

Tumori cerebrali e uso del telefono cellulare: i risultati dello studio internazionale Interphone

Susanna Lagorio

Responsabile Scientifico dello Studio Interphone in Italia

Istituto Superiore di Sanità – Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute
(susanna.lagorio@iss.it)

INTRODUZIONE

Interphone è un progetto di ricerca, coordinato dall'Agencia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC), che consiste in una serie di studi caso-controllo¹ realizzati in 13² Paesi del mondo, contemporaneamente e seguendo un protocollo comune. Il progetto è finalizzato a valutare se l'uso del telefono cellulare comporti un incremento del rischio di alcuni tumori e, in particolare, se i campi elettromagnetici a radiofrequenza (RF) utilizzati nella telefonia mobile abbiano effetti cancerogeni.

A questo scopo, Interphone ha incentrato l'attenzione su quattro neoplasie localizzate nelle sedi anatomiche più interessate dall'esposizione a RF durante l'uso del telefono cellulare: i due tipi di tumori intracranici più frequenti tra gli adulti (gliomi³ e meningiomi⁴), i tumori del nervo acustico (schwannomi⁵) ed i tumori della parotide⁶.

LO STUDIO INTERPHONE SU TUMORI CEREBRALI E USO DEL TELEFONO CELLULARE

I risultati relativi al rischio di tumori cerebrali in relazione all'uso del telefono cellulare sono stati appena pubblicati sull'*International Journal of Epidemiology*⁷.

Metodi - Nello studio sono stati inclusi 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 nelle aree geografiche interessate dallo studio internazionale (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 residenza⁸.

L'analisi è incentrata sulle storie d'uso del telefono cellulare riferite all'intervista da oltre 10700 persone: 2708 casi di glioma, 2409 casi di meningioma e 5634 controlli. Il 5% circa di queste persone (118 casi di glioma, 110 casi di meningioma e 228 controlli) erano Italiani residenti a Roma nel 2001-2002.

Con l'aiuto di un album contenente foto di centinaia di marche e modelli di telefoni cellulari, ai partecipanti è stato chiesto di identificare tutti i telefoni utilizzati e di ricostruire la sequenza temporale in cui erano stati

¹ Uno studio caso controllo confronta la frequenza di un'esposizione o di un comportamento tra persone affette da una specifica malattia (i "casi") e persone che non hanno quella malattia (i "controlli").

² Australia, Canada, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Giappone, Inghilterra, Israele, Italia, Norvegia, Nuova Zelanda e Svezia.

³ I gliomi sono tumori tendenzialmente maligni, che originano dalle cellule gliali (da cui il nome) presenti nella corteccia cerebrale, dove svolgono funzioni di sostegno e supporto alle cellule nervose (neuroni)

⁴ I meningiomi cerebrali sono tumori a lenta crescita, di solito benigni, che si sviluppano dai sottili strati di tessuto (detti appunto meningi) collocati all'interno della scatola cranica a formare un involucro protettivo per l'encefalo. I meningiomi possono anche svilupparsi al di fuori del sistema nervoso centrale, a partire dalle meningi che circondano il midollo spinale e lo proteggono all'interno della colonna vertebrale.

⁵ Gli schwannomi, più comunemente noti come neurinomi, sono tumori del sistema nervoso periferico che originano dalle guaine nervose (gli involucri protettivi dei nervi, formati da cellule di Schwann, alle quali devono il nome ufficiale). Si tratta di tumori quasi sempre benigni.

⁶ I tumori della parotide sono tumori, nella maggior parte dei casi benigni, che si sviluppano nelle due ghiandole parotidi (le più grandi delle ghiandole salivari, che producono saliva e la rilasciano in bocca) situate subito davanti e sotto a ciascun orecchio.

⁷ The Interphone Study Group. "Brain tumour risk in relation to mobile phone use: results of the INTERPHONE international case-control study". *International Journal of Epidemiology* 2010; 1-20; doi:10.1093/ije/dyq079, 18 May 2010. Il comunicato stampa della IARC (www.iarc.fr) include un link diretto al testo integrale dell'articolo ad accesso libero.

