CORECOM
COMITATO REGIONALE PER LE COMUNICAZIONI DEL PIEMONTE

CONSIGLIO REGIONALE DEL PIEMONTE

AUTORITÀ PER LE GARANZIE NELLE COMUNICAZIONI
AGCOM

REVISIONE DELLA LETTERATURA SCIENTIFICA RIGUARDANTE LE EVIDENZE DI EVENTUALI RISCHI PER LA SALUTE DERIVANTI DALL'USO DEI TELEFONI CELLULARI

QUADERNI CORECOM PIEMONTE

CORECOM
COMITATO REGIONALE PER LE COMUNICAZIONI DEL PIEMONTE

CONSIGLIO REGIONALE DEL PIEMONTE

AUTORITÀ PER LE GARANZIE NELLE COMUNICAZIONI AGCOM

REVISIONE DELLA LETTERATURA SCIENTIFICA RIGUARDANTE LE EVIDENZE DI EVENTUALI RISCHI PER LA SALUTE DERIVANTI DALL'USO DEI TELEFONI CELLULARI

PROGETTO REALIZZATO DA

PIEMONTE Arpa Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale

A cura di:

Cristiana Ivaldi, Ennio Cadum

ARPA Piemonte - Dipartimento Tematico Epidemiologia e Salute ambientale

Maggio 2014

INDICE

Premessa....6
Introduzione....6
Esposizione a campi elettromagnetici a radiofrequenza da cellulari....8
Fonti di esposizione....8
Frequenza di Distribuzione dell'esposizione....8
La valutazione dell'esposizione....9
Meccanismo d'azione....10
Gli studi epidemiologici sull'esposizione a radiofrequenze da cellulari....10
Aggiornamento della letteratura - Metodi....12
Risultati....13
Altri outcome....14
Effetti sul apparato riproduttivo maschile....14
Disturbi della funzioni cognitiva....15
Alterazioni cellulari....15
Dati dei registri tumori internazionali....16
Conclusioni....17
Limitazioni degli Studi Epidemiologici....17
Giudizio complessivo....18
Raccomandazioni finali - Misure di prevenzione....18
Appendice 1....19
La Classificazione IARC....19
Valutazione e razionale....19
(a) cancerogenicità nell'uomo....19
(b) La cancerogenicità in animali da laboratorio....20
(c) meccanismo d'azione e altri dati pertinenti....21
(d) la valutazione complessiva....21
Gruppo 1 : L'agente è cancerogeno per l'uomo....22
Gruppo 2....22
Gruppo 2A : L'agente è probabilmente cancerogeno per l'uomo....22
Gruppo 2B : L'agente è possibilmente cancerogeno per l'uomo.....22
Gruppo 3 : L'agente non è classificabile quanto alla sua cancerogenicità per l'uomo.....23
Gruppo 4 : L'agente non è probabilmente cancerogeno per l'uomo....23
(e) Razionale....23
Bibliografia....24
31b Inskip PD1, Hoover RN, Devesa SS Brain cancer incidence trends in relation to cellular telephone use in the United States. Neuro Oncol. 2010 Nov;12(11):1147-51. doi: 10.1093/neuonc/noq077. Epub 2010 Jul 16.....25

Premessa

La presente Relazione è stata elaborata per rispondere alla richiesta pervenuta dal CORECOM di effettuare una valutazione dell'impatto sulla salute dei campi a radiofrequenza da cellulari. La metodologia di lavoro utilizzata ha riguardato la ricerca e revisione critica della letteratura internazionale e in particolare le revisioni sistematiche pubblicate negli ultimi cinque anni che analizzano il rapporto esposizione a campi elettromagnetici prodotti da telefoni cellulari ed effetti sulla salute.

Introduzione

Gli antenati dei telefoni cellulari sono stati i telefoni portatili, i primi erano stati prodotti esclusivamente per uso militare: nel 1929 i soldati americani utilizzavano i cosiddetti "telefoni radio" che permettevano la comunicazione su distanze brevi. L'attrezzatura necessaria veniva alloggiata in una scatola ed era alimentata da una batteria esterna. Nella seconda Guerra mondiale, questo radiotelefono - il precursore dei walkie-talkie - era utilizzato ovunque. Successivamente i radiotelefoni venivano comunemente usati dalle forze di polizia.(1-2)
L'uso civile dei telefoni cellulari è cominciato prima di quanto si pensi, già nel 1950 infatti un'azienda francese promuoveva il telefono veicolare, in grado di mettere in comunicazione con i propri amici e parenti durante un viaggio in macchina. (1)
Infine, nel 1970, i telefoni portatili hanno fatto la loro comparsa nella vita quotidiana

Il telefono cellulare vero e proprio fu inventato da Martin Cooper, direttore della sezione Ricerca e sviluppo della Motorola, che fece la sua prima telefonata da un cellulare il 3 aprile 1973. Il telefono utilizzato da Cooper pesava 1,1 kg e le sue dimensioni erano di 228,6 millimetri, 127 millimetri per 44,4 millimetri. Era un prototipo che impiegava circa dieci ore per caricarsi e con cui era possibile parlare per 30 minuti. Inizialmente il prodotto non aveva raggiunto il mercato: la batteria si esauriva troppo in fretta. In casa Motorola, si ipotizzò che effettuare una chiamata senza cavo non era semplicemente possibile. Diversi tentativi e diverse versioni di telefoni furono sperimentate dal 1973 e 10 anni dopo, nel 1983, il Motorola DynaTAC 8000X è comparso sul mercato con un costo di poco più di € 3.000. È stato il primo nella storia dei telefoni cellulare ad essere rilasciato commercialmente offrendo 30 minuti di conversazione, con la possibilità di memorizzare 30 numeri con un tempo di attesa di 6 ore. Le dimensioni e il peso dei prodotti erano stati ridotti e in aggiunta alla tipica. tastiera telefonica a 12 tasti, aveva dei tasti speciali per la memorizzazione, l'invio, richiamata, blocco, volume. (1 -2)

Inizialmente il telefono portatile e veicolare si era affermato come un dispositivo di comunicazione di lusso, dato il prezzo elevato e la durata della batteria molto contenuta, e il marketing dei telefoni cellulari era sviluppato soprattutto negli Stati Uniti e rivolto a imprenditori di successo e ai più ricchi, ma i consumatori erano stati così impressionati dal concetto di essere sempre accessibili con

un telefono portatile che vi erano addirittura le liste di attesa per acquistare i primi cellulari, nonostante il prezzo iniziale elevato (1).

In Europa i primi cellulari sono stati commercializzati a partire dal 1989 e nel 1991 fu commercializzato il primo telefono cellulare GSM, il sistema di telefonia mobile che è andato poi a sostituire il sistema TACS, che consentiva non solo di effettuare telefonate, ma di inviare e ricevere messaggi di testo.

Tra il 1990 e il 1995, la tecnologia avanza, la portabilità e il design dei telefoni cellulari migliora notevolmente e così i cellulari vengono messi a disposizione dei consumatori medi e alla fine degli anni 90 sono entrati nell'uso comune.

Considerando l'enorme aumento del numero di utenti di telefonia cellulare, la maggiore frequenza di utilizzo, la durata media più lunga delle telefonate, è molto aumentata l'attenzione e anche il livello di preoccupazione della popolazione verso i possibili effetti sulla salute dovuti all'uso del cellulare.

Data la diffusione del cellulare e il numero di potenziali esposti, anche piccoli aumenti di rischio per la salute possono rappresentare un problema di sanità pubblica considerevole per le Istituzioni deputate alla tutela della salute pubblica.

Questa situazione ha fatto sì, che soprattutto negli ultimi 15 anni, si siano realizzati molti studi volti a valutare i potenziali impatti sulla salute dell'uso del telefono cellulare. Nel capitolo successivo saranno illustrati i principali effetti sulla salute che sono stati indagati e attraverso quali modelli di studio

Esposizione a campi elettromagnetici a radiofrequenza da cellulari

Fonti di esposizione

Fonte primaria di esposizione a radiofrequenza di un utente del telefono cellulare è attraverso l'antenna, che è nel portatile. Tipicamente, l'utente tiene il portatile vicino all'orecchio a lato della testa. I livelli di esposizione dipendono da una serie di fattori, innanzitutto le caratteristiche del telefono cellulare: dalla sua comparsa sono stati usati diversi sistemi di funzionamento principali (e alcuni "intermedi") denominati "generazioni", basati su differenti tecnologie e standard di comunicazione, dai sistemi analogici degli anni settanta/novanta che emettevano onde a radiofrequenza di 800-900 megahertz (MHz), quindi a maggiore livello di energia (160/450/900 MHz), a quelli digitali basati su standard GSM, GPRS, UMTS/EDGE e VSF-Spread OFDM (rispettivamente terza e quarta generazione ossia 3G e 4G) che utilizza le radiofrequenze superiori (che vanno fino a 2200 Mhz), a minore energia.

