

Enrico Oddone^{1,2}, Roberta Perneti³, Giorgia Malagò², Giuseppe Taino²

Cellulari, Radiofrequenze (RF) e salute: classificazione IARC e aggiornamenti epidemiologici

¹ Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina Sperimentale e Forense, Università degli Studi di Pavia, Pavia, Italia

² Unità Operativa Ospedaliera di Medicina del Lavoro (UOOML), ICS Maugeri IRCCS, Istituto di Pavia, Italia

³ Istituto per le Energie Rinnovabili, European Academy - EURAC, Viale Druso 1, Bolzano, Italia

RIASSUNTO. Nel 2013, la IARC classificava l'esposizione a radiofrequenze emesse da telefoni cellulari in Gruppo 2B (possibilmente cancerogeno per l'uomo). In seguito, molti studi scientifici sono stati pubblicati al fine di confermare e irrobustire oppure rigettare le conclusioni della IARC. Scopo del presente lavoro è stato quello di sintetizzare le principali evidenze scientifiche pubblicate sull'argomento fino al settembre 2019. L'analisi dei risultati pubblicati non ha consentito di tratteggiare dei chiari profili di rischio, né di poter confermare o escludere il nesso causale tra l'esposizione a radiofrequenze da telefoni cellulari e patologia nell'uomo. Nonostante la prevalenza di studi negativi, diversi limiti metodologici e temporali non consentono di escludere con certezza effetti dannosi per l'uomo, soprattutto in alcune categorie come i soggetti maggiormente esposti o i bambini e gli adolescenti. Sono quindi necessari ulteriori studi, ed un miglioramento metodologico, per rispondere pienamente alla domanda sulla pericolosità per la salute delle radiofrequenze emesse da telefoni cellulari.

Parole chiave: telefoni cellulari, cancro, campi elettro-magnetici, esposizioni professionali, esposizioni ambientali.

ABSTRACT. In 2013, IARC classified the radiofrequency emitted by mobile phones exposure as possibly carcinogenic to humans (Group 2B). After this classification, several studies were carried out to confirm and to robust or to reject IARC conclusions. Aim of this work was to draw a synthesis of principal scientific evidences published till September 2019. The analysis of published results could not indicate clear risk profiles, nor surely confirm or reject the hypothesis that exposures to radiofrequency from mobile phones can threat human health. Despite the prevalence of negative studies, some methodological and temporal limitations prevent to draw firm conclusions about the potential health risks for humans, especially for heavy exposed subjects or particular categories such as children or adolescents. Thus, further studies are needed, as well as some methodological improvements, to fully respond to the question about health threats of radiofrequency emitted by mobile phones.

Key words: mobile phones, cancer, electro-magnetic fields (EMF), occupational exposures, environmental exposures.

Introduzione

Il sospetto che l'esposizione a radiofrequenze possa determinare l'insorgenza di neoplasie nell'uomo è, ad oggi, piuttosto diffuso nella popolazione generale ed è stato oggetto di alcuni studi scientifici, la cui sintesi è stata inserita nel volume 102 (1) delle Monografie dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) dedicate ai cancerogeni.

La maggioranza degli esperti concludeva che esistessero solo limitate evidenze nell'uomo dell'effetto cancerogeno delle radiofrequenze, anche se erano state osservate associazioni positive tra l'esposizione al campo elettromagnetico (EMF) generato dai telefoni cellulari e il successivo sviluppo di gliomi e neurinomi dell'acustico. Gli studi condotti su animali da esperimento giungevano a conclusioni analoghe agli studi epidemiologici sull'uomo, determinando quindi una valutazione globale da parte della IARC del EMF emesso da telefoni cellulari nel range 30 kHz-300 GHz come "possibilmente cancerogeno per l'uomo", e includendo quindi questo tipo di esposizione in classe 2B (1), insieme a poco più di altre 300 sostanze o situazioni espositive di non certa classificazione.

Scopo di questo lavoro è quello di ricercare e analizzare criticamente la letteratura scientifica successiva alla pubblicazione della Monografia 102 IARC (2012-2019), in modo da contribuire alla valutazione della problematica scientifica per mezzo di una revisione narrativa.