⁸ Cardis E, Richardson L, Deltour I, Armstrong B, Feychting M, Johansen C, Kilkeny M, McKinney P, Modan B, Sadetzki S, Schuz 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, Klæboe 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): 647-664. Online since Jul 18, 2007. DOI 10.1007/s10654-007-9152-z.

utilizzati, registrando su un calendario cartaceo le date di inizio e fine d'uso di ciascun telefono. Per ciascun telefono, veniva poi richiesto di indicare il profilo d'uso iniziale [operatore di rete; numero medio di chiamate riferito all'unità di tempo che l'intervistato trovava più conveniente (giorno, settimana o mese) e durata media delle chiamate] ed ogni successiva modifica nel profilo d'uso.

Per stimare l'effetto dell'uso del telefono cellulare sul rischio di tumori cerebrali, sono stati calcolati i rischi relativi (odds ratio = OR⁹) di glioma e meningioma per gli utilizzatori regolari¹⁰ di telefono cellulare in rapporto al gruppo di riferimento¹¹ costituito da non utilizzatori ed utilizzatori occasionali.

Ulteriori analisi sono state dedicate all'andamento del rischio di malattia in funzione della frequenza, intensità e durata dell'esposizione. Ai fini di queste analisi, gli utilizzatori regolari sono stati classificati in categorie crescenti di tre indicatori 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'uso¹² (10 categorie per ciascuna, corrispondenti ai decili della distribuzione di queste variabili tra i controlli). Tutte le variabili di esposizione considerate nell'analisi (essere mai stato un utilizzatore regolare, anni trascorsi dall'inizio dell'uso regolare, numero totale di chiamate ed ore cumulative d'uso) sono state calcolate in relazione alla data di diagnosi per i casi e alla data di riferimento per i controlli (cioè alla data corrispondente alla diagnosi del caso cui erano appaiati). Questa procedura è stata adottata sulla base di due considerazioni: il numero di utilizzatori di telefoni cellulari è aumentato costantemente durante il periodo dello studio; i controlli nello studio Interphone sono stati intervistati in media 2 mesi dopo i casi. Pertanto, se le variabili d'esposizione fossero state calcolate in riferimento alla data dell'intervista, piuttosto che alla data di diagnosi/riferimento, ne sarebbero derivati incrementi spuri di prevalenza, intensità e durata dell'esposizione nel gruppo di controllo.

Inoltre, tutte le variabili di esposizione considerate nell'analisi sono state troncate ad un anno prima della data di diagnosi/riferimento, per consentire una latenza minima di un anno tra esposizione e malattia.

Risultati - Tra gli utilizzatori regolari di telefoni cellulari è stata osservata 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'apparente¹³ incremento del rischio di glioma (OR 1.40; IC 95% 1.03-1.89)¹⁴ e in misura inferiore anche del rischio di meningioma (OR 1.15; IC 95% 0.81-1.62)¹⁵ 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

⁹ L'odds ratio (abbreviato in OR) è una misura del rischio relativo. In altri termini, un valore x dell'OR indica che il rischio di ammalarsi per gli esposti è x volte il rischio di ammalarsi per i non-esposti (se $x=1$, non c'è differenza tra esposti e non-esposti; se $x>1$ il rischio è maggiore tra gli esposti che tra i non-esposti; se $x<1$ il rischio è minore tra gli esposti che tra i non-esposti).

¹⁰ È stato considerato uso "regolare" del telefono cellulare quello caratterizzato da una media di almeno una telefonata alla settimana su un periodo di almeno sei mesi.

¹¹ Il gruppo di riferimento per le analisi (non utilizzatori regolari) ha incluso persone che non avevano mai utilizzato un telefono cellulare (nello studio sul meningioma: circa 11% dei casi e 8% dei controlli; nello studio sul glioma: circa 9% dei casi e 6% dei controlli) e utilizzatori occasionali [che non avevano effettuato più di una telefonata alla settimana in media su un periodo di sei mesi o più (nello studio sul meningioma: circa 32% dei casi e 30% dei controlli; nello studio sul glioma: circa 26% dei casi e 26% dei controlli)]. I non utilizzatori non costituivano da soli un gruppo idoneo in quanto erano pochi in generale e particolarmente poco rappresentati in alcuni sottogruppi di sesso ed età (uomini giovani).

¹² Le ore cumulative d'uso sono state calcolate escludendo l'uso con auricolari.