Altro elemento importante riguarda il modo col quale viene gestito il telefono: maggiore è la vicinanza alla testa, maggiore è il livello di esposizione a energia a radiofrequenza. L'intensità di energia a radiofrequenza emessa da un telefono cellulare dipende dal livello del segnale inviato o ricevuto dalla stazione della base. Quando viene effettuata una chiamata, viene inviato un segnale dall'antenna del telefono alla più vicina antenna. La stazione base poi instrada la chiamata attraverso un centro di commutazione in cui la chiamata viene trasferita a un altro cellulare, o a un sistema telefonico fisso locale o di altra base stazioni da trasferire ai telefoni cellulari più lontani o sistemi telefonici di rete fissa. Tanto maggiore è la distanza tra un'antenna del telefono cellulare e l'antenna della stazione base più vicina, maggiore è il livello di potenza necessario per mantenere la connessione (3). A questo proposito va segnalato che l'espansione sempre più crescente del numero di utilizzatori di cellulare ha indotto un parallelo incremento di stazioni base che ha quindi ridotto la distanza che i segnali devono percorrere tra il telefono cellulare e le antenne della stazione base, diminuendo così il livello di potenza necessario per mantenere la connessione (potenza adattativa) (3-4)

Così la potenza emessa è maggiore nelle zone rurali che in aree urbane e quando si muove l'utente (ad esempio in una macchina). Nelle zone in cui vi è una grande quantità di telefoni utilizzati, per più della metà del tempo gli stessi sono a livelli di potenza elevati. Per compensare l',effetto di schermatura dovuto ai materiali da costruzione, i livelli di potenza dei telefoni sono in media superiori quando si usa un telefono all'interno piuttosto che all'esterno.

Frequenza di Distribuzione dell'esposizione

Il numero di utenti di telefonia cellulare è aumentato in modo esponenziale negli ultimi 20 anni. Secondo l'Agenzia delle Telecomunicazioni delle Nazioni Unite, alla fine del 2011 gli abbonati ai servizi di telefonia erano pari a 6 miliardi in tutto il Mondo. Il dato è riportato in una ricerca condotta dall'Unione internazionale delle Telecomunicazioni (ITU), che evidenzia il boom dei servizi mobili per cellulari e tablet. In particolare, solamente la Cina ha un miliardo di sottoscrizioni, una soglia che potrebbe presto essere raggiunta anche dall'India.(5)

La ricerca Eurispes Rapporto Italia 2012 conferma quanto detto e riporta i **dati sul possesso di cellulari** da parte degli italiani. L'81,4% possiede almeno un cellulare, ma solamente il 35,4% si limita a un modello (il 25,7% ne ha due, mentre l'11,5% e l'8,8% rispettivamente tre o quattro) (6).

La valutazione dell'esposizione

La valutazione dell'esposizione è uno degli step più delicati e complessi per definire i possibili impatti sulla salute di un determinante. Nel caso dei telefoni cellulari molti degli studi epidemiologici finora condotti hanno utilizzato una definizione di esposizione molto semplice: esposto o non esposto, in base al criterio di utilizzo o meno del telefono. In alcuni casi è stato anche considerato l'uso di cordless (7-8) e in altri si è cercato di distinguere esposizione a telefoni con tecnologia analogica (più vecchi) o digitale. Le altre informazioni che in alcuni casi, negli studi più recenti, sono state raccolte riguardano gli anni di utilizzo, il numero di telefonate al giorno, la durata delle chiamate, modalità di uso con lato preferenziale del capo, etc... La maggior parte delle indagini epidemiologiche condotte finora ha utilizzato il modello di studio Caso-controllo (9-10-11-12-13-14) in cui sono reclutati i pazienti affetti da una certa patologia, che si sospetta essere in relazione con il determinante in studio, e confrontati con dei soggetti sani per una serie di fattori compresa l'esposizione in studio. La stima dell'esposizione avviene solitamente in modo indiretto, cioè non si hanno a disposizione misure puntuali e individuali, ma viene stimata tramite l'uso di questionari in cui sono raccolte informazioni dettagliate sul determinante oggetto di studio. In questo caso specifico le informazioni raccolte possono riguardare la tipologia del cellulare usato, la durata delle chiamate, la frequenza e le ore cumulative d'uso. L'accuratezza e la completezza delle informazioni ottenute mediante questionari dipendono soprattutto dall'atteggiamento e dalla memoria degli intervistati. Questa modalità di raccolta delle informazioni sull'esposizione presenta un grande limite in quanto può essere soggetta a diverse distorsioni o "bias". Il primo tipo di distorsione, indicato generalmente come "recall bias" si ha nel caso in cui il soggetto intervistato è al corrente di essere un "caso", ovvero nella fattispecie ad esempio un malato di tumore e quindi tende a ricordare l'uso del telefono cellulare in modo diverso, solitamente sovrastimando l'esposizione, rispetto ai controlli (15). Questo effetto è ancora maggiore nel caso in cui le interviste siano realizzate ai congiunti di pazienti deceduti.
Un altro bias è il cosiddetto "reporting bias" dove i soggetti operano una scelta selettiva delle informazioni da riferire in base alla loro condizione di sano o malato o di esposto o non esposto al fattore che si sta indagando.
Per ovviare a questo tipo di problemi rispetto alle distorsioni nella stima dell'esposizione alcuni ricercatori Danesi (16-17) hanno utilizzato un modello di studio diverso, cioè lo studio di coorte. In questo caso si è ricorsi alle tecniche di record- linkage spesso utilizzate in epidemiologia, dove vengono associate informazioni disponibili da diverse fonti informative, a un elenco di soggetti che sono inclusi nello studio, esposti a uno stesso determinante di cui si vogliono valutare gli eventuali effetti sulla salute. Nello studio di Shuz e coll. i record individuali dei 420.095 titolari danesi di un contratto di telefonia mobile sul periodo 1982-95 sono stati linkati con quelli dei soggetti eligibili per lo studio epidemiologico su disuguaglianze sociali e tumori CANULIS (circa 3 milioni di danesi nati dal 1925 in poi, vivi e residenti nel 1990 e di età ≥30 anni a questa data), che dispone di informazioni individuali sul livello di istruzione e sul reddito annuale netto. L'indicatore di esposizione utilizzato in questo caso era rappresentato dalla titolarità di un contratto privato con gli operatori di rete e relativa data di stipula (il che ha permesso di calcolare la durata di esposizione in anni). (16, 18). Rispetto agli studi caso-controllo basati sull'accertamento della storia d'uso del cellulare mediante intervista o questionario postale, la coorte danese - che utilizza esclusivamente procedure di *record-linkage* – ha l'indubbio vantaggio di evitare distorsioni dovute a partecipazione differenziale allo studio e a errori sistematici nelle informazioni sull'esposizione (re*call bias- 15*). L'essere titolare di un'utenza di telefonia mobile, però, non equivale necessariamente a utilizzare il cellulare cui quell'utenza si riferisce e pertanto, un certo numero di utilizzatori saranno stati erroneamente considerati non esposti, diluendo così le stime del rischio tra gli esposti. (18)

Un'ultima considerazione va fatta rispetto alla modalità di utilizzo del cellulare con apparecchi a vivavoce, che può modificare i livelli di esposizione dell'organo bersaglio "testa", riducendoli

notevolmente, esponendo però in questo caso altri apparati, su cui verrà fatto successivamente un approfondimento specifico.

Meccanismo d'azione

Gli effetti sulla salute dei campi elettromagnetici a radiofrequenza (RF-EMW) emessi dai telefoni cellulari sono stati discussi molto all'interno della comunità scientifica.
I ricercatori inizialmente si sono preoccupati su come questo tipo di radiazioni influenza i sistemi biologici umani aumentando la temperatura del tessuto, in altre parole, i suoi effetti termici [19].

Per proteggere il pubblico dagli effetti termici dovuti a eccessiva esposizione al RF- EMW, sono stati definiti da organizzazioni internazionali come l'ICNIRP (International Commission on Non Ionizing Radiation Protection) dei limiti di esposizione[20-21].

Le radiazioni a radiofrequenza sono a energia troppo bassa per rompere i legami chimici, quindi non possono causare danni al DNA (mutazioni o rotture), come è richiesto nella prima fase della cancerogenesi, relativa al processo di iniziazione. Questo non rappresenta però un valido motivo di rassicurazione in quanto non si può escludere che le emissioni a radiofrequenza possano essere coinvolte nello sviluppo del cancro nelle fasi successive compresa la fase di "promozione" o la progressione (22)

Gli studi epidemiologici sull'esposizione a radiofrequenze da cellulari

Numerosi studi epidemiologici sono stati condotti fin dalla fine degli anni 90 per valutare l'esistenza di una relazione tra esposizione a cellulari e comparsa di tumori.
I primi studi sono stati condotti negli Stati Uniti e successivamente la maggior parte degli studi è stata condotta da Hardell e collaboratori: tre su tumori cerebrali (7-10-11) e uno ciascuno su tumori delle ghiandole salivari (9), linfoma non-Hodgkin, e cancro testicolare. Negli anni questo gruppo di ricercatori ha condotto ulteriori ricerche con maggiori approfondimenti e ha realizzato analisi combinate di due degli studi di tumore cerebrale (12-13).