Materiali e Metodi

La ricerca bibliografica è stata condotta attraverso il motore di ricerca PubMed (United States National Library of Medicine, National Institutes of Health) con l'introduzione di nel campo di ricerca "Title/Abstract" delle chiavi di ricerca "cancer" e "mobile phone" o "cell phone", in modo da poter considerare un ampio numero di lavori scientifici, da selezionare successivamente attraverso un attento esame della tematica e dei risultati presentati.

La finestra temporale della ricerca è stata limitata al periodo successivo rispetto agli studi scientifici inclusi nella Monografia 102 IARC, in particolare si è quindi considerato l'arco temporale compreso tra il 1° gennaio 2012

e il 30 settembre 2019. Non sono stati considerati studi non presentati in lingua inglese, italiana o francese.

Risultati

Utilizzando i criteri di ricerca indicati, sono risultati stati inizialmente selezionati 388 lavori scientifici. La lettura del titolo e dell'abstract ha ridotto il numero di studi pertinenti con lo scopo della ricerca a 83 (21.4%).

Le principali caratteristiche degli studi considerati sono riassunte il Tabella I.

Poco meno dei due terzi dei lavori (52, 61.9%) sono stati pubblicati tra il 2016 e il 2019, fatto che indica l'interesse attuale per questo tema di ricerca. In particolare, l'Europa e l'Asia (61 lavori pubblicati, 72.6%) sembrano essere fortemente interessate alla dimensione del fenomeno, alla valutazione dei rischi espositivi, sia occupazionali sia ambientali, e alla comprensione dei meccanismi biologici del danno. La prevalenza maggiore rispetto alla tipologia di studio è appannaggio dei lavori di revisione (23, 27.4%), sia rispetto agli effetti sulla salute umana, sia rispetto a specifiche tematiche riguardanti i danni cellulari o più in generale le alterazioni genetiche ed epigenetiche.

Tabella I. Distribuzione dei lavori scientifici reperiti (PubMed, 2012-2019) per anno di pubblicazione, area geografica, tipologia e argomento principale

	<i>Numero di studi</i>	<i>Percentuale sul totale</i>
Anno di pubblicazione		
2012	7	8.3
2013	10	11.9
2014	6	7.1
2015	9	10.7
2016	10	11.9
2017	11	13.1
2018	18	21.4
2019*	13	15.5
Area geografica		
Europa	38	45.2
Nord America	15	17.9
Sud America	1	1.2
Africa	2	2.4
Asia	23	27.4
Oceania	5	6.0
Tipologia		
Studio d'incidenza	7	8.3
Studio di prevalenza	1	1.2
Studio di sopravvivenza	2	2.4
Studio di mortalità	1	1.2
Studio di coorte	4	4.8
Studio caso-controllo	8	9.5
Meta-analisi	5	6.0
Review	23	27.4
Studio su animali	7	8.3
Studio su cellule	11	13.1
Studio Ambientale	5	6.0
Altro	10	11.9
Argomento principale		
Neoplasie	37	44.0
Alterazione genetiche/epigenetiche	13	15.5
Meccanismi del danno biologico	6	7.1
Misurazione dell'esposizione	8	9.5
Altro	20	23.8

* Fino al 30 settembre 2019

Una percentuale analoga riguarda, nel loro insieme, gli studi epidemiologici di popolazione (23, 27.4%), con un buon contributo degli studi meta-analitici (5, 6.0%). Gli studi condotti su animali (in prevalenza ratti) o su linee cellulari danno conto di circa un quinto del totale dei lavori scientifici valutati nel presente studio (18, 21.4%), mentre solo il 6.7% circa (5) degli studi ha avuto come oggetto misurazioni ambientali dell'esposizione.

L'argomento principale è risultato essere (37 studi scientifici, 44.0%), com'era atteso rispetto ai criteri di ricerca, lo studio delle neoplasie nell'uomo (sia benigne che maligne), con particolare riferimento ai tumori cerebrali o delle strutture nervose periferiche. Un'altra cospicua parte di letteratura scientifica è stata dedicata alla comunicazione dei risultati che riguardano le alterazioni cellulari, e più nello specifico le anomalie genetiche o epigenetiche (13, 15.5%), o i meccanismi del danno biologico derivanti dall'esposizione a radiofrequenze nel range della telefonia cellulare (6, 7.1%). Infine, circa il 10% degli studi presentava misurazioni dell'esposizione ambientale o dell'esposizione in relazione alla postura e all'utilizzo preferenziale di un arto per l'utilizzo dei dispositivi di telefonia mobile (8, 9.5%).

