radiation Protection and Nuclear Safety Agency. *Radiofrequency electromagnetic fields and health: research needs.* Yallambie, VIC: ARPANSA; 2017. Report No.: 0157-1400.
384. Demers P, Findlay R, Foster KR, Kolb B, Moulder J, Nicol AM, *et al.* *Expert Panel Report on A Review of Safety Code 6 (2013): Health Canada's safety limits for exposure to radiofrequency fields.* Ottawa, Ontario: Royal Society of Canada; 2014.

385. New Zealand Ministry of Health. *Interagency committee on the health effects of non ionising fields: Report to Ministers 2015*. Wellington, New Zealand: Ministry of Health; 2015.
386. Verschaeve L. Evaluations of international expert group reports on the biological effects of radiofrequency fields. In: Eksim A (Ed.). *Wireless communications and networks - Recent advances*. Rijeka, Croatia: InTech Europe; 2012. p. 523-46.
387. Vijayalaxmi, Scarfi MR. International and national expert group evaluations: biological/health effects of radiofrequency fields. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11(9):9376-408.

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di luglio 2019, 1° Suppl.*

*Stampato in proprio
Servizio Comunicazione Scientifica – Istituto Superiore di Sanità*

Roma, luglio 2019