La maggior parte degli studi che sono stati realizzati in tutto il mondo si è concentrata sui tumori cerebrali (gliomi) e tumori delle meningi (meningiomi, che sono per lo più benigni). Diversi studi hanno esaminato l'uso del telefono cellulare e rischio di tumori del nervo acustico (neurinomi del nervo acustico, benigni). Pochi studi hanno esaminato l'uso del telefono cellulare e tumori delle ghiandole salivari e delle ghiandole parotidi (9)
Nel 2009 Anders Ahlbom e il gruppo di ricercatori dell'International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection hanno pubblicato una revisione sistematica sulle evidenze epidemiologiche rispetto al rischio di tumore da esposizione a telefonici cellulari.(4) Nelle conclusioni gli autori non evidenziano alcun incremento di rischio in relazione all'esposizione considerata ma sottolineano l'incoerenza tra i risultati di alcuni studi, in particolare quelli condotti dal gruppo di Hardell, dove invece alcuni effetti sulla salute sono messi in evidenza. Questi risultati così contraddittori vengono spiegati dagli autori con l'estrema eterogeneità degli studi e con problemi di tipo metodologico. Viene anche peraltro sottolineato che per i tumori a crescita lenta come meningioma e neurinoma acustico, nonché per il glioma tra gli utilizzatori a lungo termine, l'assenza di associazioni finora emersa, potrebbe però essere dovuta a un periodo di osservazione ancora troppo breve.
La rassegna sottolinea la mancanza di informazioni rispetto a possibili effetti cancerogeni delle esposizioni nell'infanzia e adolescenza
Un'altra serie importante di studi è stata condotta all'interno del progetto Interphone (23-24) realizzato con il coordinamento dell'Agenzia internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) di

Lione. Sono stati condotti, utilizzando un protocollo comune, una serie di 16 studi caso-controllo in 13 paesi: Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Italia, Norvegia, Svezia, Inghilterra, Australia, Canada, Giappone, Israele, Nuova Zelanda. Sono stati inclusi nello studio tutti i casi di glioma e meningioma diagnosticati durante due o più anni consecutivi nel periodo 2000-2004 tra la popolazione adulta (30-59 anni) residente nei paesi inclusi nello studio multicentrico (più di 14 milioni di persone provenienti da 4 diversi continenti). I controlli, estratti a caso dalla popolazione generale, sono stati appaiati ai casi per sesso, età e area di residenza: Sono stati reclutati 2708 casi di glioma, 2409 casi di meningioma e 5634 controlli da cui sono state raccolte le informazioni rispetto all'esposizione tramite intervista. Per stimare l'effetto dell'uso del telefono cellulare sul rischio di tumori cerebrali, sono stati calcolati i rischi relativi (odds ratio = OR) di glioma e meningioma per gli utilizzatori regolari di telefono cellulare in rapporto al gruppo di riferimento costituito da non utilizzatori ed utilizzatori occasionali.
Ulteriori approfondimenti hanno riguardato l'incremento di rischio in relazione alla frequenza, intensità e durata dell'esposizione. Ai fini di queste analisi, gli utilizzatori regolari sono stati classificati in categorie crescenti di esposizione costruiti sulle risposte all'intervista: tempo trascorso dall'inizio d'uso (1-4; 5-9; ≥10 anni); numero totale di chiamate effettuate o ricevute e ore cumulative d'uso 12 (10 categorie per ciascuna, corrispondenti ai decili della distribuzione di queste variabili tra i controlli). Susanna Lagorio (25), dell'Istituto Superiore di Sanità, così riassume i risultati dello studio "Tra gli utilizzatori regolari di telefoni cellulari è stato osservato una riduzione del rischio di entrambi i tipi di tumore cerebrale, glioma (OR 0.81; IC 95% 0.70-0.94) e meningioma (OR 0.79; IC 95% 0.68-0.91).
Non sono stati evidenziati incrementi di rischio tra gli utilizzatori classificati nella categoria più elevata di tempo trascorso dall'inizio d'uso (≥10 anni), né per il glioma (OR 0.98; IC 95% 0.76-1.26), né per il meningioma (OR 0.83; IC 95% 0.61-1.14).
Non è stata rilevata alcuna tendenza all'aumento del rischio di glioma o di meningioma all'aumentare del numero totale di chiamate, né delle ore cumulative d'uso. Un apparente incremento del rischio di glioma (OR 1.40; IC 95% 1.03-1.89) e in misura inferiore anche del rischio di meningioma (OR 1.15; IC 95% 0.81- 1.62) venivano rilevati solo tra gli utilizzatori inclusi nella categoria più elevata di tempo cumulativo d'uso. Per approfondire questa osservazione e verificare l'andamento del rischio di tumori cerebrali all'aumentare sia delle ore cumulative d'uso, sia del tempo trascorso dall'inizio dell'esposizione (cioè per esplorare la relazione tra intensità d'esposizione e latenza), le analisi del rischio di glioma e meningioma sono state ripetute separatamente su tre sottogruppi di utilizzatori con crescenti "anzianità" d'uso: utilizzatori a breve termine (che avevano cominciato ad utilizzare il cellulare 1-4 anni prima della data di diagnosi o di riferimento), a medio termine (5-9 anni prima) e a lungo termine (≥10 anni prima). In tutti e tre i gruppi sono stati ottenuti risultati simili a quelli evidenziati nelle analisi globali (nessun trend esposizione-malattia nei primi 9 decili ed un incremento del rischio limitato al decile più elevato). Tuttavia, i rischi relativi più elevati in rapporto ai valori massimi di ore cumulative d'uso si osservavano nel gruppo degli utilizzatori a breve termine, sia per il glioma (OR 3.77; IC 95% 1.25-11.4), sia per il meningioma (OR 4.80; IC 95% 1.49-15.4), mentre tra utilizzatori a medio e lungo termine con i valori più elevati d'intensità d'uso gli OR per il meningioma erano intorno ad 1 e gli OR per glioma risultavano pari a 1.28 (IC 95% 0.84-1.95) e 1.34 (IC 95% 0.90-2.01), rispettivamente.
Nelle analisi stratificate per sede anatomica del tumore (lobo temporale; lobo frontale o parietale; altra sede), si osservava tra gli utilizzatori di cellulari un deficit particolarmente accentuato del rischio di meningiomi in sede temporale (OR 0.55; IC95% 0.36-0.82), ma gli intervalli di confidenza dei rischi relativi per meningiomi nelle tre sedi considerate erano largamente sovrapposti. Non si sono osservati tra gli utilizzatori regolari di cellulare incrementi del rischio di glioma in sede temporale (OR 0.86; IC95% 0.66-1.13), né differenze rilevanti tra i rischi di glioma nelle tre localizzazioni considerate, ad esclusione di un incremento del rischio di tumori temporali tra gli utilizzatori nel decile più elevato di ore cumulative d'uso (OR 1.87; IC95% 1.09-3.22). Non è

stato osservato alcun incremento nel rischio di glioma o di meningioma tra gli utilizzatori "ipsilaterali" di cellulare. In queste analisi, molto suscettibili a distorsioni del ricordo, i decrementi del rischio di gliomi e meningiomi ipsilaterali tendevano ad essere d'entità inferiore ai deficit di rischio per gliomi e meningiomi controlaterali, ma non si evidenziavano chiare tendenze all'aumento del rapporto degli OR ipsilaterali / controlaterali per categorie crescenti di intensità e durata dell'esposizione. Anche in queste analisi, solo tra gli utilizzatori con livello massimo di tempo cumulativo d'uso si osservano incrementi di rischio sia per meningiomi che per gliomi ipsilaterali."

Gli autori dello studio, nella sintesi conclusiva dei risultati si esprimono nel seguente modo: "Nell'insieme, non è stato osservato alcun incremento nel rischio di glioma o meningioma legato all'uso di telefoni cellulari. E' possibile che le riduzioni nel rischio di glioma e meningioma osservate tra gli utilizzatori regolari di telefoni cellulari riflettano una distorsione da partecipazione o altri limiti metodologici. Sono presenti indizi di un incremento del rischio di glioma ai livelli più elevati di esposizione, ma distorsioni ed errori non ne consentono un'interpretazione causale" e suggeriscono che: "Sono necessarie ulteriori indagini sugli eventuali effetti a lungo termine dell'uso intenso di telefoni cellulari".

Nel maggio del 2011 l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) dell'OMS ha classificato i campi elettromagnetici come "possibili cancerogeni – Gruppo 2B", concentrandosi specificamente sull'esposizione a radiofrequenza dei telefoni cellulari, sulla base di una limitata evidenza di incrementi del rischio di glioma e di neurinoma del nervo acustico tra gli utilizzatori di telefoni cellulari. In appendice 1 è riportato il razionale della classificazione utilizzata dalla IARC.
Il pronunciamento della IARC ha scatenato una serie di reazioni sia nella comunità scientifica che nella popolazione generale, in cui prevale un senso di preoccupazione, che si accompagna però a sempre maggior uso del telefono cellulare.
A seguito della revisione, della classificazione e pubblicazione della Monografia sui Campi Elettromagnetici, avvenuta nel 2013 (26), sono stati realizzati ulteriori studi per cercare di approfondire e acquisire maggiore consistenza rispetto alle suggestioni di incremento di rischio per la salute dovuto all'esposizione a telefoni cellulari

Al fine di aggiornare quanto già noto e riportato nelle revisioni sistematiche sopracitate e nella letteratura considerata dalla Monografia, che ha valutato gli articoli pubblicati fino agli inizi del 2011, e per rispondere al quesito iniziale di approfondire le evidenze di effetti sulla salute da telefoni cellulari, è stata fatta una ricerca degli articoli pubblicati negli ultimi anni