Più della metà degli studi non prevedevano una specifica valutazione dell'esposizione (44, 52.4%) trattandosi di lavori di revisione, commentary, survey, o studi che valutavano la variazione dell'incidenza in specifiche popolazioni, correlandola con il semplice aumento dell'uso dei dispositivi di telefonia mobile. I lavori scientifici che hanno invece valutato l'esposizione in maniera specifica, hanno basato la loro analisi o su misurazioni (ambientali o sperimentali) del campo elettromagnetico (19, 22.6%) o sulla ricostruzione del tempo (considerato come *proxy* dell'intensità di esposizione) di utilizzo dei dispositivi di telefonia mobile, generalmente valutata dall'utente stesso (18, 21.4%).

Una parte degli studi analizzati ha prodotto una valutazione, declinata rispetto al tema specifico affrontato, sulla sussistenza della correlazione tra esposizione a radiofrequenze generate dalla telefonia mobile e successivo danno alla salute umana. Questa valutazione è stata prevalentemente positiva, almeno parzialmente, anche se spesso con forza dell'associazione non particolarmente elevata.

Discussione

La Monografia IARC 102 (1) indicava nei gliomi e nel neurinoma dell'acustico le neoplasie possibilmente correlabili con l'esposizione a radiofrequenze da telefonia cellulare. Coerentemente con questa indicazione, gran parte della successiva letteratura scientifica ha scelto di meglio indagare il supposto rapporto causa effetto.

Gli studi che hanno esaminato le variazioni di incidenza di tumori cerebrali nel loro complesso in vaste popolazioni generali non hanno generalmente indicato aumenti significative del trend per queste neoplasie, aumento che ci si sarebbe potuti aspettare per le classi di età più giovani e maggiormente esposte al rischio in quanto maggiori utilizzatori della nuova tecnologia. Queste osser-

vazioni sono state compiute in Australia (2, 3), Svezia (4) ed in Nuova Zelanda (5), non senza destare qualche critica metodologica nel caso del lavoro di Chapman e colleghi (3), sia per l'inadeguato periodo di latenza considerato, sia per altre assunzioni in merito all'esposizione (6-7). Uno studio sull'incidenza nella popolazione inglese tra 1985 e il 2014 ha evidenziato un aumento significativo limitatamente ai tumori cerebrali del lobo temporale, la porzione anatomica più vicina alla fonte di esposizione (8), risultato riconfermato poi nel 2019, anche se la distribuzione per classe di età sembrerebbe ridimensionare l'impatto dell'uso del telefonino in questo trend in aumento (9). Quando oltre all'incidenza viene considerata la mortalità per tumori cerebrali, il risultato sembra essere allo stesso modo negativo (10). A queste considerazioni va però aggiunto il fatto che la latenza intercorsa tra il momento di massiccio incremento dell'uso dei dispositivi di telefonia mobile in ampi strati della popolazione e il punto nel tempo in cui è stata valutata l'incidenza potrebbe essere stato troppo breve. Un recente studio di Sato e colleghi infatti ha mostrato come aumenti significativi di incidenza, sulla base dell'utilizzo della tecnologia cellulare nella popolazione giapponese, sarebbero significativamente osservabili solo a partire dal 2020 (11).

Meno numerosi sono risultati gli studi che hanno analizzato la sopravvivenza, generalmente senza evidenziare differenze significative in gruppi con diversa intensità dell'uso dei telefonini (12), con la sola possibile eccezione per la peggiore sopravvivenza nei casi più esposti affetti da astrocitoma di IV grado (glioblastoma multiforme) (13). Analisi condotte sulla prevalenza di possessori di telefoni cellulari tra i giovani malati di tumore cerebrale hanno dato esiti ugualmente negativi (14).

