



Commento allo studio Interphone

Abstract

Lo studio Interphone è uno studio internazionale sulla possibile correlazione tra utilizzo dei telefoni cellulari e rischio di tumori al capo. Lo studio è stato finanziato dalla UE, dall'industria e da enti nazionali dei 13 paesi partecipanti ed è stato coordinato dall'OMS. Lo studio rappresenta il lavoro di ricerca più esauriente mai svolto su questo tema.

L'indagine ha coinvolto complessivamente circa 6500 pazienti affetti da uno dei seguenti 4 tipi di tumore: meningioma, glioma, neurinoma del nervo acustico o tumore della parotide. Nello studio, l'uso pregresso del cellulare da parte dei pazienti è stato messo a confronto con l'utilizzo da parte di un numero pressoché uguale di controlli del tutto simili ai pazienti oncologici per età, sesso e altri fattori, ad eccezione della malattia. Il dato che interessava rilevare era se i pazienti oncologici avessero fatto un uso più intensivo del cellulare rispetto ai controlli. E, in caso positivo, se l'uso del cellulare potesse essere interpretato come un'indicazione di aumento del rischio.

A tutt'oggi disponiamo unicamente dei risultati degli studi nazionali, mentre l'analisi globale di tutti i dati non è stata ancora pubblicata. Ecco i risultati provvisori più importanti: (i) se si effettua una valutazione complessiva dei casi, non si evidenzia alcun aumento del rischio. (ii) Non si rileva alcun aumento del rischio per periodi di utilizzo inferiori a 10 anni. (iii) Per periodi di utilizzo superiori a 10 anni si possono riconoscere indicazioni di un possibile aumento del rischio dei tumori del nervo acustico (neurinomi del nervo acustico) e dei tumori del tessuto cerebrale (gliomi). Tuttavia, a causa del numero relativamente piccolo di casi che presentavano un utilizzo a lungo termine, l'attendibilità statistica dei risultati appare insufficiente. Per poter trarre conclusioni attendibili, l'analisi globale deve disporre di un numero nettamente superiore di casi. (iv) Lo stesso vale per i risultati dell'analisi della lateralità. In queste valutazioni si considera la localizzazione dei tumori in relazione al sito (lato) di più frequente utilizzo del cellulare. Gli studi nazionali sembrano indicare che il rischio di insorgenza del tumore sia maggiore per il lato a cui normalmente si accosta il cellulare per telefonare. Anche in questo caso però la maggior parte dei risultati sono privi di significatività statistica. Solo l'analisi complessiva dei risultati dovrebbe essere in grado di fornire conclusioni statisticamente attendibili. (v) I dati nazionali sul neurinoma (maligno) del nervo acustico non sono interpretabili a causa del numero esiguo di utilizzatori a lungo termine tra i pazienti affetti da questa patologia.

1. Disegno sperimentale

1.1 Oggetto

Lo studio Interphone si occupa in generale di stabilire se esista una relazione statistica tra utilizzo del telefono cellulare e frequenza delle malattie tumorali del capo. Poiché non si conoscono meccanismi d'azione biologici di questo tipo, non è stato possibile formulare ipotesi causali concrete da trasporre nel disegno sperimentale.

Per rispondere a questa domanda generica, l'indagine è stata ristretta a due tipi di tumore (meningioma e glioma), al neurinoma del nervo acustico e al tumore della parotide. Per poter riconoscere un eventuale influsso dell'intensità e durata dell'uso del cellulare sul rischio di tumore, ai partecipanti sono state rivolte domande dettagliate in merito al loro utilizzo del cellulare. La robustezza di questi dati soggettivi è stata valutata in studi di controllo a fronte di dati obiettivi (misurazioni, dati dei gestori telefonici).

1.2 Consorzio di ricerca

Lo studio Interphone è stato diretto e coordinato dallo IARC, il centro internazionale di ricerca sul cancro dell'OMS di Lione. Al progetto hanno partecipato team di ricercatori di 13 paesi. Ciascun team ha condotto un proprio studio nazionale. La valutazione del pool dei dati degli studi nazionali non è ancora disponibile.

Nella tabella sottostante sono elencati i paesi partecipanti, gli studi nazionali sin qui pubblicati (nome dell'Autore principale e anno di pubblicazione), e i risultati presentati nelle pubblicazioni per i vari tipi di tumore. G = Glioma (tumore con insorgenza nel tessuto cerebrale), M = Meningioma (tumore con insorgenza nel tessuto meningeo), NA = Neurinoma del nervo acustico (tumore del nervo acustico), TP = tumore della parotide.

* Fondazione di ricerca sulla comunicazione mobile

† Istituto per la teoria dei campi magnetici e la tecnica delle altissime frequenze, ETH Zurigo

‡ Clinica Neurologica, Ospedale Universitario di Zurigo



Paese	Pubblicazioni	Tipi di tumore
Australia	-	
Danimarca	Christensen 04, 05	G, M, NA
Germania	Schüz 06; Schlehofer 07	G, M, NA
Finlandia	Pool di dati	
Francia	Hours 07	G, M, NA
Gran Bretagna	Hepworth 06	G
Israele	Sadetzki 07	TP
Italia	-	
Giappone	Takebayashi 06, 08	NA, G, M
Canada	-	
Nuova Zelanda	-	
Norvegia	Klaeboe 07	G, M, NA
Svezia	Lönn 04, 05	G, M, NA

Alcuni paesi hanno pubblicato i propri studi esclusivamente con altre nazioni o anche con altre nazioni:

Paese	Pubblicazioni	Tipi di tumore
Danimarca, Finlandia, Gran Bretagna, Norvegia, Svezia	Schoemaker 05	NA
Danimarca, Finlandia, Gran Bretagna, Norvegia, Svezia	Lahkola 07	G
Danimarca, Svezia	Lönn 06	TP

1.3 Finanziamento

Il budget di ricerca era di oltre 7 milioni di Euro. Nell'ambito del 5° programma di ricerca, la UE ha partecipato al progetto con 3.85 milioni di Euro. La somma restante è stata fornita dall'industria (3.5 mil. di Euro) e da enti nazionali dei paesi partecipanti. Il finanziamento fornito dall'industria è stato consegnato ai ricercatori tramite la "Union Internationale Contre le Cancer" (UICC) con sede a Ginevra. La UICC ha così svolto una funzione di *firewall* nei confronti dei finanziatori Mobile Manufacturers Forum (MMF) e GSM Association (GSMA). Nei contratti, la UICC concedeva ai team di Interphone piena autonomia nella ricerca. A seconda dei paesi, la quota di finanziamento dell'UICC corrispondeva al 25-50% del budget.

1.4 Disegno sperimentale

La problematica è stata affrontata con un approccio epidemiologico di vasto respiro. In epidemiologia si ricercano con strumenti statistici le relazioni tra le malattie e le loro cause presunte. Gli studi epidemiologici richiedono un grande numero di casi. Se il numero dei casi è piccolo, non è spesso possibile ottenere robuste affermazioni statistiche su piccoli aumenti di rischio. Per questa ragione, lo IARC ha preso in considerazione solo un approccio internazionale con la partecipazione di vari paesi.

Per la definizione conclusiva del disegno sperimentale, le principali questioni metodologiche sono state investigate in uno studio di fattibilità (1998-1999). Sulla scorta dei risultati dello studio di fattibilità si è optato per un'indagine caso-controllo (protocollo: <http://www.iarc.fr/ENG/Units/INTERPHONEStudyProtocol.pdf>). Negli studi caso-controllo si ricercano in modo mirato persone affette da una specifica malattia (Interphone: persone con tumori localizzati al capo), si interrogano tali persone in merito ai fattori di interesse (Interphone: utilizzo del cellulare) e si confrontano poi le risposte con quelle fornite da un gruppo di controllo, che dovrà avere possibilmente le stesse caratteristiche dei casi (in particolare per quanto riguarda l'età e il sesso), eccezion fatta per la malattia. L'argomento su cui era concentrato l'interesse dei ricercatori di Interphone era: in passato, le persone affette da tumori avevano telefonato con maggiore frequenza rispetto ai controlli sani? In caso affermativo, questa circostanza poteva rappresentare un indicatore di una possibile relazione tra rischio di tumore e utilizzo del cellulare.

I casi selezionati erano rappresentati da persone che soffrivano di uno dei 4 tipi di tumore citati. Per includere tra i casi il maggior numero possibile di utilizzatori di cellulari, sono stati applicati ulteriori criteri di selezione: i casi dovevano provenire da zone urbane (in cui l'infrastruttura necessaria alla telefonia mobile è da tempo attiva), avere un'attività lavorativa e un'età compresa tra i 30 e i 60 anni (in questa popolazione l'eventualità di un uso intensivo del cellulare – in particolare risalente a 10 e più anni prima – è massima). I casi, che sono stati identificati con l'aiuto dei registri nazionali dei tumori, sono stati contattati e pregati di partecipare allo studio. Sono stati inclusi nello studio i casi con diagnosi recente, del periodo 2000-2004 (i periodi di tempo considerati variavano leggermente tra un paese e l'altro).