¹³ Alla categoria estrema (" ≥ 1640 h") della variabile ore cumulative d'uso appartengono soggetti (più frequentemente casi che controlli) che hanno riferito valori altamente implausibili di durate giornaliere d'uso (5 o più ore al giorno o addirittura 12 o più ore al giorno). Per ulteriori considerazioni in merito al dubbio significato causale di questa osservazione cfr il § "Guida alla lettura dei risultati - Gli incrementi di rischio nella categoria più elevata di ore cumulativa d'uso".

¹⁴ Basato su 210 casi e 154 controlli

¹⁵ Basato su 130 casi e 107 controlli

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.

I telefoni cellulari sono ricetrasmittenti che utilizzano segnali a radiofrequenza. L'esposizione a RF durante le conversazioni vocali è del tutto asimmetrica, interessa esclusivamente il lato della testa contro cui viene poggiato il telefonino e l'assorbimento locale di energia (o rateo di assorbimento specifico - SAR) diminuisce rapidamente con la distanza dalla sorgente tanto da non risultare praticamente più misurabile oltre un raggio di 5 cm dall'antenna.

Nell'ambito di Interphone è stato condotto un ulteriore studio collaterale finalizzato a caratterizzare la distribuzione spaziale dell'energia RF nell'encefalo, utilizzando i risultati delle misure effettuate in due laboratori su 110 modelli di telefono cellulare utilizzati in Europa e in Giappone.¹⁶ La maggior parte dell'energia (97-99% a seconda della frequenza) viene assorbita nell'emisfero corrispondente al lato d'uso del telefono, soprattutto (50-60%) a livello del lobo temporale. I livelli più elevati di SAR relativo medio si riscontrano nel lobo temporale (6-15% del SAR spaziale di picco, a seconda della frequenza, nelle regioni più esposte dell'encefalo) e nel cervelletto (2-10%) e diminuisce rapidamente all'aumentare della distanza dalla superficie cranica, in particolare alle frequenze più alte. Almeno entro il range dei modelli di telefono testati, le caratteristiche strutturali del telefono non sembrano influenzare la distribuzione del SAR a livello encefalico né si osservano differenze tra modelli vecchi e nuovi o tra modelli con diversi tipi e posizioni dell'antenna. E' chiaro dunque che, in linea di principio, le analisi del rischio per sede del tumore sono rilevanti per l'interpretazione dei risultati degli studi sui tumori cerebrali in relazione all'uso di telefoni cellulari.

Nelle analisi stratificate per sede anatomica del tumore (lobo temporale; lobi 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"¹⁷ 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.

Conclusioni - Nelle considerazioni conclusive gli autori:

- sottolineano che: "Questo è lo studio più ampio del rischio di tumori cerebrali in relazione all'uso del telefono cellulare realizzato fino ad oggi ed ha incluso un numero considerevole di soggetti che avevano utilizzato i telefoni cellulari per 10 o più anni".
- presentano la sintesi conclusiva dei risultati: "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".

¹⁶ Cardis E, Deltour I, Mann S, Moissonnier M, Taki M, Varsier N, Wake K, Wiart J. Distribution of RF energy emitted by mobile phones in anatomical structures of the brain. *Phys Med Bio* 2008 May 1;53(11):2771-2783.

¹⁷ Sono state realizzate analisi separate del rischio di tumori cerebrali tra soggetti che avevano dichiarato di utilizzare preferibilmente il cellulare dallo stesso lato dove si era sviluppato il tumore (utilizzatori "ipsilaterali") oppure dal lato opposto (utilizzatori "controlaterali"), effettuando un confronto tra lato preferito per utilizzare il cellulare e sede di sviluppo della neoplasia. A ciascun controllo è stata assegnata la sede del tumore del rispettivo caso appaiato.

GUIDA ALLA LETTURA DEI RISULTATI

Nel sintetizzare i risultati, gli autori distinguono il quadro complessivo che emerge dalla lettura integrata di tutte le analisi effettuate, dal significato verosimilmente non causale attribuito a due osservazioni apparentemente contraddittorie.