Gli studi caso-controllo hanno evidenziato aumenti di rischio per tumori cerebrali tra gli esposti sia in Svezia (15-16), sia nella ri-analisi dello studio INTERPHONE (17), evidenziando anche, in assenza di effetto negli utilizzatori regolari, una relazione positiva con l'uso intenso di apparecchi cellulari (18). Queste osservazioni non sono state però univocamente confermate (19). Dati sostanzialmente positivi vengono anche presentati in relazione all'analisi spaziale della collocazione anatomica intracranica del glioma correlata alla distanza dalla sede di esposizione, indipendentemente dall'intensità d'uso (20). Al contrario non si evidenzia, in studi condotti con lo stesso disegno, associazione positiva tra esposizione ad apparecchi di telefonia mobile e cancro della tiroide (con la possibile eccezione del microcitoma tiroideo) (21) o neurinoma dell'acustico (22). A questo si aggiunge l'osservazione di danno genetico, misurato nei leucociti di residenti nelle vicinanze di una antenna per telefonia mobile (23), che potrebbe contribuire a delineare un meccanismo di danno della radiofrequenza. Gli studi di coorte condotti finora sembrano indicare assenza di rischio (24), salvo piccoli aumenti per i tumori cutanei (25), senza peraltro evidenti alterazioni del DNA in indagini condotte su cellule esfoliate della mucosa orale (26). Eventuali aggiornamenti, o ulteriori risultati da studi di coorte da poco avviati (27) potranno confermare o meno questi risultati. Inoltre, recenti lavori di meta-analisi indicano aumenti di rischio

statisticamente significativi per i tumori cerebrali negli utilizzatori per tempi maggiori (28-30), pur in assenza di evidenziabile danno genetico rilevabile allo studio meta-analitico (31), ed in contrasto con analoghi studi precedenti (32, 33).

Una considerazione a parte meritano i lavori di revisione, assai rappresentati in letteratura. Una buona parte di questi riassume il dato scientifico senza concludere sulla plausibilità dell'associazione tra esposizione a apparecchi cellulari e patologie cutanee (34), salute riproduttiva (35), differenti danni alla salute (36-40) o meccanismi di azione patologica e patofisiologica (41-43). Alcuni autori sottolineano comunque come sia importante distinguere la metodologia di indagine rispetto a quella utilizzata per le radiazioni ionizzanti (44) e, nell'incertezza dell'attuale dato di letteratura, di mantenere l'esposizione al livello più basso possibile tenendo conto dei fattori economici e sociali (principio ALARA, As Low As Reasonably Achievable) (45). La maggior parte dei lavori di revisione della letteratura i cui autori esprimono invece un giudizio sulla relazione esistente tra esposizione a radiofrequenze da cellulari e rischi per la salute, riportano valutazioni positive. In particolare, sui tumori del cervello e sul neurinoma dell'acustico (46, 47), sulla salute riproduttiva (48, 49) e sul tumore della mammella (50), anche se in questo ultimo caso il meccanismo causale sarebbe legato all'emissione di luce blu da parte dei dispositivi mobili più che ad un effetto delle radiofrequenze. Inoltre, i meccanismi del possibile danno all'organismo includono la produzione di specie chimiche all'ossigeno molto reattive, alterazione dell'espressione genica e danno del DNA, sia con processi genetici che epigenetici (51), e una certa riduzione dell'efficienza del sistema immunitario, soprattutto per esposizioni prolungate (52). Sembra esistere anche un andamento non lineare della relazione dose-risposta nell'associazione tra esposizione a radiofrequenze e successivo sviluppo di patologie neoplastiche maligne (53). Accanto alle valutazioni positive sull'esistenza della relazione esposizione-danno per la salute umana vi sono due lavori di revisione che si esprimono negativamente, uno nello specifico rispetto alle neoplasie cerebrali, pur sottolineando i limiti degli studi fino ad ora prodotti e raccomandando la dovuta cautela nell'esposizione (54), ed un secondo che aggiunge una valutazione negativa sulla possibile azione neoplastica sulle ghiandole salivari, salvo sottolineare l'esistenza di zone di incertezza per quanto riguarda le lunghe latenze (> 15 anni), i sottotipi rari dei tumori cerebrali e le esposizioni nei bambini (55).

Gli studi condotti su animali da esperimento sembrano mostrare in netta prevalenza la presenza di un danno in relazione all'esposizione a radiofrequenze simili a quelle della telefonia cellulare. In particolare, è stato suggerito un possibile induzione dello schwannoma maligno cardiaco nel ratto (56-58), di gliomi maligni e feocromocitomi (58) (seppure questi ultimi due con minore evidenza), mentre alterazioni della produzione fisiologica sono state evidenziate a carico degli elementi figurati del sangue sempre nel ratto (59), analogamente a danni genotossici nei fibroblasti embrionali murini, in cui l'effetto delle radiofrequenze sembra simile a quello di un tossico a basse dosi (60). An-

cora nel ratto, è stata osservata una riduzione della risposta immunitaria e dell'apoptosi in linee cellulari di glioblastoma, seppure con un impatto probabilmente trascurabile sulla sopravvivenza (61). Infine, l'induzione di danno epigenetico è stato dimostrato su cellule di colon di ratti esposti a radiofrequenze emesse da apparecchi GSM (62).