In 7 paesi sono stati applicati questi requisiti, in 6 paesi sono state incluse anche le zone rurali, o è stata effettuata una selezione di casi rappresentativa dell'intero territorio nazionale. Il numero dei casi è stato calcolato in modo da consentire la rilevazione di una variazione del rischio relativo da 1 a 1.5. Questo aumento del rischio significa che la probabilità di sviluppare un tumore con l'utilizzo del telefono cellulare è del 50% superiore al rischio che si corre se non si usa il cellulare. Rispetto agli aumenti di rischio comunemente considerati in epidemiologia, un fattore di 1.5 rappresenta un valore relativamente basso. Per fare un esempio: il rischio di ammalarsi di cancro ai polmoni, per i forti fumatori, è 20 volte superiore, ovvero è di un fattore 20 superiore al rischio che corrono i non fumatori.

I controlli sono stati cercati tra persone simili ai casi per età, sesso e regione di residenza. Non era necessario che l'età fosse esattamente corrispondente (era sufficiente che non ci fossero più di 5 anni di differenza). A seconda del tipo di tumore, per ogni caso si cercavano una, due o tre persone di controllo. Tuttavia, questi requisiti non sono stati applicati esattamente da tutti i paesi.

1.5 Persone e raccolta di informazioni

Sulla base dei requisiti sopra indicati sono stati arruolati nello studio, come casi, circa 2800 pazienti con glioma (tumore del tessuto cerebrale), 2400 pazienti con meningioma (tumore delle meningi), 1100 pazienti con neurinoma del nervo acustico (tumore del nervo acustico) e all'incirca 100 pazienti con tumore maligno della parotide. Per ciascun tipo di tumore, tra le circa 8000 persone di controllo, è stato selezionato un gruppo di analoga grandezza e con le stesse caratteristiche (età, sesso, regione) dei casi. Per i gliomi, con una popolazione complessiva di 5200 casi, non è stato possibile raggiungere il numero di pazienti auspicato (circa 7500). Per quanto riguarda il tumore della parotide, le valutazioni si sono concentrate sulla forma maligna che compare con frequenza nettamente inferiore rispetto alla forma benigna (ca. 70-80% dei casi sono benigni).

La raccolta dei dati di casi e controlli è avvenuta nel corso di interviste individuali di circa un'ora. In generale i casi sono stati inclusi nello studio poco tempo dopo aver ricevuto la prima diagnosi da parte del medico, alcuni dei pazienti si trovavano ancora all'ospedale. Le domande del questionario vertevano su dati demografici, sull'uso del cellulare, sull'esposizione professionale a campi elettromagnetici e altri possibili fattori di rischio (radiazione ionizzante, fumo di sigaretta ed eventuali fattori familiari predisponenti). La maggior parte degli studi nazionali comprendeva inoltre anche domande sull'uso di altri servizi cordless, compresi i telefoni DECT. Ai casi di neurinoma del nervo acustico e ai relativi controlli sono state inoltre poste domande sull'esposizione al rumore e ai danni uditivi.

Il questionario conteneva diverse domande sull'uso degli apparecchi cellulari. Alle persone venivano mostrate foto di cellulari per aiutarle a identificare i modelli utilizzati in passato. Seguivano poi domande sulle loro abitudini telefoniche sia presenti che passate: con che frequenza telefonavano e quanto durava in media ogni loro telefonata. Se telefonavano più spesso in zone urbane o rurali, da un luogo fisso o mentre erano in viaggio, con o senza auricolare o viva voce, tenendo l'apparecchio preferibilmente a destra o a sinistra. Ai soggetti veniva inoltre chiesto se, quando e in che modo avessero cambiato questi comportamenti.

Le risposte fornite servivano a classificare le persone in base all'utilizzo del cellulare. Si consideravano utilizzatori regolari coloro che telefonavano almeno una volta alla settimana (nel corso di almeno sei mesi). Dalle risposte di queste persone sono stati ricavati diversi indicatori sull'uso dei cellulari, fra cui la durata complessiva (cumulativa) delle conversazioni, la durata media di una conversazione, o il numero (complessivo) delle conversazioni. La definizione di utilizzatore regolare è relativamente poco restrittiva, il che comporta vantaggi e svantaggi (vedere Par.3.1). Si definivano utilizzatori a lungo termine quelle persone che utilizzavano regolarmente il cellulare da almeno 10 anni.

1.6 Valutazioni

L'interesse principale era rivolto a stabilire se vi fosse una relazione tra la comparsa delle forme tumorali considerate e l'uso del cellulare. In alcuni paesi l'indagine è stata estesa alla lateralità, ovvero a una valutazione del rischio che prendesse in considerazione anche il lato del capo in cui si sviluppava il tumore e l'abituale lato di utilizzo del cellulare. Riguardo alle correlazioni tra i tumori e altre fonti di radiazione incluse nel questionario, come per esempio i telefoni cordless, le pubblicazioni sono a tutt'oggi scarse.

Gli studi condotti nei paesi partecipanti sono stati valutati individualmente e sono stati pubblicati per la maggior parte, anche se non sistematicamente, come studi nazionali. Inoltre i dati raccolti negli studi nazionali saranno valutati nel quadro di un'analisi globale. L'ampio numero di casi di tale analisi globale sarà in grado di fornire risultati statisticamente più robusti rispetto ai singoli studi nazionali. Sono già state effettuate anche alcune metanalisi per diversi sottogruppi di paesi.



2. Risultati principali

Nei grafici seguenti sono stati riassunti i risultati più importanti sin qui ottenuti dallo studio Interphone. I risultati dell'analisi dei dati complessivi verranno integrati in questo commento non appena saranno pubblicati. I grafici vengono presentati nell'ordine seguente: dapprima i risultati relativi ai singoli tipi di tumore negli utilizzatori regolari, poi i risultati parziali unicamente per gli utilizzatori a lungo termine, infine i risultati relativi alla lateralità negli utilizzatori a lungo termine. Nell'ambito della lateralità, il sito d'insorgenza dei tumori viene analizzato in relazione al lato di maggiore utilizzo del cellulare.

Sono rappresentati i cosiddetti odds ratio (OR, vedere Par. 4.3), o rapporti di probabilità. L'OR indica la misura della probabilità di ammalarsi in presenza del fattore di rischio considerato, rispetto alla probabilità di ammalarsi in assenza di tale fattore. Se l'OR è maggiore di 1, questo valore rappresenta un'indicazione di maggior rischio; se, viceversa, è minore di 1, vi sono indizi di un effetto protettivo. Ciò che conta, tuttavia, non è il valore "nudo" dell'OR, bensì anche la misura dell'incertezza di questo valore. Se uno studio è stato condotto su un numero ristretto di persone, l'OR calcolato sarà meno affidabile rispetto a quello che si sarebbe ottenuto prendendo in considerazione un grande numero di persone. L'incertezza viene rappresentata dal cosiddetto intervallo fiduciale, che appare nelle figure come una banda bicolore (rossa e gialla) a sinistra e a destra dell'OR calcolato (sinistra: sottovalutazione del rischio, destra: sopravvalutazione del rischio).

La barra indica il cosiddetto intervallo fiduciale 95%, ciò significa che i valori al di fuori di tale intervallo hanno il 95% di probabilità di non essersi verificati per caso. Se quindi una barra si trova tutta alla sinistra o tutta alla destra di 1, si parla di un risultato statisticamente significativo. La probabilità che l'OR si discosti da 1 è pertanto del 95%, ovvero: ci si sbaglia solo in un caso su 20. Il dato è quindi statisticamente abbastanza sicuro. Ne consegue sostanzialmente che più lunga è la barra, meno sicuro sarà l'OR indicato. Viceversa, più corta è la barra, maggiore la sicurezza del dato. La lunghezza delle barre dipende direttamente dal numero delle persone valutate nello studio. Maggiore è il numero dei casi e dei controlli, più corte saranno le barre (l'intervallo fiduciale) - e tanto prima si potranno riconoscere statisticamente anche le piccole variazioni.