Nell'interpretazione dei risultati hanno avuto un ruolo rilevante i numerosi studi collaterali realizzati parallelamente allo studio caso-controllo. Interphone infatti, a differenza di altri studi analoghi, ha pianificato una serie di indagini finalizzate a valutare se si fossero verificate nello studio distorsioni di diverso tipo, a stimarne l'entità e a prevederne l'impatto sui risultati.

Nell'insieme, lo studio non ha rilevato alcun incremento del rischio di tumori cerebrali legato all'uso dei telefoni mobili. Si tratta di un'osservazione robusta (date le dimensioni dello studio), replicabile (non c'è evidenza di eterogeneità tra i risultati dei singoli studi nazionali inclusi nell'analisi combinata) e coerente con l'assenza di evidenza sperimentale di cancerogenicità nei roditori o di genotossicità in sistemi cellulari in coltura per le radiofrequenze utilizzate nella telefonia mobile.

Per quanto riguarda le associazioni esposizione-malattia (di segno opposto) osservate nello studio, gli autori sono giunti alla conclusione che si tratti verosimilmente di artefatti metodologici sulla base di un'accurata disamina delle evidenze a favore o contrarie a questa interpretazione, qui di seguito sintetizzate.

1. Deficit di rischio tra gli utilizzatori

1.1. Evidenze relative all'ipotesi che si tratti di effetti spuri, dovuti a bias di partecipazione

Il problema della limitata adesione agli studi epidemiologici è di estrema attualità e le normative vigenti in materia di tutela della privacy impongono seri limiti alla possibilità dei ricercatori di contattare ripetutamente (a volte anche direttamente) le persone che si qualificano per l'inclusione nello studio. In questo quadro, non è stata una sorpresa constatare che i tassi di partecipazione ottenuti erano sull'insieme dello studio internazionale 64% tra i casi di glioma, 78% tra i casi di meningioma e solo 53% tra i controlli, seppur con ampie differenze da paese a paese (meningioma = 56-92%; glioma = 36-92%; controlli = 42-74%).

Casi e controlli non solo aderiscono agli studi in proporzioni diverse (maggiormente i casi, perché sono più direttamente motivati a partecipare a ricerche sulle cause delle malattie che li hanno colpiti), ma non partecipano per motivi diversi. Il decesso del paziente, la gravità delle sue condizioni ed il rifiuto del medico curante ad acconsentire che i ricercatori contattino i pazienti sono le ragioni principali della mancata partecipazione tra i casi (20% tra i casi di glioma e 4% tra i casi di meningioma contro 1% tra i controlli). Le persone che rifiutano di essere intervistate sono invece prevalenti tra i controlli (30%, contro 11% tra i casi di glioma e 11% tra i casi di meningioma). Anche le persone non rintracciabili all'indirizzo fornito dagli archivi di popolazione, prive di un recapito telefonico presente in elenco e che comunque non rispondono ad uno o più lettere d'invito sono diversamente distribuite (15% tra i controlli contro 5% tra i casi di glioma e 7% tra i casi di meningioma).

Avendo osservato tassi di partecipazione più elevati tra i casi rispetto ai controlli, esistevano i presupposti per un bias di partecipazione, che si sarebbe verificato se la prevalenza e/o l'intensità di esposizione al fattore di rischio d'interesse fossero risultate sistematicamente diverse tra partecipanti e non-partecipanti e di entità e/o segno variabile in funzione della malattia (cioè tra casi e controlli). In queste circostanze, le stime di rischio fotografano una situazione che non rappresenta più le proporzioni in cui malati e non malati si distribuiscono tra esposti e non esposti nella popolazione da cui si pensava di aver tratto un campione casuale, ma rappresentano una situazione fittizia o "distorta".