Non sono stati osservati effetti di danno sulle cellule esfoliate della mucosa orale di soggetti con differenti livelli di esposizione a radiofrequenze da telefonia mobile (63, 64), come anche nel caso di cellule linfocitarie, considerando la rottura del doppio filamento di DNA (65), oppure provenienti da linee di glioblastomi (66), o tiroidee (67). Questi risultati contrastano con quelli positivi riportati in letteratura per quanto riguarda il pavimento buccale (68), le alterazioni di morfologia e proliferazione di fibroblasti (69), e la promozione dell'angiogenesi nelle linee cellulari di tumori della testa e del collo (70). Un certo effetto di instabilità genetica transitoria, di non grande ampiezza, è stato osservato anche su linee cellulari di glioblastoma umano, quando coltivate in assenza di siero (71). Infine, è stata osservata una promozione dell'apoptosi in linee cellulari di tumore mammario umano esposte a radiofrequenze, effetto contrastato dalla supplementazione di selenio (72).

La valutazione dell'esposizione si è dimostrata essere un punto particolarmente delicato. Generalmente infatti gli studi valutati per questo lavoro stimavano l'intensità dell'esposizione dei soggetti in base al tempo passato al telefono cellulare, sovente ricostruita a partire dalle dichiarazioni dei soggetti stessi. Questo modo di procedere, sebbene spesso fosse l'unica modalità possibile di valutazione dell'esposizione, si espone ad errori e distorsioni, determinando in molti casi una misclassificazione dell'esposizione stessa. Alcuni esempi sono contenuti nel lavoro di revisione di Miller e colleghi (73) (in particolare, tabella 2), in cui si mostra come, quando la classificazione dell'esposizione in termini di tempo passato dall'inizio dell'utilizzo del telefono cellulare è fornita direttamente dall'operatore di telefonia, il rischio di ammalare di glioma cresca al crescere dell'esposizione, con una importante significatività per il trend di aumento tra classi di esposizione incrementale. Al contrario invece, quando la ricostruzione dell'esposizione è condotta unicamente sul ricordo dei soggetti coinvolti nello studio, nessun trend risulta statisticamente significativo. La classificazione dell'esposizione è quindi un punto-chiave nel processo di valutazione dei rischi sanitari, anche in considerazione che variabili come la posizione della testa rispetto alla fonte di emissione (74) e la stessa forma della testa (75) possono condizionare l'assorbimento specifico (*specific absorption, SA*). Sia gli ambienti di vita che di lavoro potrebbero essere esposti a quantità considerevoli di radiazione da radiofrequenze, soprattutto in vicinanza a dispositivi radio-base (76-77), oppure in caso di scarsa qualità del segnale (78), che dovrebbero essere opportunamente considerate. In questo processo di valutazione del rischio possono anche essere efficacemente utilizzate tecniche di modellazione statistica dell'esposizione, che forniscano una approssimazione sufficientemente precisa dell'esposizione misurata (79-81).

Infine, può essere considerata una particolare applicazione tecnologica che può generare radiofrequenze, attualmente poco approfondita ma potenzialmente rilevante per l'esposizione a cui possono essere soggetti gli individui, è data dai dispositivi domotici installati nei cosiddetti "smart buildings" (82), sempre più diffusi nel corso degli ultimi anni. In particolare, nella maggior parte degli edifici vengono installati, sempre più frequentemente, dispositivi wireless per il controllo in tempo reale e da remoto (i.e. attraverso i telefoni cellulari) di sistemi di climatizzazione, ventilazione ed illuminazione, accoppiati a sistemi di monitoraggio dei consumi e delle condizioni interne degli ambienti, ovvero sistemi che utilizzano l'internet delle cose (i.e. Internet of Things - IoT) (83).