Alla sinistra dei diagrammi sono indicati gli Autori principali degli studi con il relativo anno di pubblicazione. La scala degli OR è rappresentata in forma logaritmica, vale a dire che sale verso destra da 1 a 10 (corrispondente ad un aumento del rischio), e scende verso sinistra da 1 a 0.1 (riduzione del rischio o effetto protettivo). L'intervallo fiduciale 95% è rappresentato come sopra descritto. Inoltre: i colori pieni indicano che si sono potuti valutare statisticamente più di 20 casi, i colori leggermente ombreggiati indicano una valutazione statistica effettuata su 10-19 casi, mentre i colori più tenui indicano meno di 10 casi valutati.

2.1 Analisi globale

*L'analisi dei risultati complessivi non è ancora disponibile.
Non appena i risultati verranno pubblicati, li inseriremo in questo paragrafo.*

2.2 Analisi nazionali

2.2.1 Utilizzatori regolari

Le illustrazioni seguenti rappresentano i risultati nazionali relativi agli utilizzatori regolari suddivisi per tipo di tumore. Si definisce "utilizzatore regolare" una persona che abbia telefonato con il cellulare almeno una volta alla settimana nell'arco di un periodo di almeno sei mesi. Complessivamente non si rilevano aumenti significativi del rischio in nessuno studio nazionale e neppure per un tipo particolare di tumore. Quattro studi mostrano significativi effetti protettivi, in particolare per quanto riguarda i gliomi. Da un punto di vista biologico, questi risultati sono difficili da comprendere. Gli Autori di Interphone presumono che il fenomeno possa essere dovuto a motivi metodologici (vedere Par. 3.2): se tra i controlli ci sono più utilizzatori di cellulari (e quindi più persone esposte) che tra i casi, l'OR può scendere al di sotto di 1. Le corrispondenti correzioni della *baseline* causerebbero un generale innalzamento dell'OR.

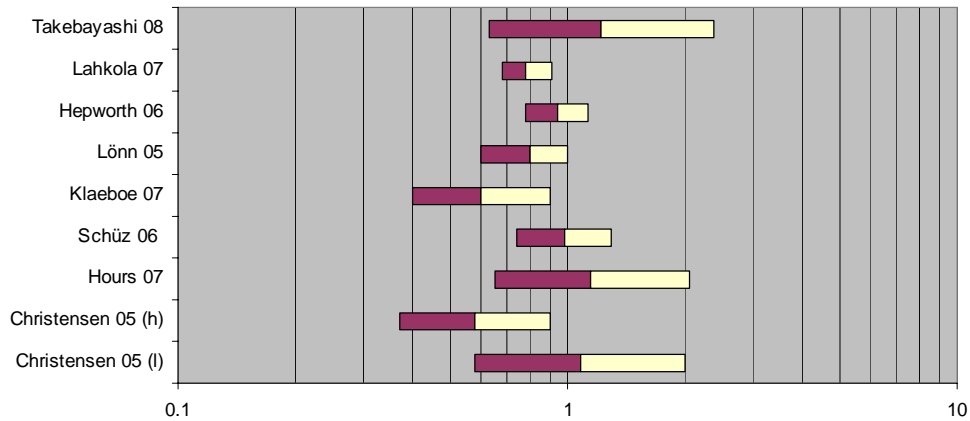


Fig. 1: Risultati relativi ai gliomi; (h) = "high" (maligno), (l) = "low" (ancora benigno)

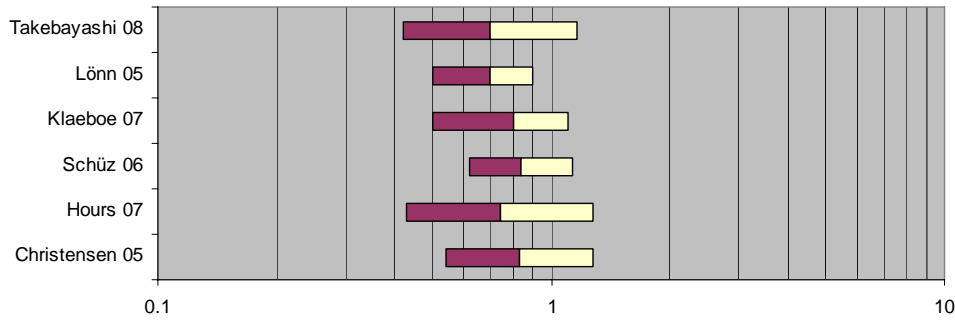


Fig. 2: Risultati relativi ai meningiomi

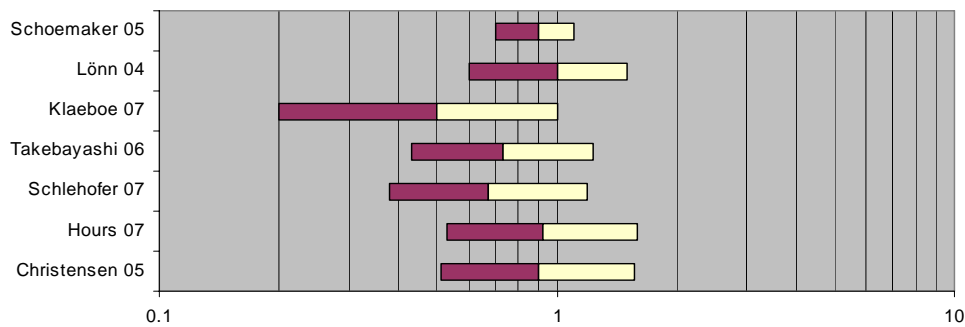


Fig. 3: Risultati relativi ai neurinomi del nervo acustico

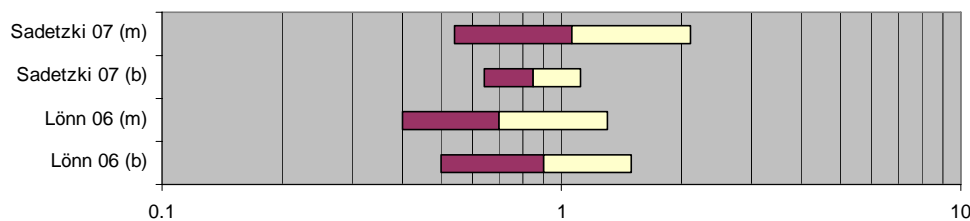


Fig. 4: Risultati relativi ai tumori della parotide; (m) = "malignant" (maligno), (b) = "benign" (benigno)



2.2.2 Utilizzatori a lungo termine

Nei grafici seguenti sono rappresentati i risultati relativi agli utilizzatori a lungo termine. Per utilizzatori a lungo termine si intendono le persone che usano regolarmente il cellulare da più di 10 anni. Per "uso regolare" del cellulare si intende l'uso definito nelle pagine precedenti. Il numero di questi utilizzatori a lungo termine è risultato essere relativamente esiguo. In alcuni studi nazionali, a seconda del tipo di tumore, il numero dei casi risultava inferiore a 20, o addirittura inferiore a 10. Questa circostanza spiega perché, nelle valutazioni nazionali dell'utilizzo a lungo termine dei cellulari, non è stato possibile ottenere risultati statisticamente significativi. Contrariamente ai risultati su tutti gli utilizzatori regolari, i risultati relativi agli utilizzatori regolari a lungo termine di alcuni studi nazionali e inerenti ad alcuni tipi di tumore (gliomi e neurinomi del nervo acustico) evidenziano degli aumenti del rischio che tuttavia, per le ragioni indicate, non sono statisticamente significativi. Viceversa si rilevano diversi OR inferiori a 1, che indicano che nei relativi studi nazionali si rileva una maggiore esposizione all'uso del cellulare tra i controlli che tra i casi.