Aggiornamento della letteratura - Metodi

E'stata consultato il database PubMed della National Library per evidenziare la letteratura di interesse, utilizzando la seguente Strategia di ricerca con la combinazione di diversi termini MESH: "cellular phone", "mobile Phone","radiation", "radiofrequency" "exposure" ; "cancer","tumor","adverse effects" "thermal effects" "immune system" "infertility" "reproductive effect" "human Health" La ricerca è stata limitata alle pubblicazioni in lingua inglese e con particolare attenzione alle Revisioni sistematiche e metanalisi e a quanto pubblicato negli ultimi 5 anni. I limiti temporali della ricerca sono conseguenti al fatto che la Monografia IARC pubblicata nel 2013 e relativa ai campi elettromagnetici, ha già valutato la letteratura scientifica disponibile fino al 2010. Sono stati ricercati articoli anche relativi ad altri outcomes oltre a quelli di tipo neoplastico per dare un grado complessivo del possibile impatto sulla salute da emissione da telefoni cellulari

Risultati

Applicando i criteri di selezione definiti dalla strategia di ricerca, in un primo momento sono stati identificati circa 200 documenti tra articoli originali e revisioni sistematiche che sono stati sottoposti a una prima valutazione rispetto alla congruità con l'obiettivo della ricerca. Sono state applicate le tecniche del "critical appraisal" per l'analisi qualitativa della rilevanza e consistenza della metodologia di analisi utilizzata nelle revisioni sistematiche e metanalisi e dei disegni di studi e con questa seconda selezione sono state identificate 8 pubblicazioni, tra revisioni sistematiche e articoli originali, pubblicate dopo il 2010 e ritenute importanti e non incluse nelle rassegne già disponibili.
L'articolo più importante è di Repacholi e coll. (27) del 2012, che hanno curato una revisione della letteratura sui tumori cerebrali e di altri siti in relazione ad esposizione a telefoni cellulari. In questa revisione è stata realizzata una metanalisi applicando un protocollo di selezione a priori degli articoli molto rigoroso e tutte le evidenze emerse da questa analisi sono state valutate applicando i principi di Bradfor Hill per stimare la plausibilità e la forza delle associazioni causali tra esposizione e malattia.
Applicando questo modello le conclusioni a cui sono arrivati gli autori sono riportate di seguito:
Forza. Né la meta-analisi degli studi epidemiologici né l'analisi aggregata sugli studi in vivo hanno mostrato alcun incremento statisticamente significativo per il glioma o altri tumori della testa da uso del telefono senza fili.
Tuttavia, i dati relativi uso a lungo termine dei telefoni cellulari (> 10 anni) sono considerati insufficienti per poter arrivare a qualsiasi conclusione certa.
Coerenza. I risultati degli studi epidemiologici sono incompatibili tra loro, in particolare il grande studio Interphone e gli studi del gruppo di ricerca di Hardell et al.. Queste incongruenze possono riflettere le differenze nel disegno dello studio e dell'ipotesi a priori. I risultati degli studi in vivo sono generalmente coerenti tra loro e non mostrano alcuna evidenza tra l'esposizione a campi a radiofrequenza e il glioma o gli altri tumori della testa.
Relazione dose - risposta Gli studi epidemiologici non mostrano un chiaro aumento del rischio in relazione al tempo trascorso dal primo utilizzo. Ciò non significa, che si possa escludere un'associazione positiva per esposizione a lungo termine (> 10 anni) perché i dati sono insufficienti per quella durata di utilizzo.
Gli studi in vivo, dove sono disponibili dati certi sull'esposizione, mostrano un andamento dose-risposta statisticamente significativo.
Specificità. Sono stati considerati solo alcuni particolari tumori e non è possibile verificare questo criterio.
Temporalità. Gli studi in vivo non mostrano un significativo aumento dell'insorgenza di glioma cerebrale o di altri tumori dopo l'esposizione a campi RF.
Plausibilità biologica. Nonostante le numerose ricerche compiute negli anni, nessun meccanismo di interazione è stato stabilito in base al quale l'esposizione a campi RF di basso livello (sotto il livello in cui il riscaldamento è il meccanismo dominante) da telefoni senza fili possono causare o contribuire alla malattia negli organismi viventi. Nel complesso, la mancanza di un meccanismo adeguato ed i risultati delle analisi in vitro ed in vivo non forniscono alcun supporto di causalità.
Esperimento. Né studi in vitro né in vivo forniscono alcun supporto globale per una relazione causale tra l'uso del telefono cellulare e il glioma tumore al cervello o gli altri tre tumori.
Analogia. Non sono note esposizioni analoghe che causano tumori al cervello a differenza delle radiazioni ionizzanti, campi RF da wireless cellulari e altre fonti di esposizione (ad esempio, la radio e segnali TV) non hanno la capacità di fornire abbastanza energia per rompere i legami del DNA o addirittura i deboli legami chimici all'interno delle molecole che compongono le cellule del corpo.

CONCLUSIONE (cit)
"*E' stata condotta una revisione sistematica basata su una metodologia pre-concordata per valutare l'esistenza di un nesso causale tra l'uso di telefoni cellulari, glioma e altri tre tumori del capo. I risultati degli studi epidemiologici, lo studio Interphone e gli studi di Hardell et al. sono incoerenti. Non vi sono sufficienti dati per effettuare eventuali determinazioni in merito ai rischi per uso a lungo termine (> 10 anni) e per esposizioni in bambini e adulti.*
In sintesi, nessuno dei criteri Hill supporta una relazione causale tra l'uso del telefono cellulare e tumori del cervello o altri tumori del capo. Di conseguenza, le conclusioni e le raccomandazioni dell'OMS forniscono un'adeguata misura di protezione, e le linee guida ICNIRP per limitare l'esposizione a campi RF [ICNIRP, 1998, 2009b] continuano a fornire uno standard di riferimento per le Politiche di Sanità Pubblica per quanto riguarda l'utilizzo di telefoni cellulari da parte degli adulti"

Altri outcome

Oltre alla rassegna di Repacholi, relativa ai tumori cerebrali, sono state valutate revisioni sistematiche relative ad effetti sulla salute non di tipo neoplastico, in particolare 3 rispetto ai possibili effetti dell'esposizione sull'apparato riproduttivo, 2 su disturbi della funzioni cognitiva e dell'apprendimento.

Effetti sul apparato riproduttivo maschile

Sono state identificate 3 revisioni sistematiche sull'impatto dell'esposizione a telefono cellulare e l'infertilità maschile.

I telefoni cellulari più comunemente usati operano a frequenza tra 850 e 1800 MHz; l'energia radiante è assorbita dai tessuti del corpo e organi umani. Il tasso di assorbimento specifico (SAR) definisce la quantità di energia RF assorbita nei tessuti locali. Per i telefoni cellulari, SAR varia 0,12-1,6 watt / kg di peso corporeo.
È noto che la temperatura testicolare è inferiore alla temperatura rettale e che la temperatura ottimale per la spermatogenesi è considerata 35°C. Da questo punto di vista, l'abitudine di tenere un telefono cellulare in tasca dei pantaloni o alla cintura, soprattutto utilizzando un dispositivo vivavoce, può esporre i testicoli a radiazioni e avere un impatto dovuto all'ipertermia. Le Cellule di Leydig, tubuli seminiferi e spermatozoi sono gli obiettivi principali dei danni causati da telefoni cellulare sul tratto riproduttivo maschile. Secondo quanto riportato da una revisione recente di La Vignera (28) l'esposizione del telefono cellulare sembra ridurre la biosintesi del testosterone, compromettere la spermatogenesi e danneggiare il DNA dello sperma. Ipertermia scrotale e stress ossidativo sono i principali meccanismi attraverso i quali il danno è generato.
In un'altra revisione recente condotta da Desai e coll (29) vengono riportati i risultati di alcuni studi sull'uomo che suggeriscono che l'uso dei cellulari possa influire negativamente sulla qualità dello sperma, diminuendo il numero degli spermatozoi, la mobilità, la vitalità e la morfologia. Anche altri autori hanno investigato questo possibile effetto da esposizione a cellulari (30-31). Considerando complessivamente quanto emerso da questi studi non vi sono però indicazioni conclusive rispetto a questi effetti, per limiti metodologici negli studi considerati. Tutte le rassegne si concludono con l'indicazione che le suggestioni emerse necessitano di ulteriori approfondimenti

Disturbi della funzioni cognitiva

Le due meta-analisi considerate suggeriscono che l'esposizione ai campi elettromagnetici da cellulari possano avere un piccolo impatto sull'attenzione e sulla memoria ma anche in questo caso gli articoli valutati nell'analisi presentano alcuni risultati incoerenti tra loro e quindi sono necessari ulteriori approfondimenti e le risultanze della revisione non vengono qui illustrate nel dettaglio