Non sono disponibili studi pregressi che riportino misure sperimentali che mettano in relazione il funzionamento dei dispositivi presenti negli smart buildings con l'impatto sulla salute umana. Infatti, le evidenze scientifiche più rilevanti sono relative ai telefoni cellulari, che procurano un'esposizione più acuta agli individui in virtù della distanza ravvicinata a cui vengono utilizzati gli apparecchi. Tuttavia, in un'abitazione potrebbero trovarsi diversi dispositivi che controllano i sistemi impiantistici e le radiofrequenze generate potrebbero essere assorbite o riflesse dagli arredi e dalle superfici dell'ambiente, rendendo il problema molto complesso e rilevante (84, 85). Pertanto è importante annoverare i dispositivi degli smart buildings tra le possibili fonti di rischio.

Nell'ambito della progettazione dei nuovi edifici, esistono protocolli di valutazione che considerano, tra i vari fattori che determinano il livello di comfort degli ambienti interni, la presenza di dispositivi che emettono radiofrequenze, e introducono un elemento premiale per l'utilizzo di dispositivi connessi mediante cablaggi in alternativa ai sistemi wireless. Lo scopo è quello di favorire, attraverso il conseguimento di un punteggio di valutazione più elevato, l'utilizzo di sistemi potenzialmente meno nocivi per gli individui (86).

Conclusioni

L'eterogeneità dei disegni dello studio, l'ampia varietà di endpoint studiati e la contraddittorietà dei risultati in molti studi differenti non consente di rispondere pienamente alla domanda circa la pericolosità delle radiofrequenze emesse dai dispositivi di telefonia mobile, anche se alcuni limiti metodologici, soprattutto rispetto alla classificazione dell'esposizione, e temporali, questi ultimi connessi al possibile breve periodo di latenza considerato in molti studi, costringono ad attendere nuovi e più precisi studi che possano effettivamente valutare il problema sanitario, soprattutto per quanto riguarda le neoplasie cerebrali.

Gli studi che forniscono risultati positivi, soprattutto su categorie ad alta esposizione e/o particolarmente sensibili come i bambini e gli adolescenti, invitano però ad un approccio prudente, come rilevato da diversi autori (45, 54, 87), e ad una valutazione di ampio respiro sull'impatto delle nuove tecnologie, come ad esempio il 5G (88, 89) o

più in generale i sistemi Wi-Fi (90, 91), che ad oggi non hanno potuto essere sufficientemente studiate rispetto al loro impatto sulla salute umana.