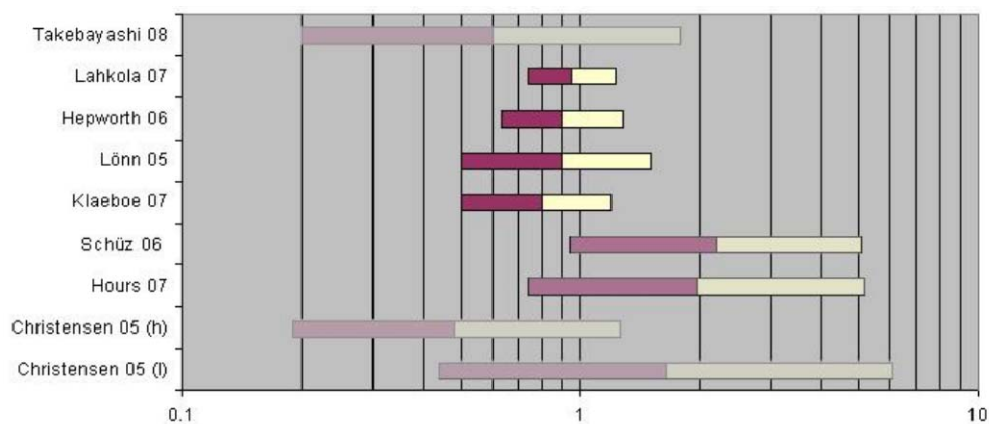


Fig. 5: Risultati relativi ai gliomi; (h) = "high" (maligno), (l) = "low" (ancora benigno); Takebayashi 08: >6.5 anni

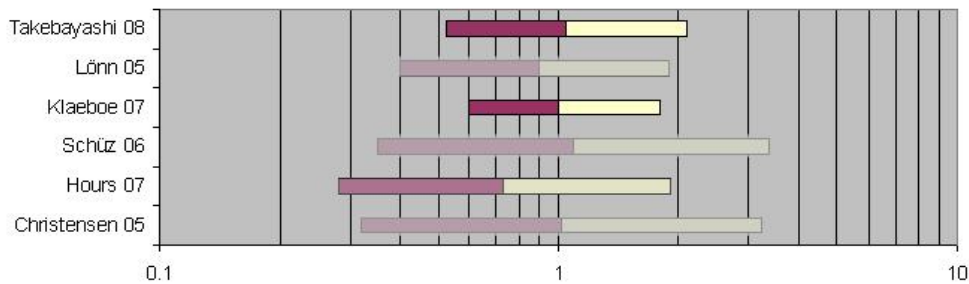


Fig. 6: Risultati relative ai meningiomi; Takebayashi 08: >5.2 anni

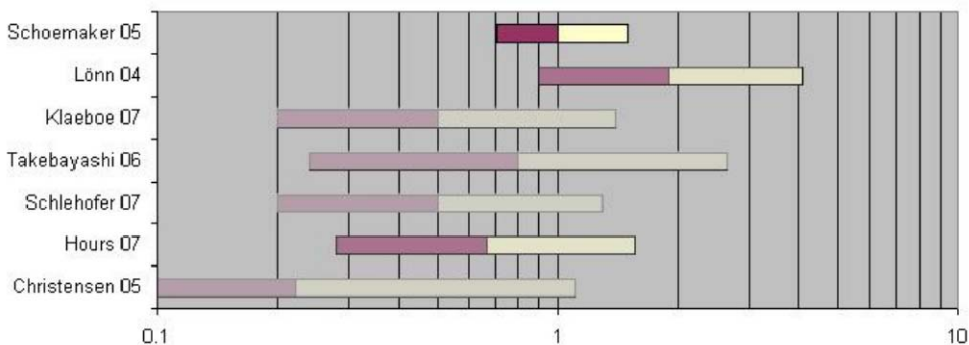


Fig. 7: Risultati relativi ai neurinomi del nervo acustico

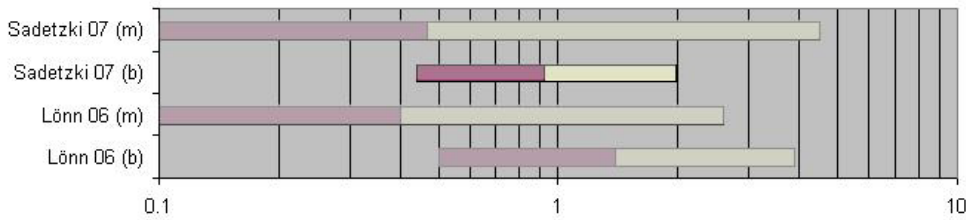


Fig. 8: Risultati relativi ai tumori della parotide; (m) = "malignant" (maligno), (b) = "benign" (benigno)

2.2.3 Lateralità

I grafici seguenti illustrano i risultati dell'analisi dei dati della lateralità relativi agli utilizzatori a lungo termine. "Ipsilaterale" significa: tumore localizzato sullo stesso lato del capo in corrispondenza del quale si usa il cellulare; "controlaterale": tumore localizzato sul lato opposto del capo rispetto al lato di abituale utilizzo del cellulare. Due studi mostrano effetti significativi (per i gliomi e i neurinomi del nervo acustico). Complessivamente i dati indicano una tendenza: l'OR è maggiore per i tumori ipsilaterali (localizzazione del tumore sul lato più usato per telefonare) che per quelli controlaterali e – ad eccezione di uno studio – è superiore a 1. Per la maggior parte dei tumori controlaterali i dati mostrano un effetto protettivo. Gli autori di Interphone non forniscono una spiegazione univoca di questa rilevazione: essi sospettano che ciò possa dipendere sia da motivazioni metodologiche (vedere Par. 3.2) che da correlazioni reali (causali).

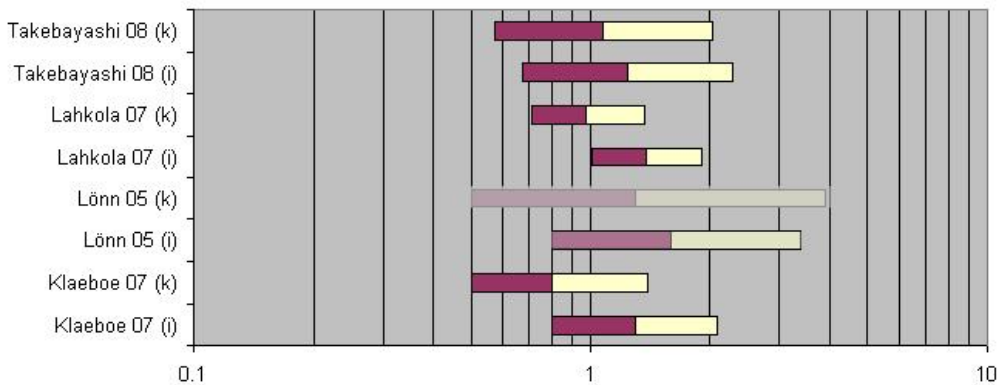


Fig. 9: Risultati relativi ai gliomi; (i) = ipsilaterale, (k) = controlaterale; Takebayashi 08: tutti utilizzatori regolari

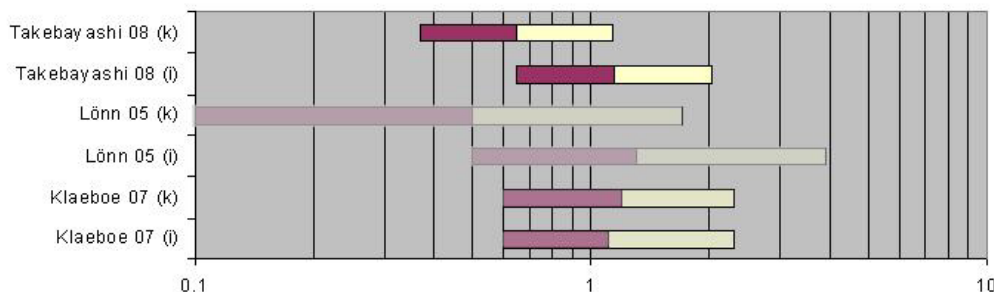


Fig. 10: Risultati relativi ai meningiomi; (i) = ipsilaterale, (k) = controlaterale; Takebayashi 08: tutti utilizzatori regolari

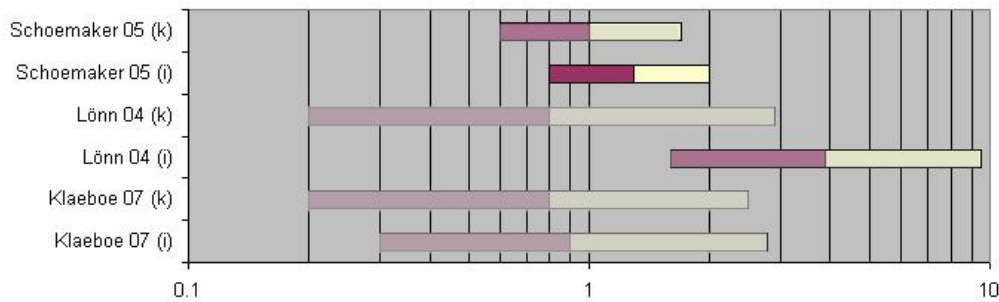


Fig. 11: Risultati relativi ai neurinomi del nervo acustico

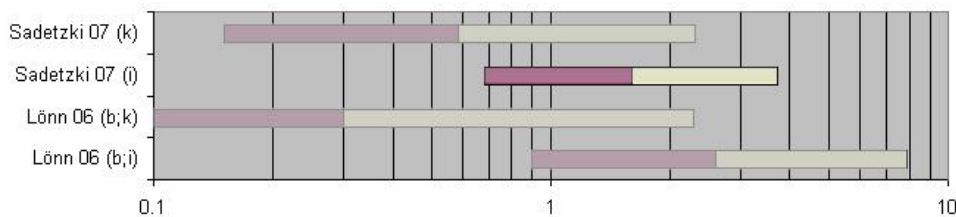


Fig. 12: Risultati relativi ai tumori della parotide

3. Valutazione

3.1 Generale

Lo studio Interphone è a tutt'oggi lo studio più completo sulla correlazione tra tumori del capo e utilizzo del cellulare. L'impostazione metodologica che prevede l'esecuzione in diversi paesi di studi caso-controllo secondo un protocollo comune, per poi riassumere i dati raccolti in una metanalisi, risulta convincente. L'attendibilità statistica dei dati aumenta con l'analisi globale (ancora mancante). A causa dell'esiguità del numero dei casi, molti studi sin qui effettuati, e in particolare quelli sugli utilizzatori a lungo termine, non hanno potuto fornire risultati attendibili.