Alterazioni cellulari

Rispetto alle alterazioni cellulari sono stati identificati numerosi articoli che considerano gli effetti delle esposizioni a radiofrequenze (RF- EMW) a livello cellulare. Dall'analisi della letteratura sono emerse indicazioni controverse sugli effetti delle RF- EMW su mitocondri, apoptosi, alterazioni delle proteine da shock termico, metabolismo dei radicali liberi, stress ossidativo, differenziazione cellulare, danni al DNA e alla membrana cellulare e non vi sono attualmente revisioni sistematiche consistenti rispetto a questi effetti per cui non vengono discussi nel dettaglio.
Gli ultimi due articoli considerati non sono revisioni sistematiche ma sono due studi riguardanti la coorte danese dei titolari di contratto di telefonia mobile, sull'incidenza di neurinoma del nervo acustico [16] e di tumori del sistema nervoso centrale (17)
Tra le pubblicazioni epidemiologiche esaminate dal panel della IARC era presente l'aggiornamento della coorte danese sul neurinoma del nervo acustico ma non quello sui tumori cerebrali, non ancora pubblicato nel maggio 2011. In questi articoli si presenta un aggiornamento del follow-up della coorte al 2006 per il neurinoma e al 2007 per i tumori cerebrali, nonché rilevanti innovazioni metodologiche.
I record individuali dei 420.095 titolari danesi di un contratto di telefonia mobile sul periodo 1982-95 sono stati linkati con quelli dei soggetti eligibili per lo studio epidemiologico su disuguaglianze sociali e tumori CANULIS (circa 3 milioni di danesi nati dal 1925 in poi, vivi e residenti nel 1990 e di età ≥30 anni a questa data), che dispone di informazioni individuali sul livello di istruzione e sul reddito annuale netto.
L'indicatore di esposizione a telefoni cellulari utilizzato nelle analisi consisteva nella titolarità di un contratto privato con gli operatori di rete e relativa data di stipula (il che ha permesso di calcolare la durata di esposizione in anni alla fine del periodo di osservazione). I casi diagnosticati tra i membri della coorte sono stati individuati attraverso il registro tumori nazionale e, per il neurinoma del nervo acustico, anche mediante l'archivio clinico dell'Ospedale Gentofte di Copenhagen.
Lo studio sul neurinoma si è basato su 2,88 milioni di persone seguite per l'incidenza di questo tumore fino alla fine del 2006 (23 milioni di anni-persona di osservazione e 806 casi osservati). È stato calcolato il rischio relativo di neurinoma tra gli utenti di lunga durata (≥11 anni) in rapporto ai non utenti o ai titolari di contratti di durata più breve e non sono state osservate differenze tra i due gruppi [(IRR) = 0,88; intervallo di confidenza (IC) 95% 0,52-1,48)].
Il neurinoma del nervo acustico è un tumore benigno raro e pertanto, nonostante le dimensioni della coorte danese, il confronto si è basato su 15 casi tra gli "esposti" e 389 tra i "non esposti". Tra esposti e non esposti non vi erano differenze nella proporzione di neurinomi localizzati sul lato destro della testa (il lato d'uso del cellulare preferito dal 53% dei danesi) né nella dimensione media del tumore alla diagnosi (14-16 mm).
Lo studio sui tumori cerebrali ha incluso 3,21 milioni di persone (tra cui 358.403 titolari privati di contratto di telefonia mobile) seguite per l'incidenza di tumori cerebrali fino al 2007 [23 milioni di anni-persona di osservazione (3,8 milioni tra gli esposti) e 256.015 casi di tumore cerebrale, (17.257 tra gli esposti)]. Sono state effettuate analisi stratificate per genere, morfologia del tumore e localizzazione. Tra i titolari di contratto, rispetto ai non titolari, non si sono osservati incrementi dell'incidenza di tumori cerebrali (di qualunque tipo), neppure tra gli utenti di lunga durata. Il rischio relativo di **glioma** tra gli utilizzatori per ≥10 anni era 1,04 (0,85-1,26) tra gli uomini e 1,04

(0,56-1,95) nelle donne. Il rischio relativo di **meningioma** tra gli utilizzatori per ≥10 anni era 0,90 (0,57-1,42) tra gli uomini e 0,93 (0,46-1,87) nelle donne. Neppure l'analisi per sede della neoplasia cerebrale dava chiare indicazioni di eccessi di rischio tra gli esposti per i tumori localizzati nelle aree a maggior assorbimento di energia a radiofrequenza durante l'uso del cellulare (soprattutto il lobo temporale).(Lagorio)
I risultati presentati in questi due articoli, dunque, sembrano aggiungere informazioni importanti a quanto già riscontrato nelle indagini precedenti. Tuttavia, per meglio comprendere il significato di queste osservazioni sono utili alcuni chiarimenti "di contesto". I risultati più recenti dello studio di coorte danese sono coerenti con i risultati dello studio caso-controllo Interphone che pure non evidenzia incrementi del rischio di glioma, meningioma o neurinoma del nervo acustico tra gli utilizzatori a lungo termine (≥10 anni) né trend d'incremento in funzione della durata d'uso, del numero totale di chiamate o delle ore cumulative d'uso. Per contro, diversi studi caso-controllo condotti da un gruppo di ricerca svedese di Hardell, invece, hanno mostrato incrementi del rischio di glioma e di neurinoma anche a breve distanza dall'inizio d'uso e per modeste intensità d'uso cumulativo. Questi risultati sono statisticamente eterogenei rispetto a quelli di Interphone e dello studio di coorte danese (Lagorio cit).

Dati dei registri tumori internazionali

Ricercatori dello IARC hanno esaminato l'andamento dei tumori cerebrali negli ultimi 15 anni (a partire dalla comparsa e diffusione dei telefoni cellulari), confrontandoli con l'andamento negli anni precedenti.
L'analisi condotta sui registri europei ed americani disponibili (maggiormente comparabili tra di loro) non mostra incrementi di rischio complessivo di questi tumori, a fronte di una diffusione rilevante dell'uso dei telefoni cellulari, e depone o per l'assenza di rischio o per una sua dimensione estremamente limitata o per latenze molto più lunghe di 10-15 anni.

Negli Stati Uniti i trend temporali dei tumori cerebrali rilevati dai registri tumori nordamericani tra il 1992 e il 2006 sono stati esaminati con modelli log-lineari (31b). Con l'eccezione della fascia di età tra i 20 e i 29 anni, in cui si registra un incremento statisticamente significativo dei tumori frontali nel sesso femminile, ma non nel sesso maschile, non è stato rilevato un aumento del trend per tumori temporali, parietali o cerebellari, che sono interessati dalle esposizioni a radiofrequenze causate dai telefoni mobili. Il trend risultante per il periodo 1992-2006 è risultato piatto o leggermente decrescente, a fronte dei 279 milioni di utenti dei telefoni cellulari registrati nel Paese.

Conclusioni

Limitazioni degli Studi Epidemiologici

Esistono alcuni problemi importanti di ordine metodologico negli studi sull'uomo finora disponibili.

Un'importante limitazione della maggior parte degli studi effettuati fino ad oggi è relativa alla stima dell'esposizione che avviene solitamente in modo indiretto, ovvero tramite l'uso di questionari in cui sono raccolte informazioni dettagliate su durata, frequenza e ore cumulative d'uso. L'accuratezza e la completezza delle informazioni ottenute mediante questionari dipende soprattutto dalla memoria degli intervistati. Questo problema è particolarmente rilevante negli studi caso-controllo, in cui i pazienti affetti da tumori possono ricordare l'uso del telefono cellulare in modo diverso, solitamente sovrastimando l'esposizione, rispetto ai controlli, e questo è un tipo di distorsione che si indica come "recall bias"(32). Questo effetto è ancora maggiore nel caso in cui le interviste siano realizzate ai congiunti di pazienti deceduti.

Un'altro bias è il cosiddetto "reporting bias" dove i soggetti operano una scelta selettiva delle informazioni da riferire in base alla loro condizione o al fattore che si sta indagando.

Un'altra distorsione tipica è quella collegata alla diversa adesione agli studi che può avvenire tra casi e controlli:

I tassi di partecipazione per i controlli sono spesso sostanzialmente più bassi di quelli di partecipazione dei casi. I soggetti che decidono di non aderire possano differire dai partecipanti per caratteristiche socio-demografiche (ad esempio in molti studi le persone che partecipano spesso hanno livelli più elevati di istruzione e sono più interessate a collaborare a studi di ricerca), per l'esposizione al determinante in studio, in questo caso l'uso del telefono cellulare (coloro che utilizzano i telefoni cellulari di rado possono essere meno interessati e avere meno probabilità di partecipare), e possono differire in altri fattori. Tali differenze nella partecipazione possono provocare "bias di selezione".
Bias Recall, bias reporting e bias di selezione, che si può verificare negli studi caso-controllo, può essere minimizzata utilizzando altri approcci di studio quali ad esempio gli studi di coorte

Un altro importante problema riguarda la possibilità di stabilire un nesso causale tra uso del telefono cellulare e il cancro. Non sono ancora completamente conosciuti i meccanismi biologici dei danni cellulari nel cancro, come avvengano esattamente e come eventualmente avvenga l'inizio della patologia tumorale e quindi è difficile la dimostrazione certa del nesso di causalità.

L'intervallo tra la prima esposizione ad un agente cancerogeno e la diagnosi clinica di un tumore può essere di lunga durata, fino ad anni, e questo è il problema della latenza tra esposizione e malattia. Questo rende non facile risalire alla prima esposizione a cui può essere attribuita la causa della patologia in esame.

Problema della Durata e durata cumulativa: tenendo in considerazione l'introduzione relativamente recente dell'uso massivo di cellulari, non sono ancora disponibili molte informazioni su esposizioni di lunga durata e soprattutto il numero di utilizzatori è drammaticamente aumentato solo negli ultimi anni, quindi possibili piccoli incrementi di rischio per patologie rare sono finora ancora

difficilmente evidenziabili e comunque spesso anche alcuni indici di rischio che possono risultare aumentati, non raggiungono la significatività statistica per il piccolo numero di casi a disposizione.