Bibliografia

- 1) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Non-ionizing Radiation, part 2: Radiofrequency Electromagnetic Fields. Volume 102, Lyon, IARC, 2013.
- 2) Karipidis K, Elwood M, Benke G, Sanagou M, Tjong L, Croft RJ. Mobile phone use and incidence of brain tumour histological types, grading or anatomical location: a population-based ecological study. *BMJ Open*. 2018;8(12):e024489.
- 3) Chapman S, Azizi L, Luo Q, Sitas F. Has the incidence of brain cancer risen in Australia since the introduction of mobile phones 29 years ago? *Cancer Epidemiol*. 2016;42:199-205.
- 4) Nilsson J, Järås J, Henriksson R, Holgersson G, Bergström S, Estenberg J, Augustsson T, Bergqvist M. No Evidence for Increased Brain Tumour Incidence in the Swedish National Cancer Register Between Years 1980-2012. *Anticancer Res*. 2019;39(2):791-796.
- 5) Kim SJ, Ioannides SJ, Elwood JM. Trends in incidence of primary brain cancer in New Zealand, 1995 to 2010. *Aust N Z J Public Health*. 2015;39(2):148-52.
- 6) Lloyd Morgan L, Miller AB, Davis DL. Has the incidence of brain cancer risen in Australia since the introduction of mobile phones 29 years ago? *Cancer Epidemiol*. 2016;44:112-113.
- 7) Bandara P. Mobile phone use and the brain cancer incidence rate in Australia. *Cancer Epidemiol*. 2016;44:110-111.
- 8) de Vocht F. Inferring the 1985-2014 impact of mobile phone use on selected brain cancer subtypes using Bayesian structural time series and synthetic controls. *Environ Int*. 2016;97:100-107.
- 9) de Vocht F. Analyses of temporal and spatial patterns of glioblastoma multiforme and other brain cancer subtypes in relation to mobile phones using synthetic counterfactuals. *Environ Res*. 2019;168:329-335.
- 10) Hsu MH, Syed-Abdul S, Scholl J, Jian WS, Lee P, Iqbal U, Li YC. The incidence rate and mortality of malignant brain tumors after 10 years of intensive cell phone use in Taiwan. *Eur J Cancer Prev*. 2013;22(6):596-8.
- 11) Sato Y, Kojimihara N, Yamaguchi N. Simulation of the incidence of malignant brain tumors in birth cohorts that started using mobile phones when they first became popular in Japan. *Bioelectromagnetics*. 2019;40(3):143-149.
- 12) Olsson A, Bouaoun L, Auvinen A, Feychting M, Johansen C, Mathiesen T, Melin B, Lahkola A, Larjavaara S, Villegier AS, Byrnes G, Deltour I, Schüz J. Survival of glioma patients in relation to mobile phone use in Denmark, Finland and Sweden. *J Neurooncol*. 2019;141(1):139-149.
- 13) Carlberg M, Hardell L. Decreased survival of glioma patients with astrocytoma grade IV (glioblastoma multiforme) associated with long-term use of mobile and cordless phones. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(10):10790-805.
- 14) Sato Y, Kojimihara N, Yamaguchi N. Analysis of mobile phone use among young patients with brain tumors in Japan. *Bioelectromagnetics*. 2017;38(5):349-355.
- 15) Hardell L, Carlberg M. Mobile phone and cordless phone use and the risk for glioma - Analysis of pooled case-control studies in Sweden, 1997-2003 and 2007-2009. *Pathophysiology*. 2015; 22(1):1-13.
- 16) Hardell L, Carlberg M, Söderqvist F, Mild KH. Case-control study of the association between malignant brain tumours diagnosed between 2007 and 2009 and mobile and cordless phone use. *Int J Oncol*. 2013;43(6):1833-45.
- 17) Momoli F, Siemiatycki J, McBride ML, Parent MÉ, Richardson L, Bedard D, Platt R, Vrijheid M, Cardis E, Krewski D. Probabilistic Multiple-Bias Modeling Applied to the Canadian Data from the Interphone Study of Mobile Phone Use and Risk of Glioma, Meningioma, Acoustic Neuroma, and Parotid Gland Tumors. *Am J Epidemiol*. 2017;186(7):885-893.