Nell'interpretazione dei risultati occorre tener presente quanto segue:

(i) A tutt'oggi non sappiamo in che modo le radiazioni non ionizzanti (NIR) influiscano sui tumori del cervello. Indagini di laboratorio indicherebbero che non tutti i tipi di cellule reagiscono in modo sensibile alle NIR. È possibile che anche le cellule tumorali presentino una sensibilità diversa. Potendo disporre di conoscenze più precise, si potrebbe restringere il campo di indagine alle entità tumorali potenzialmente critiche. Dato che però ciò non è al momento possibile, lo studio Interphone ha dovuto necessariamente prendere in considerazione un numero relativamente grande di tipi diversi di tumore. In questo modo (a fronte di un dato numero complessivo di casi di tumore) il numero medio di casi per tipo di tumore cala, rendendo più difficile dimostrare lievi aumenti del rischio.

(ii) Se si parte dal presupposto che l'intensità della radiazione svolge un ruolo importante nello sviluppo del tumore, l'analisi della lateralità appare particolarmente preziosa perché i tumori localizzati in corrispondenza del lato più usato per telefonare ricevono dosaggi di radiazione nettamente superiori, mostrandone gli effetti, ammesso che esistano, prima dei tumori localizzati dalla parte opposta. Pertanto, nelle analisi che considerano entrambi i lati vi è la possibilità di una sottovalutazione statistica di un possibile rischio. Supponendo che il rischio sia doppio dalla parte più esposta alla radiazione, tale sottovalutazione risulta essere del 30% circa (OR pari a 1.5 soltanto, invece di 2).

(iii) Si sa poco sul periodo di latenza dei tumori al cervello. In generale si ritiene che sia lungo, di 10 anni e più. Lo studio Interphone comprende un numero relativamente ridotto di utilizzatori a lungo termine (10 o più anni), e in particolare sono pochi gli utilizzatori di telefoni GSM. Lo studio è pertanto in grado di fornire solo conclusioni limitate per quanto riguarda l'effetto a lungo termine dei cellulari GSM sui tumori del capo.



(iv) Ai fini delle valutazioni, gli utilizzatori sono stati suddivisi in categorie di esposizione. Sono state definite "utilizzatori regolari" quelle persone che telefonavano almeno una volta alla settimana per un periodo di almeno sei mesi. Per gli standard odierni, questo è un utilizzo scarso. Tuttavia, lo studio Interphone è un'indagine sull'uso pregresso. Questo criterio si è rivelato relativamente severo e circa la metà dei casi non rientra nella categoria degli utilizzatori regolari. Se si fosse adottato un criterio ancora più stringente, il numero dei casi di utilizzo regolare si sarebbe ridotto ulteriormente, con conseguenti ripercussioni sull'attendibilità statistica. Gli utilizzatori più intensivi e gli utilizzatori a lungo termine sono stati invece definiti e valutati come sottocategorie degli utilizzatori regolari. Tuttavia, a causa dell'esiguo numero di casi, queste analisi sono contraddistinte da grande incertezza. In questo contesto si pone inoltre il problema dei test multipli: se si effettuano i test con diverse misure di esposizione, occorre adeguare il livello di significatività. Da un punto di vista puramente statistico, dall'esecuzione di 20 test ci si può aspettare un risultato significativo. Questo fatto è insito nella natura della statistica dei test. L'aumento della "percentuale dei casi positivi" nei test multipli va affrontato con l'adeguamento (nel senso di un innalzamento) del livello di significatività. Questa correzione non è mai stata finora sufficientemente considerata.

Oltre a questi punti generici, per l'interpretazione dei rilievi, in particolare in termini di robustezza dei risultati, sono importanti anche alcuni aspetti "artigianali" che presentiamo nel paragrafo seguente.

3.2 Robustezza dei risultati

Per valutare la robustezza dei risultati sono stati eseguiti i cosiddetti *studi di convalida*. I settori d'interesse erano soprattutto tre: (i) qual è la robustezza della suddivisione delle persone in diverse categorie di esposizione? In che misura le valutazioni soggettive sull'utilizzo del cellulare collimano con i dati obiettivi dei gestori? E infine: i dati sull'utilizzo del cellulare sono davvero buoni indicatori dell'effettiva esposizione alle radiazioni? (ii) I partecipanti allo studio sono davvero rappresentativi del reale comportamento di utilizzo del cellulare nei due gruppi di popolazione oggetto dell'indagine? (iii) Quali altri fattori, la cui diffusione tra la popolazione presenta casualmente delle somiglianze con la diffusione dell'utilizzo del cellulare, potrebbero influenzare i risultati (i cosiddetti *confounder* o fattori di confondimento)?

(i) Quanto sono attendibili i ricordi che le persone hanno del proprio passato utilizzo del cellulare? Per rispondere a questa domanda, in alcuni paesi, sono stati messi a confronto i *dati soggettivi sull'uso del cellulare* di un campione totale di circa 700 persone con i dati oggettivi di utilizzo forniti dai gestori di reti di telefonia mobile per le stesse persone. In una classificazione di 5 gruppi di utilizzo si è evidenziato che per circa il 40% delle persone la classificazione soggettiva coincideva con quella oggettiva, ovvero le risposte ai questionari portavano ad una classificazione "corretta". Queste cifre coincidono con i risultati di altri studi di convalida. Risultati paragonabili sono scaturiti anche da una valutazione dei dati di particolari telefoni cellulari con un sistema di registrazione della potenza di trasmissione. Anche questi dati presentavano in parte grosse deviazioni rispetto alle affermazioni rese dalle persone a distanza di tre mesi, sul proprio uso di questi cellulari. La *grande variabilità* di precisione della valutazione sia fra i casi che fra i controlli indica che è difficile dimostrare statisticamente i piccoli rischi.

Oltre agli occasionali errori di valutazione, nei due gruppi (casi e controlli) si sono evidenziati anche degli effetti sistematici: la frequenza delle conversazioni veniva più facilmente sottostimata, mentre c'era una tendenza a sopravvalutarne la durata. Gli utilizzatori sporadici tendevano a sottovalutare il proprio utilizzo del cellulare, mentre gli utilizzatori intensivi tendevano a sopravvalutarlo. Questi effetti erano tuttavia meno importanti degli errori di valutazione a distribuzione casuale sopra indicati. Complessivamente tutte le imprecisioni elencate (i cosiddetti *recall errors*), fanno sì che le persone vengano assegnate a gruppi di esposizione sbagliati, con una "diluizione" del possibile rischio, ovvero una sottovalutazione statistica (l'OR viene spostato nella direzione di 1). Durante speciali simulazioni, gli Autori di Interphone hanno constatato che questo tipo di sottovalutazione può arrivare al 30%.

Se gli errori di classificazione dovuti a *recall errors* interessano solo i casi o solo i controlli e non, come nella discussione precedente, tutti i partecipanti in egual misura, il rischio – a seconda della distorsione nel ricordo - influirà nell'una o nell'altra direzione. Si parla in questi casi di *recall bias*. In questo contesto l'effetto seguente ha creato qualche preoccupazione agli Autori di Interphone: se una persona con un tumore al cervello ritiene che il cellulare possa essere stato causa o concausa del tumore, per via di questo preconcetto sarà portata a sopravvalutare il proprio utilizzo del telefono. Un comportamento di questo tipo porterebbe ad un innalzamento dell'OR. Anche se questo comportamento è stato effettivamente osservato, alcune simulazioni hanno tuttavia dimostrato che il suo effetto, rispetto alla incertezza generale di valutazione sopra descritta, è piccolo.