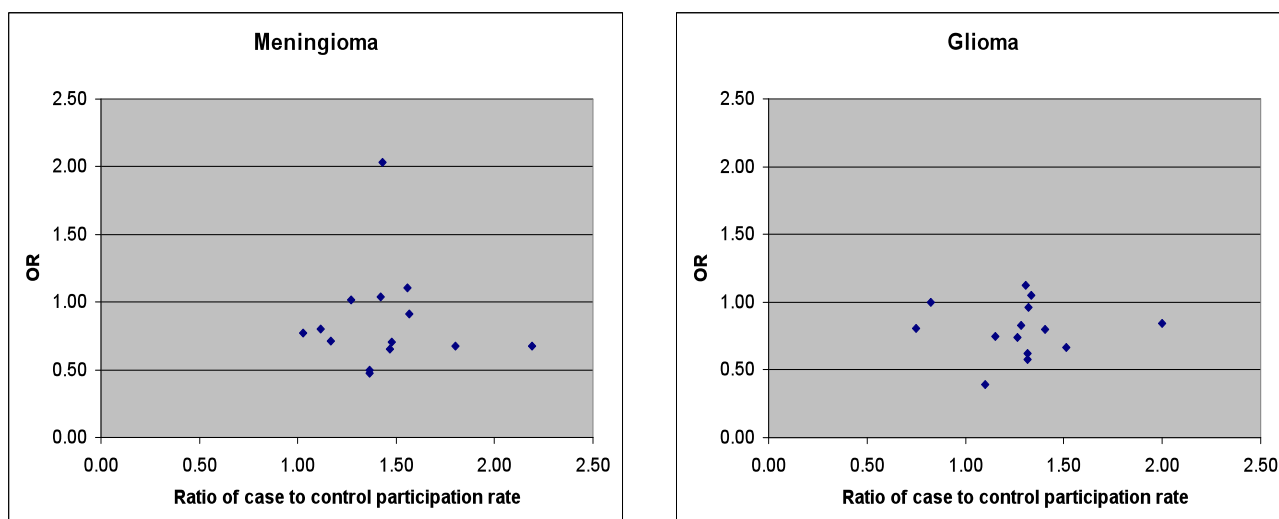
In uno studio collaterale di Interphone¹⁸, su un campione di casi e controlli che pur rifiutando l'intervista hanno accettato di rispondere a poche domande relative all'uso del telefono cellulare, abbiamo rilevato una maggiore disponibilità ad aderire all'indagine tra gli utilizzatori di telefoni cellulari rispetto ai non utilizzatori, sia tra i casi, sia tra i controlli. Data la differenza nei tassi di partecipazione tra casi e controlli, e assumendo di poter applicare i risultati ottenuti nella nostra survey sui non-rispondenti (purtroppo limitata alla categoria di

¹⁸ Vrijheid M, Richardson L, Armstrong BK, Auvinen A, Berg G, Carroll M, Chetrit A, Deltour I, Feychting M, Giles G, Hours M, Iavarone I, Lagorio S, Lönn S, McBride M, Parent ME, Sadetzki S, Salminen T, Sanchez M, Schlehofer B, Schuz J, Siemiatycki J, Tynes T, Woodward A, Yamaguchi N. Quantifying the impact of selection bias caused by non-participation in a case-control study of mobile phone use. *Ann Epidemiol* 2009; 19:33-42.

non-partecipanti rappresentata dai casi e controlli che avevano volontariamente rifiutato l'intervista) alle altre tipologie di non-partecipanti, abbiamo stimato che le nostre misure di effetto avrebbero comportato una sottostima della relazione vera tra esposizione e malattia, e che l'entità di questa sottostima sarebbe stata in media del 10%, non sufficiente pertanto a spiegare completamente i decrementi del 20% circa osservati per i rischi di glioma e meningioma tra gli utilizzatori regolari di telefoni mobili. L'entità della sottostima del rischio dovuta a fattori di *bias* relativi a scenari diversificati e distanti dalle osservazioni effettuate, variava tra 5 e 15%.

D'altra parte, c'è un'ampia variabilità tra i tassi di partecipazione sia dei casi che dei controlli tra i diversi studi Interphone locali. Se la riduzione del rischio di gliomi e meningiomi tra gli utilizzatori regolari di cellulare osservata nell'analisi del data-set internazionale fosse attribuibile in larga misura a *bias* di partecipazione, dovrebbe essere "trainata" dai centri con lo scarto più elevato di partecipazione tra casi e controlli. Abbiamo esaminato questa possibilità, ma non abbiamo rilevato alcuna associazione tra il rapporto dei tassi di partecipazione dei casi e dei controlli in ciascun centro ed il corrispondente OR locale relativo al confronto tra utilizzatori e non utilizzatori (Figura 1).