La tecnologia utilizzata si è inoltre modificata nel tempo e, quindi, ancor più sono rare le informazioni attualmente disponibili per effettuare stime certe rispetto al possibile impatto sulla salute dovuto all'uso di telefonia cellulare digitale.

Giudizio complessivo

All'interno della comunità scientifica il dibattito è molto acceso intorno a questo tema ed esistono posizioni in alcuni casi decisamente opposte rispetto ai possibili effetti sulla salute dovuti all'esposizione a campi elettromagnetici. Le conclusioni a cui sono arrivati alcuni studi (Interphone) sono incongruenti rispetto a quanto evidenziato soprattutto dal gruppo di lavoro di Hardell. Le conclusioni di Interphone sono state inoltre contestate aspramente in quanto si è palesata la possibilità che esistessero conflitti di interesse per alcuni ricercatori che avevano condotto la sperimentazione e avevano ricevuto finanziamenti da industrie di telefonia.

Gli argomenti a sostegno di una valutazione più pessimista portata avanti da alcuni ricercatori, quali quelli del gruppo di Hardell, in contrapposizione rispetto alle posizioni più caute e rassicuranti espresse da altri gruppi di ricerca (28) sono ugualmente corroborati da studi che presentano però diversi limiti metodologici che sono stati sopra già accennati e che comunque non contengono elementi così forti da poter arrivare a un giudizio per ora definitivo e la revisione anche della letteratura più aggiornata ha solamente mostrato alcune suggestioni rispetto ad alcuni effetti avversi non tumorali soprattutto a carico dell'apparato riproduttivo ma senza giungere a evidenze di rischio accertate.

Raccomandazioni finali - Misure di prevenzione

Alla luce di quanto sopra illustrato e dei margini di incertezza ancora presenti su questi argomenti, con un dibattito molto acceso all'interno della comunità scientifica, sono comunque da ritenersi utili e da attuare strategie per ridurre le esposizioni verso l'energia a radiofrequenza da telefoni cellulari. Dovrebbero essere preventivate campagne informative rivolte a un uso più consapevole del cellulare con un minor numero di chiamate, una diminuzione della durata delle chiamate, e soprattutto promuovere l'utilizzo di cellulari secondo modalità "hands-free" ovvero tramite dispositivi o auricolari di connessione che consentano di aumentare la distanza tra l'antenna e la testa e il corpo dell'utente. Particolare attenzione dovrà poi essere usata nel limitare l'uso di telefoni cellulari nei soggetti giovani e nei bambini

Appendice 1

La Classificazione IARC

Valutazione e razionale

Le valutazioni della forza delle evidenze di cancerogenicità sono derivate dai dati sperimentali sugli animali realizzati in condizioni standard e da studi sull'uomo. E riconosciuto che i criteri per queste valutazioni, di seguito descritti, non possono comprendere tutti i fattori che possono essere rilevanti per una valutazione di cancerogenicità. Nel considerare tutti i dati scientifici pertinenti, il gruppo di lavoro può assegnare l'agente ad una categoria superiore o inferiore rispetto a quella che può derivare dall'interpretazione presentata dagli autori.
Le categorie si riferiscono solo alla forza delle prove che l'esposizione sia cancerogena e non alla portata della sua attività cancerogena (potenza).
Una classificazione può inoltre cambiare in base alla disponibilità di nuove informazioni.
La valutazione del grado di prova è limitata agli agenti e ai materiali esaminati, così come definiti fisicamente, chimicamente o biologicamente. Quando gli agenti valutati sono considerati dal gruppo di lavoro sufficientemente e strettamente correlati, possono essere raggruppati ai fini di una valutazione complessiva.

(a) Cancerogenicità nell'uomo

Le prove di cancerogenicità derivanti da studi sugli esseri umani sono classificate in una delle categorie di seguito descritte.

Prove sufficienti di cancerogenicità: Il gruppo di lavoro ritiene che è stata stabilita una relazione causale tra l'esposizione all'agente e cancro umano. Cioè, è stata osservata una relazione positiva tra l'esposizione e il cancro in studi in cui la casualità, le distorsioni o i sintomi equivoci sono stati esclusi con ragionevole certezza. Una dichiarazione che esistono prove sufficienti è seguita da una frase separata che identifica l'organo bersaglio (s) o tessuto (s) dove è stato osservato un aumento del rischio di cancro negli esseri umani. L'identificazione di uno specifico organo o tessuto bersaglio non esclude la possibilità che l'agente possa provocare il cancro in altri siti.

Limitata evidenza di cancerogenicità: Una correlazione positiva è stata osservata tra l'esposizione all'agente e cancro per cui l'interpretazione causale è considerata come credibile dal Gruppo di lavoro, ma casualità, distorsioni o fattori confondenti, non si possono escludere con ragionevole certezza.

Evidenza inadeguata di cancerogenicità: Gli studi disponibili sono di qualità insufficiente, la consistenza o potenza statistica è limitata per consentire una conclusione per quanto riguarda la presenza o l' assenza di un nesso causale tra esposizione e cancro, o non è disponibile nessun dato sul cancro negli esseri umani

Prove che suggeriscono la mancanza di cancerogenicità: Ci sono diversi studi adeguati che coprono l'intera gamma di livelli di esposizione in cui possono incorrere gli esseri umani, che sono tra loro coerenti nel non mostrare una correlazione positiva tra esposizione all'agente e qualsiasi tipo di

cancro studiato a qualsiasi livello osservato di esposizione. I risultati di questi studi, da soli o combinati, dovrebbero avere intervalli di confidenza stretti con un limite superiore vicino al valore nullo (per esempio un rischio relativo di 1,0). Distorsione e confondimento dovrebbero essere esclusi con ragionevole fiducia, e gli studi devono avere una durata adeguata di follow-up.
La conclusione che suggerisce la mancanza di cancerogenicità è inevitabilmente limitata ai siti tumorali, alle condizioni e ai livelli di esposizione, e alla lunghezza di osservazione coperti dagli studi disponibili. Inoltre, la possibilità di un rischio molto piccolo ai livelli di esposizione studiati non può mai essere esclusa.

In alcuni casi, le categorie di cui sopra possono essere utilizzate per classificare il grado di evidenze relative alla cancerogenicità in organi o tessuti specifici.
Quando gli studi epidemiologici disponibili si riferiscono a una miscela, a un processo, professione o industria, il gruppo di lavoro si propone di identificare l'agente specifico considerato più probabile di essere responsabile per qualsiasi eccesso di rischio. La valutazione è tanto restrittiva e specifica quanto permesso dai dati disponibili sull'esposizione.

(b) La cancerogenicità in animali da laboratorio

La Cancerogenicità negli animali da laboratorio può essere valutata utilizzando test biologici convenzionali, test biologici con l'impiego di animali geneticamente modificati e altri test biologici in vivo mirati a una o più delle fasi critiche della carcinogenesi. In assenza di dati provenienti da test biologici convenzionali a lungo termine o da test con neoplasia come end-point, risultati costantemente positivi in modelli differenti riguardanti fasi diverse di un processo multistadio della cancerogenesi devono essere considerati nel valutare il grado di evidenza di cancerogenicità in animali da esperimento.
Le prove pertinenti di cancerogenicità negli animali da esperimento sono classificate in una delle seguenti categorie:

Prove sufficienti di cancerogenicità: Il gruppo di lavoro ritiene che una relazione causale è stata stabilita tra l'agente e una maggiore incidenza di neoplasie maligne o di una combinazione appropriata di neoplasie benigne e maligne in: (a) di due o più specie di animali o (b) due o più studi indipendenti su una specie, effettuati in tempi diversi o in laboratori diversi o con protocolli diversi. Un'aumentata incidenza di tumori nei due sessi di un'unica specie in uno studio ben condotto, idealmente condotti sotto buone pratiche di laboratorio, può anche fornire prove sufficienti.
Un unico studio in una sola specie e sesso potrebbe essere considerato atto a fornire prove sufficienti di cancerogenicità quando neoplasie maligne si verificano in misura insolita per quanto riguarda l'incidenza, luogo, tipo di tumore o l'età di esordio, o quando si verifica insorgenza di tumori in più siti.

Limitata evidenza di cancerogenicità: i dati suggeriscono un effetto cancerogeno, ma sono limitati per una valutazione definitiva, per esempio perché: (a) la prova della cancerogenicità è limitata a un singolo esperimento; (b) vi sono questioni irrisolte per quanto riguarda l'adeguatezza della progettazione, realizzazione e interpretazione degli studi ; (c) l'agente aumenta l' incidenza soltanto di neoplasie o tumori benigni o delle lesioni con potenziale neoplastico; (d) la prova della cancerogenicità è limitata a studi che dimostrano soltanto la promozione di attività tumorale in una ristretta gamma di tessuti o organi.

Evidenza inadeguata di cancerogenicità: Gli studi non possono essere interpretati come indicativi per la presenza o l' assenza di un effetto cancerogeno a causa delle limitazioni principali qualitative o quantitative esistenti, o non è disponibile nessun dato sul cancro negli animali da esperimento.

Prove che suggeriscono la mancanza di cancerogenicità: studi adeguati che coinvolgono almeno due specie da cui risulta che, entro i limiti dei test utilizzati, l'agente non è cancerogeno. Una conclusione di mancanza di cancerogenicità è inevitabilmente limitata alla specie, ai siti tumorali, all'età al momento dell'esposizione, e alle condizioni e livelli di esposizione studiati.