È stata approfondita anche un'altra forma di *recall bias*: i casi possono essere propensi ad associare il lato abitualmente impiegato per telefonare con il lato della testa in cui è stato localizzato il tumore. In questo caso la conseguenza è un aumento del rischio per quanto riguarda la ipsilateralità e una diminuzione del rischio per quanto riguarda la controlateralità. Gli Autori di Interphone motivano l'aumento dell'OR per quanto riguarda la ipsilateralità e la sua



diminuzione per quanto riguarda la controlateralità con questo vizio metodologico. Essi citano però anche la possibilità che si tratti di una relazione causale. Il basso OR, inferiore a 1, per la controlateralità, viene motivato con una disponibilità selettiva alla partecipazione (vedere sotto).

È stata investigata anche la relazione tra uso del telefono cellulare e quantità di radiazione assorbita. Più forte è la potenza di emissione, maggiore è la quantità di radiazioni assorbita da chi telefona. Pertanto una conversazione breve ad alta potenza di emissione può accumulare nell'organismo più energia di una conversazione più lunga, ma con una minore potenza di emissione. Queste complesse relazioni sono state investigate nell'ambito di studi di convalida per verificare se gli indicatori considerati, tra gli altri il numero di conversazioni e la durata media delle telefonate, illustrassero in modo adeguato la *reale potenza della radiazione assorbita*. Per fare ciò si è partiti dal presupposto che la potenza assorbita fornisca la misura per la valutazione degli effetti biologici e sulla salute della radiazione del telefono cellulare. In uno studio a 45 persone è stato chiesto, invece di usare il proprio cellulare, di utilizzare per un mese apparecchi con registrazione della potenza di trasmissione (vedere sopra). Successivamente, questi dati sulla potenza sono stati confrontati con i dati obiettivi dei gestori di rete (numero e durata delle conversazioni) e con i dati soggettivi forniti dagli utilizzatori. I risultati hanno mostrato che il numero di conversazioni è un indicatore utile della potenza accumulata del cellulare. Con la classificazione degli utilizzatori in due categorie (forte utilizzatore, tutti gli altri) si è potuto dimostrare una concordanza del 70% tra i dati soggettivi e la potenza accumulata.

(ii) Se ci sono differenze tra casi e controlli per quanto riguarda la disponibilità a partecipare allo studio, si può avere una rappresentanza eccessiva o troppo scarsa delle persone esposte in entrambi i gruppi e, di conseguenza, si possono avere errori nell'OR. Negli studi di convalida si è constatato un *selection bias* di questo tipo: tra i controlli gli utilizzatori di cellulari erano sovrarappresentati rispetto alla popolazione totale, il che apre la strada ad una sottovalutazione del rischio. La minore disponibilità delle persone senza cellulare a partecipare allo studio rispetto ai possessori di cellulari è spiegata dagli Autori di Interphone con la propensione delle persone senza cellulare a ritenere che uno studio sui cellulari non sia di loro interesse. In circa la metà dei paesi, le commissioni etiche hanno imposto ai ricercatori di spiegare agli interessati che l'indagine riguardava la telefonia mobile. È quindi probabile che questa circostanza abbia avuto un certo effetto. Successive indagini tra le persone che si erano rifiutate di partecipare, hanno confermato questa supposizione. Simulazioni di questo effetto hanno mostrato che in questo modo l'OR può scendere al di sotto di 1. Gli studi di convalida hanno inoltre dimostrato che, per il gruppo degli utilizzatori a lungo termine, un piccolo rischio potenziale poteva essere stato ignorato a causa del *selection bias*.

Un ulteriore *selection bias*: le persone in condizioni gravi (tumore in stadio avanzato) hanno preferito non partecipare allo studio, o non hanno potuto parteciparvi per motivi di salute. Se effettivamente esiste una correlazione tra uso del cellulare e insorgenza di tumori, una partecipazione selettiva di questo tipo tra i casi porta a un calo dell'OR. Non si dispone tuttavia ancora di cifre sull'importanza di questo effetto.

(iii) Da ultimo occorre considerare i cosiddetti *confounder*. I *confounder* sono cause note di una malattia che vengono casualmente correlate alle cause considerate possibili. Per esempio: il tasso d'insorgenza del tumore è fortemente dipendente dall'età: maggiore è l'età di una persona, tanto maggiore il suo rischio di ammalarsi di tumore. Se non si prende in considerazione questa correlazione con l'età, ogni fattore correlato all'età apparirà nell'analisi statistica come "causa" di tumore. Per escludere i possibili effetti di età, sesso e luogo di residenza (regione), nello studio Interphone si è fatto in modo che casi e controlli risultassero omogenei dal punto di vista di queste caratteristiche. Poiché la posizione socioeconomica di una persona (reddito, istruzione) è correlata sia al rischio di cancro che (almeno negli anni precedenti il boom della telefonia mobile) all'uso del cellulare (le persone con i redditi più elevati sono state i primi acquirenti di telefoni cellulari), nelle valutazioni si è preso in considerazione anche questo fattore d'influenza (generalmente più del grado di istruzione).

Sono stati testati anche altri fattori che influiscono sui rischi di tumore (come per esempio le predisposizioni genetiche, il fumo, i rischi professionali, ecc.). Essi tuttavia si sono dimostrati di scarsa importanza. Se si prendevano in considerazione questi *confounder*, l'OR cambiava solo in misura trascurabile (in percentuale), mentre tutte le conclusioni qualitative restavano inalterate.



4. Informazioni di background

4.1 I tumori del capo

Un tumore cerebrale è una proliferazione di tessuto nel cervello. Tra tutte le malattie tumorali la percentuale di tumori al cervello in età adulta è del 2-3%. Nei bambini e nei giovani i tumori che hanno origine direttamente nel tessuto cerebrale rappresentano un quarto di tutti i tumori. In media ogni anno si ammala di tumore al cervello circa 1 adulto su 10'000 e 1 bambino su 50'000. Un paziente su 10 con un tumore al cervello è un bambino.

Fondamentalmente si distinguono due tipi di tumori: *i tumori primari* che hanno origine nel cervello, o comunque nel capo, e le *metastasi*, il cui sito primario di insorgenza si trova in altri organi, in particolare nei polmoni. I tumori primari rappresentano circa i 2/3 di tutti i tumori del capo. Le formazioni tumorali più frequenti hanno origine nello stroma nervoso (gliomi, per esempio astrocitomi; circa il 50% di tutti i tumori primari), nelle meningi (meningiomi; circa 25%) e nell'ipofisi (adenomi ipofisari; circa 15%). Un altro tumore frequente nella regione del capo è il neurinoma del nervo acustico (circa 5%). Le metastasi di tumori che hanno origine in altri organi sono responsabili del 20-40% circa di tutti i tumori cerebrali (il più frequente è il carcinoma bronchiale che rappresenta oltre la metà di tutte le metastasi cerebrali; altre metastasi molto frequenti sono quelle del carcinoma della mammella e del cancro della pelle). Il tumore della parotide è invece una malattia tumorale piuttosto rara (1-3% di tutti i tumori del capo).

Nello studio Interphone sono stati presi in considerazione i seguenti tumori: gliomi, meningiomi, neurinomi del nervo acustico e tumori della parotide.

I tumori primari del cervello e del midollo comprendono una grande varietà di tipi di tumore che hanno origine in cellule diverse del sistema nervoso e che presentano comportamenti altrettanto diversi in termini di crescita, risposta ai trattamenti e prognosi. Poco si sa delle cause dei tumori primari del cervello. Si sa che esistono fattori genetici predisponenti e che sono influenzati dalle radiazioni ionizzanti. Al momento non si dispone di indicazioni conclusive circa la loro possibile correlazione con fattori di rischio come per esempio il fumo. Poco si sa anche dei tempi di induzione e latenza dei tumori del cervello. Per periodo di induzione si intende il lasso di tempo che intercorre dall'esposizione fino alla comparsa della malattia, mentre il periodo di latenza indica la durata della malattia dalla sua insorgenza fino alla diagnosi. Nei tumori del cervello i periodi di latenza sono generalmente lunghi (10 anni e più).

La classificazione precisa dei vari tipi di tumore, come pure la valutazione della loro valenza biologica, ovvero la suddivisione in benigni o maligni, avviene sulla base delle caratteristiche microscopiche dei campioni biotici dei tessuti tumorali. Nel formulare la diagnosi, lo specialista fa riferimento a criteri riconosciuti a livello internazionale, che si trovano riassunti nella classificazione dei tumori del sistema nervoso pubblicata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). In base alla classificazione dell'OMS, ad ogni tumore, oltre alla diagnosi del medico, viene attribuito un "grado" OMS. I gradi OMS sono quattro: il grado I corrisponde ad un tumore benigno a sviluppo lento, con prognosi favorevole e buone possibilità di guarigione, se rimosso chirurgicamente. Viceversa il grado OMS IV si riferisce a tumori maligni, a crescita rapida, con prognosi sfavorevole e per lo più inguaribili con i presidi terapeutici attualmente disponibili (chirurgia, radioterapia, chemioterapia).