Figura 1. Distribuzione degli OR per meningioma e glioma per rapporto dei tassi di partecipazione tra casi e controlli nei vari centri di ricerca



1.2. Evidenze relative all'ipotesi che si tratti di effetti reali ma a causalità inversa

E' stata considerata l'ipotesi di una causalità inversa (non è l'esposizione ad influenzare l'incidenza della malattia, ma il contrario). Nel caso specifico, i sintomi prodromici di un tumore cerebrale potrebbero dissuadere le persone dall'iniziare ad usare il cellulare o spingere i già utenti a ridurre frequenza e durata delle chiamate.

Diversi studi hanno evidenziato forti associazioni tra epilessia e rischio sia di gliomi, sia di meningiomi. Tuttavia, poiché è stato osservato che il rischio di tumori cerebrali tra i pazienti con precedenti episodi epilettici aumentava al diminuire dell'intervallo tra questi episodi e la diagnosi del tumore cerebrale e diminuiva all'aumentare della durata dell'epilessia, l'interpretazione prevalente è che l'epilessia sia un sintomo precoce del glioma o del meningioma più che una causa di questi tumori.

Il glioma è considerato un tumore a rapida crescita, diagnosticato a breve distanza dalla prima comparsa dei sintomi, mentre si ritiene che il meningioma sia un tumore a sviluppo più lento. Pertanto, qualora vi fosse un'associazione negativa tra uso del telefono cellulare e rischio di questi tumori ci si aspetterebbe di osservare un deficit del rischio di glioma più accentuato o limitato agli utilizzatori a breve termine e deficit del rischio di meningioma distribuiti in modo più omogeneo tra gli utilizzatori con diversi intervalli di tempo trascorso dall'inizio d'uso del telefono cellulare. In realtà si osserva un deficit particolarmente accentuato del rischio di glioma [OR 0.6; 95% CI 0.5-0.8] tra gli utilizzatori più recenti (1-1.9 anni), d'entità superiore al deficit di meningioma in questa stessa categoria di utilizzatori [OR 0.9; IC 95% 0.7-1.2], ma deficit del rischio di glioma sono presenti in tutte le altre classi di tempo trascorso dall'inizio d'uso e non differiscono per entità

dai decrementi del rischio di meningioma osservati tra gli utilizzatori in fasce corrispondenti di anzianità d'uso.

D'altra parte, le assunzioni relative alle differenze di estensione della fase preclinica di gliomi e meningiomi hanno un limitato riscontro obiettivo. Gli studi sull'incidenza di tumori in coorti di pazienti epilettici non hanno potuto effettuare analisi dettagliate dei rischi per specifiche categorie morfologiche di neoplasie intracraniche a causa del piccolo numero di tumori cerebrali osservati, mentre i risultati degli studi caso-controllo sui tumori cerebrali, con dimensioni sufficienti a confrontare la durata della fase prodromica tra gruppi istologici diversi di tumori cerebrali ma generalmente basati sulle storie cliniche riferite dai pazienti, sono difficili da interpretare a causa delle possibili distorsioni introdotte dall'elevata proporzione di interviste a parenti, specialmente per i pazienti con gliomi di grado elevato. Tuttavia, un grande studio caso-controllo svedese con circa 10.000 casi di tumore cerebrale, poco meno di 140.000 controlli di popolazione e accertamento di pregresse diagnosi di epilessia tramite record-linkage con l'archivio storico delle schede di dimissione ospedaliera¹⁹, ha evidenziato tra i pazienti epilettici un notevole incremento del rischio di glioma di basso grado (LGG) anche per intervalli tra prima diagnosi dell'epilessia e successiva diagnosi del glioma superiori a 10 anni ed incrementi progressivi del rischio al diminuire dell'intervallo tra le diagnosi delle due malattie. Eccessi dei rischi di glioma di grado elevato (HGG) e di meningioma tra i pazienti epilettici erano evidenti a partire da 8 anni prima della diagnosi dei tumori, ma il rischio di HGG aumentava sensibilmente al diminuire della distanza tra le diagnosi delle due malattie, mentre l'eccesso del rischio di meningioma tra i pazienti epilettici era meno elevato e indipendente dalla durata dell'intervallo temporale tra le diagnosi delle due malattie.

Sembra quindi che vi sia un'associazione molto forte tra epilessia e rischio di glioma e che la diagnosi di epilessia possa precedere quella del glioma anche di 10 anni, mentre l'associazione tra epilessia e successivo meningioma sarebbe più debole.