(c) Meccanismo d'azione e altri dati pertinenti

Sono evidenziati i possibili meccanismi d'azione e altre prove giudicate rilevanti per una valutazione di cancerogenicità e sufficientemente importanti da influenzare la valutazione complessiva. Questo può includere i dati sulle lesioni preneoplastiche, patologie tumorali, effetti genetici, relazioni struttura-attività, metabolismo e tossicocinetica, parametri fisico-chimici e agenti biologici analoghi.
La forza delle prove che qualsiasi effetto cancerogeno osservato possa essere dovuto ad un particolare meccanismo d'azione viene valutata, usando i termini 'debole', ' moderato ' o ' forte '.
Il gruppo di lavoro valuta quindi se tale particolare meccanismo possa essere operante nell'uomo. Le indicazioni più forti che un particolare meccanismo agisca anche in esseri umani derivano da dati sull'uomo o campioni biologici ottenuti da esseri umani esposti. I dati possono essere considerati particolarmente rilevanti se mostrano che l'agente in questione ha provocato cambiamenti nel percorso causale che porta alla carcinogenesi nelle persone esposte. Tali dati possono, tuttavia, non essere disponibili, perché è almeno concepibile che alcuni composti possano essere evitati in qualsiasi uso umano unicamente sulla base di prove della loro tossicità e/o cancerogenicità in sistemi sperimentali.
La conclusione che un meccanismo opera in animali da esperimento è rafforzata da risultati coerenti in diversi sistemi sperimentali, dalla dimostrazione della plausibilità biologica e dalla coerenza globale dei dati disponibili. Forte sostegno può essere ottenuto da studi che mettono in discussione il meccanismo ipotizzato sperimentalmente, dimostrando che la soppressione dei processi meccanicistici chiave porta alla soppressione dello sviluppo del tumore.
Il gruppo di lavoro ritiene che meccanismi multipli potrebbero contribuire allo sviluppo del tumore, se diversi meccanismi operano in diverse categorie di dose, se meccanismi diversi operano nell'uomo e negli animali da esperimento e se un meccanismo unico possa funzionare in un gruppo sensibile. Il possibile contributo dei meccanismi alternativi deve essere considerato prima di concludere che i tumori osservati negli animali da esperimento non sono rilevanti per l'uomo.
Per le esposizioni complesse, comprese le esposizioni professionali e industriali, la composizione chimica e il potenziale contributo di agenti cancerogeni noti per essere presenti sono considerati dal gruppo di lavoro nella sua valutazione complessiva di cancerogenicità umana. Il gruppo di lavoro determina anche la misura in cui i materiali testati in sistemi sperimentali sono legati a quelli a cui sono esposti gli esseri umani.

(d) La valutazione complessiva

Infine, il complesso delle prove è considerato nel suo insieme, al fine di giungere ad una valutazione globale della cancerogenicità dell'agente per l'uomo.
Una valutazione può essere fatta anche per un gruppo di agenti valutati nel loro insieme. Inoltre, quando i dati indicano che altri agenti correlati, per i quali non vi è alcuna prova diretta della loro

capacità di indurre il cancro negli esseri umani o negli animali, possono anche essere cancerogeni, si aggiunge alla valutazione anche una dichiarazione che descrive la logica di questa conclusione.
Se la forza delle prove lo richiede può essere fatta in questo caso una valutazione aggiuntiva riguardante questo ampio gruppo di agenti.

L'agente è descritto secondo la formulazione di una delle 4 categorie di classificazione, ed è ad esso attribuito il gruppo designato.
La classificazione di un agente è il risultato di un procedimento scientifico che riassume la forza delle evidenze derivate da studi nell'uomo e negli animali da esperimento e dai dati relativi.

Gruppo 1 : L'agente è cancerogeno per l'uomo

Questa categoria viene utilizzata quando vi è sufficiente evidenza di cancerogenicità nell'uomo. Eccezionalmente, un agente può essere collocato in questa categoria, quando l'evidenza di cancerogenicità nell'uomo è meno che sufficiente ma vi è una sufficiente evidenza di cancerogenicità negli animali da esperimento e una forte evidenza in persone esposte e che l'agente agisce attraverso un meccanismo rilevante di cancerogenicità.

Gruppo 2

Questa categoria comprende agenti per i quali, a un estremo, il grado di evidenza di cancerogenicità nell'uomo è quasi sufficiente, così come quelli per i quali, all'altro estremo, non ci sono dati sull'uomo, ma per i quali vi è evidenza di cancerogenicità in esperimenti animali. **Gli agenti sono assegnati o al gruppo 2A (probabilmente cancerogeno per l'uomo) o al gruppo 2B (possibile cancerogeno per l'uomo)** sulla base di evidenze epidemiologiche e sperimentali di cancerogenicità e dati pertinenti di meccanismo d'azione e altri. I termini **probabilmente cancerogeno** e **possibilmente cancerogeno** non hanno rilevanza quantitativa e vengono utilizzati semplicemente come descrittori dei diversi livelli di evidenza di cancerogenicità umana, con **probabilmente cancerogeno** s'intende un più alto livello di evidenza che con **possibilmente cancerogeno**.

Gruppo 2A : L'agente è probabilmente cancerogeno per l'uomo

Questa categoria viene utilizzata quando vi è una limitata evidenza di cancerogenicità nell'uomo e prove sufficienti di cancerogenicità negli animali da esperimento. In alcuni casi, un agente può essere classificato in questa categoria quando vi è evidenza inadeguata di cancerogenicità nell'uomo e prove sufficienti di cancerogenicità negli animali da esperimento e una forte evidenza che la carcinogenesi è mediata da un meccanismo che opera anche negli esseri umani. Eccezionalmente, un agente può essere classificato in questa categoria unicamente sulla base della limitata evidenza di cancerogenicità nell'uomo. Un agente può essere assegnato a questa categoria se appartiene in modo chiaro, sulla base di considerazioni meccanicistiche, ad una classe per i quali uno o più membri sono stati classificati nel gruppo 1 o gruppo 2A.

Gruppo 2B : L'agente è possibilmente cancerogeno per l'uomo.

Questa categoria viene utilizzata per gli agenti per i quali vi è una limitata evidenza di cancerogenicità nell'uomo ed un'evidenza meno che sufficiente di cancerogenicità negli animali da esperimento. In alcuni casi, si può qui collocare un agente per il quale vi è evidenza inadeguata di

cancerogenicità nell'uomo ed un'evidenza sufficiente di cancerogenicità negli animali da esperimento nonché di altri elementi dai dati pertinenti meccanicistici. Un agente può essere classificato in questa categoria unicamente sulla base di una forte evidenza dai dati pertinenti meccanicistici e altri.

Gruppo 3 : L'agente non è classificabile quanto alla sua cancerogenicità per l'uomo

Questa categoria viene utilizzata per gli agenti per i quali l'evidenza di cancerogenicità è inadeguata nell'uomo e inadeguata o limitata negli animali da esperimento. Eccezionalmente, possono essere inseriti in questa categoria gli agenti per i quali l'evidenza di cancerogenicità è inadeguata nell'uomo ma sufficiente negli animali da esperimento o quando vi è una forte evidenza che il meccanismo di cancerogenicità negli animali da esperimento non agisce allo stesso modo negli esseri umani.
In questa categoria sono inoltre inseriti gli agenti che non rientrano in nessun altro gruppo.
Va rilevato che una valutazione di gruppo 3 non è una determinazione di non cancerogenicità con elevata sicurezza complessiva. Spesso implica la necessità di ulteriori ricerche, soprattutto quando le esposizioni sono diffuse o i dati di cancerogenicità presentano interpretazioni divergenti tra gli esperti.

Gruppo 4 : L'agente non è probabilmente cancerogeno per l'uomo

Questa categoria viene utilizzata per gli agenti per i quali vi sono prove che suggeriscono la mancanza di cancerogenicità nell'uomo e negli animali da esperimento. In alcuni casi possono essere classificati in questo gruppo gli agenti per i quali esistono prove sufficienti di cancerogenicità nell'uomo ma prove che suggeriscono la mancanza di cancerogenicità negli animali da esperimento.

(e) Razionale

In questa parte della valutazione viene presentato e discusso il ragionamento che il gruppo di lavoro ha utilizzato per raggiungere la sua valutazione. Questa sezione integra quindi i principali risultati degli studi sul cancro negli esseri umani, studi sul cancro negli animali da esperimento, e dati pertinenti sui meccanismi di azione. Esso comprende le dichiarazioni sintetiche del gruppo di lavoro sulla linea principale di valutazione emersa, le conclusioni del gruppo di lavoro sulla forza delle prove per ogni gruppo di studi, le citazioni per indicare quali studi sono stati fondamentali per queste conclusioni, e una spiegazione della motivazione del gruppo di lavoro nella pesatura dei dati utilizzata per fare le sue valutazioni. Quando ci sono differenze significative di interpretazione scientifica tra i membri del gruppo di lavoro, è fornito un breve riassunto delle interpretazioni alternative, insieme al razionale scientifico e all'indicazione del relativo grado di sostegno per ogni ipotesi di spiegazione alternativa.