In linea di principio i tumori del cervello e del midollo osseo possono comparire a qualsiasi età. Tuttavia ad esserne colpite con maggior frequenza sono le persone di età compresa tra i 50 e i 70 anni (in particolare per quanto riguarda i gliomi maligni e i meningiomi benigni). Un secondo picco di incidenza, sebbene sensibilmente più piccolo, si ha in età pediatrica. A questo proposito è interessante notare che tra le varie malattie tumorali dell'infanzia i tumori del cervello (in particolare i gliomi benigni e i medulloblastomi maligni) si collocano al secondo posto per statistica d'incidenza dopo il tumore del sangue (leucemia).

I *gliomi* sono i tumori del cervello più frequenti. Circa la metà di tutti i tumori primari del cervello sono gliomi. Essi compaiono in varie forme e gradi di severità. I più frequenti sono gli astrocitomi che compaiono prevalentemente in pazienti di mezz'età. Il tasso di sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con astrocitoma è del 65%, mentre il tasso di sopravvivenza a 10 anni è del 40%. Per i glioblastomi l'età media della diagnosi è 53 anni e il tasso di sopravvivenza a 5 anni è inferiore al 2%. Gli uomini ne sono colpiti più frequentemente delle donne.

I *meningiomi* sono tumori prevalentemente benigni dell'età adulta che aderiscono alla dura madre e trovano origine nelle cellule superficiali della pia madre. Incidenza: il 25% circa di tutti i tumori cerebrali primari. Età d'insorgenza: più frequenti a partire dai cinquant'anni. Le donne ne sono colpite due volte più degli uomini.



Il *neurinoma del nervo acustico* è un tumore benigno della guaina del nervo acustico. Quasi sempre ne è colpito un solo nervo acustico. Sintomi tipici sono una diminuzione dell'udito e problemi di equilibrio. Le persone più colpite (uomini e donne in egual misura) sono di età compresa tra i 50 e i 60 anni. I neurinomi del nervo acustico sono meno del 10% di tutti i tumori del capo.

Il raro *tumore della parotide* è un tumore benigno della parotide, nella regione tra l'orecchio e la mandibola. I tumori si distinguono in diverse specie.

Gli adenomi dell'ipofisi sono tumori per lo più benigni, che originano nelle cellule ormonali del lobo anteriore dell'ipofisi. Il 10-15% di tutti i tumori del capo sono adenomi ipofisari. Il loro picco di incidenza si ha tra i 35 e 45 anni, più della metà di questi tumori sono attivi sotto il profilo ormonale.

Glossario di alcuni termini importanti:

- Adenoma: tumore benigno del tessuto ghiandolare
- Blastoma: tumore embrionale
- Papilloma: tumore benigno di pelle o mucose
- Carcinoma: tumore maligno del tessuto epiteliale
- Sarcoma: tumore maligno dello stroma (mesoderma)
- Neurinoma/neurilemmoma: tumore per lo più benigno dei nervi (più precisamente: delle guaine nervose; per es.: nervo acustico, ovvero neurinoma del nervo acustico)

4.2 Epidemiologia: studi caso-controllo

Negli studi epidemiologici si indaga la diffusione delle malattie e in generale dei rischi per la salute nella popolazione. Si tratta generalmente di indagini statistiche condotte su grandi numeri. Spesso si vuole sapere quanto maggiore sia un determinato rischio per la salute in un certo gruppo a rischio rispetto alla media della popolazione. In questi casi occorre osservare che, per esempio, il raddoppio di un rischio di malattia di per sé piccolo, se considerato in termini assoluti diventa meno significativo di un aumento, anche minimo, del rischio di una malattia molto diffusa.

Gli studi epidemiologici vanno interpretati con cautela. Da un lato non fanno affermazioni dirette sulla causa di una malattia. Maggiore è il numero di cause che entrano in gioco, tanto più vasto deve essere lo studio epidemiologico: per poter fare delle affermazioni sulla causa che interessa, occorre prendere in considerazione tutte le altre possibili cause, in modo da poter calcolare correttamente, grazie a correzioni statistiche, il rischio legato a quella specifica causa.

Per questo motivo nelle malattie rare, se non si prende in considerazione un vasto numero di persone, si rischia di effettuare la valutazione solo su pochi casi. Ne consegue che i risultati sono meno robusti e che possono emergere delle relazioni casuali che non si osserverebbero se il numero di casi fosse maggiore. Anche per questo motivo si dovrebbe evitare di trarre delle conclusioni da un solo studio epidemiologico. Solo se diverse indagini indipendenti indicano una stessa direzione, si possono considerare attendibili i risultati.

Esistono tre impostazioni epidemiologiche. Negli *studi trasversali* si fanno delle indagini a campione tra la popolazione alla ricerca di una correlazione tra esposizione – p. es. ad un inquinante dell'aria, ad una sostanza chimica o ad un altro "agente" sospetto - e una malattia, p. es. il cancro. Il modo più robusto per fare ciò, consiste nell'intervistare singolarmente le persone. Le analisi sono invece meno robuste se, invece di confrontare tra loro persone singole, si esegue il confronto tra (le caratteristiche statistiche di) gruppi di persone.

Più attendibili degli studi trasversali sono le impostazioni analitiche, in cui le persone vengono selezionate in modo mirato. Nei cosiddetti *studi di coorti* si indagano persone appartenenti a gruppi a rischio particolarmente esposti ad una sostanza che si presume nociva per la salute. È questo il caso di determinate categorie professionali. Si verifica poi se tra queste persone i temuti danni per la salute siano più frequenti che nel resto della popolazione.

Nei cosiddetti *studi caso-controllo* si procede in modo esattamente inverso. Si selezionano in modo mirato delle persone che soffrono di una determinata malattia – p. es. il cancro – (nel caso del cancro si prendono i nominativi dai registri dei tumori) e si verifica se queste persone siano maggiormente esposte di altre persone ad un possibile agente causativo. Il gruppo delle "altre persone" va selezionato in modo che risulti il più simile possibile al gruppo delle persone malate (ad es. per dati demografici o predisposizione ad alcune malattie). Lo studio Interphone era per l'appunto uno studio caso-controllo.



I dati dei casi e dei controlli vengono generalmente rilevati tramite interviste, se possibile condotte personalmente. Questo metodo è molto dispendioso, sia in termini di tempo e lavoro, che di denaro. In caso di malattie particolarmente gravi, come il cancro, si pongono anche dei problemi di natura etica, in quanto ci si rivolge a persone in alcuni casi molto malate o addirittura vicine alla morte. Altri problemi d'ordine metodologico degli studi caso-controllo vengono affrontati nel paragrafo "Robustezza delle valutazioni".

4.3 Statistica: odds ratio

Tradotto letteralmente è un rapporto tra quote o un rapporto tra due indici. L'odds ratio (OR) si utilizza negli studi caso-controllo per il calcolo del rischio.

Concretamente (cfr. Tabella 1): si crea un rapporto tra le persone malate e quelle non malate, una volta prendendo in considerazione il fattore di rischio ($90/2910 = 0.03093$), una volta senza questo fattore ($10/6990 = 0.00143$). Se si rapportano tra loro queste due cifre, si ottiene l'odds ratio ($0.03093/0.00143 = 21.6$). Per i fumatori accaniti vi è un rischio oltre 20 volte maggiore di ammalarsi di cancro al polmone, rispetto ai non fumatori.

	Forti fumatori	Non fumatori	Totale
Cancro ai polmoni	90	10	100
Nessun cancro ai polmoni	2910	6990	9900
Totale	3000	7000	10'000

Tab. 1: Tabella a incrocio per il calcolo degli OR e RR

Il cosiddetto rischio relativo (RR) si calcola in altro modo: la probabilità di ammalarsi dei fumatori accaniti è pari a $90/3000 = 0.03$, per i non fumatori $10/7000 = 0.0014$. Il rischio relativo è il quoziente di queste due cifre. $RR = 21$. Per poter calcolare un rischio relativo, si devono prendere dei campioni aleatori di popolazione. Se, come negli studi caso-controllo, il numero dei casi è predeterminato, si lavora con l'odds ratio. Nelle malattie rare OR e RR praticamente coincidono.