Un altro elemento a supporto del fatto che i decrementi di rischio osservati siano attribuibili, almeno in parte, ad un fenomeno di causalità inversa è data dall'omogeneità di risultati tra i diversi centri partecipanti ad Interphone. Infatti, la consistenza tra osservazioni effettuate in contesti diversi ("replicabilità") è un elemento a favore di un'interpretazione causale.

Interphone, da questo punto di vista, può essere considerato una replica pianificata di uno stesso studio in tanti diversi contesti geografici e sociali.

Per quanto riguarda lo studio sul glioma, non c'è evidenza di eterogeneità tra centri circa i rischi osservati tra gli utilizzatori regolari ($p = 0.86$); solo 3 centri su 14 rilevano OR maggiori di 1, ma si tratta di stime comprese tra 1.00 e 1.12 (Australia = 1.05, Francia = 1.00 e Nuova Zelanda = 1.12).

Nello studio sul meningioma c'è qualche indicazione di eterogeneità tra centri ($p=0.08$), ma anche in questo caso in 10 dei 14 centri si osservano OR minori di 1 e in 2 dei 4 paesi che fanno eccezione l'OR differisce di poco dal valore nullo (Italia = 1.02; Germania = 1.04; Danimarca = 1.10; Canada = 2.03) (Tabella 6 dell'Appendice 1 all'articolo).

1.3. Evidenze relative all'ipotesi che si tratti di effetti reali e causali

Un effetto protettivo dei telefoni cellulari nei confronti del tumore cerebrale non è stato ritenuto biologicamente plausibile.

2. Incrementi del rischio di glioma nella categoria più elevata di ore cumulative d'uso

2.1. Valori aberranti

La categoria più elevata di ore cumulative d'uso include durate giornaliere d'uso altamente implausibili, riferite più frequentemente da casi che non da controlli (es. >5 ore/giorno = 38 casi contro 22 controlli; >12 ore/giorno = 10 casi contro 0 controlli). Può sembrare strano che un risultato osservato su 210 casi di glioma e 154 controlli dipenda di fatto da poche decine di soggetti. Eppure questi casi anomali sono influenti: se si escludono dalle analisi i 38 casi e 22 controlli di glioma che riferiscono durate quotidiane d'uso superiori a 5 ore/giorno, gli OR osservati nella categoria si riducono per il glioma da 1.40 a 1.27 (IC 95% 0.92-1.74) e per il meningioma da 1.25 a 1.02 (IC 95% 0.70-1.48) (Tabella 6 dell'articolo).

¹⁹ Schwartzbaum J, Jonsson F, Ahlbom A, Presto-Martin S, Malmer B, Lönn S, Söderberg K, Feychting M. Prior hospitalization for epilepsy, diabetes, and stroke and subsequent glioma and meningioma risk. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2005; 14(3):643-650.

Quando, invece, si conservano i soggetti con durate d'uso implausibili ma si tronca il valore dichiarato del tempo d'uso quotidiano ad un massimo di 5 ore o anche di 1 ora al giorno, non si osservano sostanziali decrementi del rischio di glioma nella categoria estrema di ore cumulative d'uso (Tabella 6 dell'articolo). In effetti, in questo tipo di analisi di sensitività sono molto pochi i soggetti che dal decile superiore di ore cumulative d'uso retrocedono ad una categoria inferiore e non si alterano le proporzioni di casi e controlli nella categoria estrema d'intensità d'uso. Ciò avviene, probabilmente, perché c'è un'elevata correlazione tra tempo quotidiano d'uso e numero di chiamate dichiarati all'intervista.

D'altra parte, che 5 o 12 ore d'uso al giorno siano valori assolutamente implausibili è evidente di per sé. Ma anche durate d'uso giornaliere sulle 2-3 ore al giorno sono probabilmente larghe sovrastime della durata quotidiana d'uso. Nell'ambito di Interphone sono stati condotti due diversi studi di validazione dell'esposizione, nei quali le risposte soggettive al questionario venivano confrontate con i dati oggettivi di traffico registrati dagli operatori di rete. Una prima indagine è stata realizzata su un campione di volontari²⁰ ed una seconda su un campione di casi e controlli inclusi nello studio principale²¹. In nessuna delle due indagini abbiamo mai osservato tra i dati registrati dagli operatori un tempo d'uso superiore ai 70-80 minuti/giorno, mentre i valori massimi dei dati riferiti superavano in qualche caso i 600 minuti/giorno (cioè 10 ore al giorno).