Bibliografia

1- http://www.bluewin.ch/it/digitale/gallerie-immagini-digitale/13-11/la-storia-del-telefonocellulare.html
2- http://www.stelladoradus.it/2013/07/12/la-storia-dei-telefoni-cellulari
3- Ahlbom A, Green A, Kheifets L, Savitz D, Swerdlow A. Epidemiology of health effects on radiofrequency exposure. Environ Health Perspect. 2004; 112(17):1741–54.
4- Ahlbom A, Feychting M, Green A, Kheifets L, Savitz D, and Swerdlow A Cap III Epidemiologic evidence on mobile phone and tumor risk ICNIRP Standing Committee - in Exposure to high frequency electromagnetic fields, biological effects and health consequences (100 kHz-300 GHz) Review of the scientific evidence on dosimetry, biological effects, epidemiological observations, and health consequences concerning exposure to high frequency electromagnetic fields (100 kHz to 300 GHz) Editors: Paolo Vecchia, Rüdiger Matthes, Gunde Ziegelberger James Lin, Richard Saunders, Anthony Swerdlow - International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection ICNIRP 16/2009 - Epidemiology 20(5):639 652; 2009
5- http://www.ilsole24ore.com/art/tecnologie/2012-01-05/utenti-telefonia-mobile-quota-203055.shtml
6- http://eurispes.eu/content/rapporto-italia-2012
7- Hardell L, Hallquist A, Mild KH, Carlberg M, Pahlson A, Lilja A. 2002. Cellular and cordless telephones and the risk for brain tumours. Eur J Cancer Prev 11:377–386.
8- Hardell L, Mild KH, Carlberg M. 2003. Further aspects on cellular and cordless telephones and brain tumours. Int J Oncol 22:399–407.
9- Hardell L, Hallquist A, Hansson Mild K, Gertzen H, SchildtE-B, Dahlqvist A. 2004. No association between the useof cellular or cordless telephones and salivary gland tumours. Occup Environ Med 61:675–679.
10- Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. 2005. Case–control study on cellular and cordless telephones and the risk for acoustic neuroma or meningioma in patients diagnosed 2000–2003. Neuroepidemiology 25:120–128.
11- Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. 2006. Case–control study of the association between the use of cellular and cordless telephones and malignant brain tumors diagnosed during 2000–2003. Environ Res 100:232–241.
12- Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. 2006a. Pooled analysis of two case–control studies on use of cellular and cordless telephones and the risk of malignant brain tumours diagnosed in 1997–2003. Int Arch Occup Health 79:630–639.
13- Hardell L, Carlberg M, So¨derqvist F, Mild KH. 2008. Meta-analysis of long-term mobile phone use and the association with brain tumours. Int J Oncol 32:1097–1103
14- Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. 2010. Mobile phone use and the risk for malignant brain tumors: A case–control study on deceased cases and controls. Neuroepidemiology 35(2):109–114
15- Vrijheid M, Armstrong BK, Bedard D, Brown J, Deltour I, Iavarone I, Krewski D, Lagorio S, Moore S, Richardson L, Giles GG, McBride M, Parent ME, Siemiatycki J, Cardis E. Recall bias in the assessment of exposure to mobile phones. J Expo Sci Environ Epidemiol:369-81; 2009a.
16- J. Schüz, M. Steding-Jessen, S. Hansen, S-E. Stangerup, P. Cayé-Thomasen, A.H. Poulsen, J.H. Olsen, C. Johansen,, “Long-term mobile phone use and risk of vestibular schwannoma: a Danish nationwide cohort study”, *Am J Epidemiol*, 2011; 174(4), 416-422)

17- P. Frei, A.H Poulse, C. Johansen, J.H Olsen, M. Steding-Jessen, J. Schüz, 2011, "Use of mobile phone and brain tumours: update of Danish cohort study", *Br Med J*, 343, d6387 doi: 10.113/bmj.d6387 [Epub ahead of printing].
18- http://www.enea.it/it/produzione-scientifica/EAI/anno-2011/n.-6-2011-novembre-dicembre-2011/Uso-telefono-cellulare-tumori-intracranici - lagorio
19- Linet MS(1), Inskip PD. Cellular (mobile) telephone use and cancer risk. Rev Environ Health. 2010 Jan-Mar;25(1):51-5.
20- ICNIRP "Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic, and electromagnetic fields (up to 300 GHz)" (ICNIRP 1998)
21- The International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection *ICNIRP Statement* ICNIRP Statement on the "Guidelines For Limiting Exposure To Time-Varying Electric, Magnetic, And Electromagnetic Fields (up to 300 ghz)" - Health Physics september 2009, volume 97, number 3
22- Lahkola A, Auvinen A, Raitanen J, Schoemaker MJ, Christensen HC, Feychting M, Johansen C, Klaeboe L, Lönn S, Swerdlow AJ, Tynes T, Salminen T. Mobile phone use and risk of glioma in 5 North European countries Int J Cancer. 2007 Apr 15;120(8):1769-75
23- Cardis E, Richardson L, Deltour I, Armstrong B, Feychting M, Johansen C, Kilkenny M, McKinney P, Modan B, Sadetzki S, Schüz J, Swerdlow A, Vrijheid M, Auvinen A, Berg G, Blettner M, Bowman J, Brown J, Chetrit A, Christensen HC, Cook A, Hepworth S, Giles G, Hours M, Iavarone I, Jarus-Hakak A, Klaeboe L, Krewski D, Lagorio S, Lönn S, Mann S, McBride M, Muir K, Nadon L, Parent ME, Pearce N, Salminen T, Schoemaker M, Schlehofer B, Siemiatycki J, Taki M, Takebayashi T, Tynes T, van Tongeren M, Vecchia P, Wiart J, Woodward A, Yamaguchi N.. The INTERPHONE study: design, epidemiological methods, and description of the study population. Eur J Epidemiol. 2007;22(9):647-64. Epub 2007 Jul 18
24- Interphone Study Group. Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study. Int J Epidemiol 2010; 39:675-694
25- Lagorio http://www.iss.it/binary/elet/cont/Presentazione_Interphone.pdf
26- Adele C Green, Leeka Kheifets, David A Savitz, Anthony J. Swerdlow IARC Monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans "Non ionizing radiation, part 2: radiofrequency electromagnetic fields", Vol 102, april 2013
27- M.H.Repacholi, A.Lerchl, Martin Ro«o« sli,3 Zenon Sienkiewicz,4 Anssi Auvinen,5Jˇrgen Breckenkamp,6 Guglielmo d'Inzeo,1Paul Elliott,7 Patrizia Frei,8 Sabine Heinrich,9 Isabelle Lagroye,10Anna Lahkola,11David L.McCormick,12 SilkeThomas,9 and PaoloVecchia Review Systematic Review of Wireless Phone Use and Brain Cancer and Other Head Tumors 13Bioelectromagnetics 33:187^206 (2012)
28- La Vignera S, Condorelli RA, Vicari E, D'Agata R, Calogero AE.Effects of the exposure to mobile phones on male reproduction: a review of the literature.J Androl. 2012 May-Jun;33(3):350-6. doi: 10.2164/jandrol.111.014373. Epub 2011 Jul 28. Review.
29- Desai N., Kesari K, Agarwal A Review Pathophysiology of cell phone radiation: oxidative stress and carcinogenesis with focus on male reproductive system Reproductive Biology and Endocrinology 2009, 7:114
30- Dama MS, Bhat MN (2013) Mobile phones affect multiple sperm quality traits: a meta-analysis [v1; ref status: indexed,http://f1000r.es/ny] *F1000Research* 2013, 2:40 (doi: 10.12688/f1000research.2-40.v1)
31- Zaher O. MerhiJ Challenging cell phone impact on reproduction: A ReviewAssist Reprod Genet (2012) 29:293–297
31b Inskip PD1, Hoover RN, Devesa SS Brain cancer incidence trends in relation to cellular telephone use in the United States. Neuro Oncol. 2010 Nov;12(11):1147-51. doi: 10.1093/neuonc/noq077. Epub 2010 Jul 16.

32- Vrijheid M, Richardson L, Armstrong BK, Auvinen A, Berg G, Carroll M, Chetrit A, Deltour I, Feychting M, Giles GG, Hours M, Iavarone I, Lagorio S, Lonn S, Mcbride M, Parent M-E, Sadetzki S, Salminen T, Sanchez M, Schlehofer B, Schuz J, Siemiatycki J, Tynes T, Woodward A, Yamaguchi N, Cardis E. Quantifying the impact of selection bias caused by nonparticipation in a case–control study of mobile phone use. Ann Epidemiol 19:33-41; 2009b.

Presidente
Bruno Geraci

Vice Presidente
Tiziana Maglione

Commissario
Ezio Ercole

DIREZIONE COMUNICAZIONE ISTITUZIONALE DELL'ASSEMBLEA REGIONALE

Direttore
Domenico Tomatis

SETTORE CORECOM

Dirigente Responsabile
Nicola Princi

Funzionari
Laura Astolfi, Simona Bertero, Flavia Borsano, Viviana Bruno, Pasquale Centin, Marco Cotto, Barbara D'Ambrosio, Regina Fano, Maria Grazia Ferro, Marisa Ferro, Claudio Giannone, Marita Gugliermetti, Barbara Lacchia, Grazia Mazzuoli, Alda Mignosi, Margherita Occhetti, Elisabetta Panei

Member of CISQ Federation
RINA
ISO 9001:2008
Sistema Qualità Certificato
IQNet Registration N. IT51138