5. Bibliografia

5.1 Interphone: pubblicazioni principali

- Auvinen A, Hietanen M, Luukkonen R, Koskela RS. (2002): Brain tumors and salivary gland cancers among cellular telephone users. *Epidemiology*; 13: 356-359.
- Christensen HC, Schüz J, Kosteljanetz M, Poulsen HS, Thomsen J, Johansen C. (2004): Cellular telephone use and risk of acoustic neuroma. *Am J Epidemiol*; 159: 277-283.
- Christensen HC, Schüz J, Kosteljanetz M, Poulsen HS, Boice JD Jr, McLaughlin JK, Johansen C. (2005): Cellular telephones and risk for brain tumors: a population-based, incident case-control study. *Neurology*; 64: 1189-1195
- Hepworth SJ, Schoemaker MJ, Muir KR, Swerdlow AJ, van Tongeren MJ, McKinney PA. (2006): Mobile phone use and risk of glioma in adults: case-control study. *BMJ*; 332: 883-887.
- Hours M, Bernard M, Montestrucq L, Arslan M, et al. (2007): Téléphone mobile, risque de tumeurs cérébrales et du nerf vestibulaire: l'étude cas-témoins INTERPHONE en France. (Cell phones and risk of brain and acoustic nerve tumours: the French INTERPHONE case-control study). *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 2007, doi: 10.1016/j.respe.2007.06.002
- Klaeboe L, Blaasaas KG, Tynes T. (2007): Use of mobile phones in Norway and risk of intracranial tumours. *Eur J Cancer Prev*; 16(2): 158-64.
- Lahkola A, Auvinen A, Raitanen J, Schoemaker MJ, Christensen HC, Feychting M, et al. (2007): Mobile phone use and risk of glioma in 5 North European countries. *Int J Cancer*; 120(8): 1769-75.
- Lönn S, Ahlbom A, Hall P, Feychting M. (2004): Mobile phone use and the risk of acoustic neuroma. *Epidemiology*; 15: 653-659.
- Lönn S, Ahlbom A, Hall P, Feychting M. (2005): Long-term cellular phone use and brain tumor risk. *Am J Epidemiol*; 161: 526-535.



- Lönn S, Ahlbom A, Christensen HC, Johansen C, Schüz J, Edstrom S, Henriksson G, Lundgren J, Wennerberg J, Feychting M. (2006): Mobile phone use and risk of parotid gland tumor. *Am J Epidemiol*; 164: 637-643
- Sadetzki S., Chetrit A., Jarus-Hakak A., et al. (2007): Cellular phone use and risk of benign and malignant parotid gland tumors – a nationwide case-control study; *Am J Epidemiol*; DOI: 10.1093/aje/kwm325.
- Schüz J, Böhler E, Berg G, Schlehofer B, Hettinger I, Schläefer K, et al. (2006): Cellular phones, cordless phones, and the risk of glioma and meningioma (Interphone study group, Germany). *Am J Epidemiol*; 163: 512-520.
- Schlehofer B, Schläefer K, Blettner M, Berg G, et al. (2007): Environmental risk factors for sporadic acoustic neuroma (Interphone Study Group, Germany). *Eur J Cancer* 43: 1741-1747.
- Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Ahlbom A, et al. (2005): Mobile phone use and risk of acoustic neuroma: results of the Interphone case-control study in five North European countries. *Br J Cancer*; 93: 842-848.
- Takebayashi T, Akiba S, Kikuchi Y, Taki M, Wake K, Watanabe S, Yamaguchi N. (2006): Mobile phone use and acoustic neuroma risk in Japan. *Occup Environ Med*; Aug 15 [Epub]
- Takebayashi T, Varsier N, Kikuchi Y, Wake K, Taki M, Watanabe S, Akiba S, Yamaguchi N. (2008): Mobile phone use, exposure to radiofrequency electromagnetic field, and brain tumor: a case-control study. *Br J Cancer*; 98: 652-659.

5.2 Interphone: aspetti metodologici

- Berg G, Schüz J, Samkange-Zeeb F, Blettner M. (2005): 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 Exposure Anal Environ Epidemiol*; 15: 217-224.
- Cardis E, Kilkenny M. (1999): International case-control study of adult brain, head and neck tumours: results of the feasibility study. *Rad Prot Dos*; 83: 179–83.
- Cardis E, Kilkenny M. (2001): INTERPHONE – International case-control study of tumors of the brain and salivary glands; Protocol, rev.1; IARC International Report 01/002, Lyon.
- Cardis E, Richardson L, Deltour I, Armstrong B, and 44 others (2007): The INTERPHONE study: design, epidemiological methods, and description of the study population. *Eur J Epidemiol*; DOI 10.1007/s10654-007-9152-z.
- Lahkola A, Salminen T, Auvinen A. (2005): Selection bias due to differential participation in a case-control study of mobile phone use and brain tumors. *Ann Epidemiol*; 15(5): 321–5.
- Schüz J, Johansen C. (2007): A comparison of self-reported cellular telephone use with subscriber data: Agreement between the two methods and implications for risk estimation. *Bioelectromagnetics*; 28: 130-136
- Vrijheid M, Cardis E, Armstrong BK, et al. (2006): Validation of Short-Term Recall of Mobile Phone Use for the Interphone Study. *Occup Environ Med*; 63: 237-243
- Vrijheid M, Deltour I, Krewski D, Sanchez M, Cardis E. (2006): The effects of recall errors and of selection bias in epidemiologic studies of mobile phone use and cancer risk. *J Expo Sci Environ Epidemiol*; 16: 371-384

5.3 Pubblicazioni con dati tratti da Interphone

- Berg G, Spallek J, Schuz J, Schlefer B, et al. (2006): Occupational exposure to radio frequency/microwave radiation and the risk of brain tumours: Interphone study group, Germany. *Am J Epidemiol* 164:538-548.
- Schüz J, Bohler E, Schlehofer B, Berg K, et al. (2006c): Radiofrequency electromagnetic fields emitted from base stations of DECT cordless phones and the risk of glioma and meningioma (Interphone study group, Germany). *Radiat Res* 166:116-119.
- Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Auvinen A, Christensen HC, Feychting M, Johansen C, et al. (2007): Medical history, cigarette smoking and risk of acoustic neuroma: an international casecontrol study. *Int J Cancer*; 120(1): 103–10.
- Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Hepworth SJ, McKinney PA, van Tongeren M, Muir KR. (2006): History of allergies and risk of glioma in adults. *Int J Cancer*; 119(9): 2165–72.

5.4 Altre pubblicazioni selezionate sullo stesso tema

- Auvinen A., Toivoa T., and Tokola K. (2006): Epidemiological risk assessment of mobile phones and cancer: where can we improve? *Eur J Cancer Prev*.
- Hardell L, Nasman A, Pahlson A, Hallquist A, Mild KH. (1999): Use of cellular telephones and the risk for brain tumors: A case-control study. *Int J Oncol*; 15: 113-6.
- Hardell L, Carlberg M, Mild KH. (2005): Use of cellular telephones and brain tumour risk in urban and rural areas. *Occup Environ Med*; 62: 390-4



- Hardell L, Carlberg M, Mild KH. (2006): Pooled analysis of two case-control studies on the use of cellular and cord- less telephones and the risk of benign brain tumours diagnosed during 1997-2003. *Int J Oncol*; 28: 509-18.
- Hardell L, Carlberg M, Mild KH. (2006): 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*; 79: 630-9.
- Inskip PD, Tarone RE, Hatch EE, Wilcosky TC, Shapiro WR, Selker RG, et al. (2001): Cellular-telephone use and brain tumors. *N Engl J Med*; 344: 79-786.
- Johansen C, Boice JD Jr, McLaughlin JK, Olsen JH. (2001): Cellular telephones and cancer—a nationwide cohort study in Denmark. *J Natl Cancer Inst*; 93: 203-207.
- Linet MS, Taggart T, Severson RK, Cerhan JR, Cozen W, Hartge P, Colt J. (2006): Cellular telephones and non- Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer*; 119:2382-2388
- Muscat JE, Malkin MG, Thompson S, Shore RE, Stellman SD, McRee D, et al. (2000): Handheld cellular telephone use and risk of brain cancer. *JAMA*; 284: 3001-3007.
- Muscat JE, Malkin MG, Shore RE, Thompson S, Neugut AI, Stellman SD, et al. (2002): Handheld cellular telephones and risk of acoustic neuroma. *Neurology*; 58: 1304-1306.
- Schüz J, Jacobsen R, Olsen JH, Boice jr. JD, McLaughlin JK, Johansen C. (2006): Cellular telephone use and cancer risk: update of a nationwide Danish cohort. *J Natl Cancer Inst*; 98: 1707-13.
- Stang A, Anastassiou G, Ahrens W, Broman K, Bornfeld N, Jöckel KH. (2001): The possible role of radiofrequency radiation in the development of uveal melanoma. *Epidemiology*;12: 7-12.
- Kan P, Simonsen SE, Lyon JL, Kestle JRW (2007): Cellular phone use and brain tumor: a meta-analysis. *J Neurooncol*, DOI 10.1007/s11060-007-9432-1