2.2. Errori differenziali di misura dell'esposizione

In entrambe le indagini di validazione dell'esposizione citate precedentemente²⁹⁻³⁰ abbiamo osservato una lieve tendenza a sottostimare il numero delle chiamate (8%) e sovrastimarne decisamente la durata (42%). Una distorsione delle stime di associazione, però, può derivare solo da errori differenziali di misura, cioè da differenze sistematiche nella qualità del ricordo tra casi e controlli. Sull'insieme dei soggetti che hanno partecipato agli studi di validazione, non abbiamo trovato evidenze a supporto di errori differenziali di misura. Tuttavia, nel sottoinsieme di casi e controlli per i quali potevamo confrontare periodi d'uso più lunghi (4-5 anni precedenti all'intervista, per i quali erano disponibili i dati di traffico) abbiamo osservato che, mentre il grado di precisione dei dati auto-riferiti tra i controlli rimaneva stabile indipendentemente da quanto andassimo indietro nel tempo, i casi tendevano a sovrastimare in misura crescente sia il numero che la durata delle chiamate quanto più il periodo delle stesse si allontanava nel tempo. L'effetto atteso è una sovrastima dell'associazione esposizione-malattia che aumenta nelle categorie più elevate di tempo cumulativo d'uso. Ciò costituisce un elemento a sfavore di un'interpretazione causale dell'incremento del rischio di glioma osservato nella categoria di più alta durata cumulativa d'uso del cellulare.

L'effetto "ultimo decile", inoltre, non si osserva nelle analisi per numero cumulativo di chiamate. I nostri studi di validazione hanno dimostrato che il numero di chiamate viene ricordato in modo più accurato della loro durata. In effetti, il tempo cumulativo d'uso, benché sia concettualmente la variabile d'elezione per stimare l'intensità cumulativa dell'esposizione, è meno affidabile del numero di chiamate, in quanto richiede di ricordare due circostanze diverse (numero di chiamate e loro durata) le cui incertezze si combinano. Inoltre, il tempo cumulativo d'uso risulta dalla somma di contributi relativi a periodi in cui possono essere intervenute modifiche anche importanti del profilo d'uso.

2.3. Coerenza e consistenza

Contrariamente a quanto si osserva per la maggior parte dei cancerogeni accertati, l'incremento di rischio da noi osservato tra gli utilizzatori con il livello più elevato di ore cumulative d'uso non è accompagnato da un trend positivo tra intensità cumulativa di esposizione e malattia, né da un trend positivo tra durata dell'esposizione e incidenza della malattia.

Infine, il quadro delle stime puntuali di rischio per la categoria di massima durata d'uso tra utilizzatori di breve periodo (OR = 3.8) e utilizzatori di lungo e medio periodo (OR = 1.3 in entrambi i casi), non è quello che ci si aspetterebbe se si trattasse di una relazione causale (Tabella 3 dell'articolo).

²⁰ Vrijheid M, Cardis E, Armstrong BK, Auvinen A, Berg G, Blaasaas KG, Brown J, Carroll M, Chetrit A, Christensen HC, Deltour I, Feychting M, Giles GG, Hepworth SJ, Hours M, Iavarone I, Johansen C, Klæboe L, Kurtio P, Lagorio S, Lönn S, McKinney PA, Montestrucq M, Parslow RC, Richardson L, Sadetzki S, Salminen T, Schüz J, Tynes T, Woodward A. Validation of short-term recall of mobile phone use for the Interphone Study. *Occup Environ Med* 2006; 63(4):237-243.

²¹ Vrijheid M, Armstrong BK, Bédard D, Brown J, Deltour I, Iavarone I, Krewski D, Lagorio S, Moore S, Richardson L, Giles GG, McBride M, Parent M-H, Siemiatycki J, Cardis E. Recall bias in the assessment of exposure to mobile phones. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2009; 19:369-381 [first published on-line 21 May 2008]