- 18) Coureau G, Bouvier G, Lebailly P, Fabbro-Peray P, Gruber A, Leffondre K, Guillemao JS, Loiseau H, Mathoulin-Pélissier S, Salamon R, Baldi I. Mobile phone use and brain tumours in the CERENAT case-control study. *Occup Environ Med*. 2014;71(7):514-22.
- 19) Yoon S, Choi JW, Lee E, An H, Choi HD, Kim N. Mobile phone use and risk of glioma: a case-control study in Korea for 2002-2007. *Environ Health Toxicol*. 2015 Dec 21;30:e2015015.
- 20) Grell K, Frederiksen K, Schüz J, Cardis E, Armstrong B, Siemiatycki J, Krewski DR, McBride ML, Johansen C, Auvinen A, Hours M, Blettner M, Sadetzki S, Lagorio S, Yamaguchi N, Woodward A, Tynes T, Feychting M, Fleming SJ, Swerdlow AJ, Andersen PK. The Intracranial Distribution of Gliomas in Relation to Exposure From Mobile Phones: Analyses From the INTERPHONE Study. *Am J Epidemiol*. 2016;184(11):818-828.
- 21) Luo J, Deziel NC, Huang H, Chen Y, Ni X, Ma S, Udelsman R, Zhang Y. Cell phone use and risk of thyroid cancer: a population-based case-control study in Connecticut. *Ann Epidemiol*. 2019;29:39-45.
- 22) Pettersson D, Mathiesen T, Prochazka M, Bergenheim T, Florentzon R, Harder H, Nyberg G, Siesjö P, Feychting M. Long-term mobile phone use and acoustic neuroma risk. *Epidemiology*. 2014;25(2):233-41.
- 23) Gandhi G, Kaur G, Nisar U. A cross-sectional case control study on genetic damage in individuals residing in the vicinity of a mobile phone base station. *Electromagn Biol Med*. 2015;34(4):344-54.
- 24) Benson VS, Pirie K, Schüz J, Reeves GK, Beral V, Green J; Million Women Study Collaborators. Mobile phone use and risk of brain neoplasms and other cancers: prospective study. *Int J Epidemiol*. 2013;42(3):792-802.
- 25) Poulsen AH, Friis S, Johansen C, Jensen A, Frei P, Kjaer SK, Dalton SO, Schüz J. Mobile phone use and the risk of skin cancer: a nationwide cohort study in Denmark. *Am J Epidemiol*. 2013;178(2):190-7.
- 26) Ros-Llor I, Sanchez-Siles M, Camacho-Alonso F, Lopez-Jornet P. Effect of mobile phones on micronucleus frequency in human exfoliated oral mucosal cells. *Oral Dis*. 2012;18(8):786-92.
- 27) Reedijk M, Lenters V, Slottje P, Pijpe A, Peeters PH, Korevaar JC, Bueno-de-Mesquita B, Verschuren WMM, Verheij RA, Pieterse I, van Leeuwen FE, Rookus MA, Kromhout H, Vermeulen RCH. Cohort profile: LIFEWORK, a prospective cohort study on occupational and environmental risk factors and health in the Netherlands. *BMJ Open*. 2018;8(2):e018504.
- 28) Bortkiewicz A, Gadzicka E, Szymczak W. Mobile phone use and risk for intracranial tumors and salivary gland tumors - A meta-analysis. *Int J Occup Med Environ Health*. 2017;30(1):27-43.
- 29) Prasad M, Kathuria P, Nair P, Kumar A, Prasad K. Mobile phone use and risk of brain tumours: a systematic review of association between study quality, source of funding, and research outcomes. *Neurol Sci*. 2017;38(5):797-810.
- 30) Wang P, Hou C, Li Y, Zhou D. Wireless Phone Use and Risk of Adult Glioma: Evidence from a Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2018;115:e629-e636.
- 31) Vijayalaxmi, Prihoda TJ. Genetic damage in human cells exposed to non-ionizing radiofrequency fields: a meta-analysis of the data from 88 publications (1990-2011). *Mutat Res*. 2012;749(1-2):1-16.
- 32) Repacholi MH, Lerchl A, Rössli M, Sienkiewicz Z, Auvinen A, Breckenkamp J, d'Inzeo G, Elliott P, Frei P, Heinrich S, Lagroye I, Lahkola A, McCormick DL, Thomas S, Vecchia P. Systematic review of wireless phone use and brain cancer and other head tumors. *Bioelectromagnetics*. 2012;33(3):187-206.
- 33) Lagorio S, Rössli M. Mobile phone use and risk of intracranial tumors: a consistency analysis. *Bioelectromagnetics*. 2014 Feb;35(2):79-90.
- 34) Keykhosravi A, Neamatshahi M, Mahmoodi R, Navipour E. Radiation Effects of Mobile Phones and Tablets on the Skin: A Systematic Review. *Adv Med*. 2018;2018:9242718.
- 35) Singh R, Nath R, Mathur AK, Sharma RS. Effect of radiofrequency radiation on reproductive health. *Indian J Med Res*. 2018;148(Suppl):S92-S99.
- 36) Magiera A, Solecka J. Mobile telephony and its effects on human health. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2019;70(3):225-234.
- 37) Markov M, Grigoriev YG. Wi-Fi technology: an uncontrolled global experiment on the health of mankind. *Electromagn Biol Med*. 2013 Jun;32(2):200-8.
- 38) Ayanda OS, Baba AA, Ayanda OT. Use of mobile phones and cancer risk. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(1):403-6.
- 39) Kim KH, Kabir E, Jahan SA. The use of cell phone and insight into its potential human health impacts. *Environ Monit Assess*. 2016;188(4):221.
- 40) Meena JK, Verma A, Kohli C, Ingle GK. Mobile phone use and possible cancer risk: Current perspectives in India. *Indian J Occup Environ Med*. 2016;20(1):5-9.
- 41) Loughran SP, Al Hossain MS, Bentvelzen A, Elwood M, Finnie J, Horvat J, Iskra S, Ivanova EP, Manavis J, Mudiyansele CK, et al. Bioelectromagnetics Research within an Australian Context: The Australian Centre for Electromagnetic Bioeffects Research (ACEBR). *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(10). pii: E967.
- 42) Sri KN. Mobile Phone Radiation: Physiological and Pathophysiological Considerations. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2015;59(2):125-35.
- 43) Bhargav H, Srinivasan TM, Varambally S, Gangadhar BN, Koka P. Effect of Mobile Phone-Induced Electromagnetic Field on Brain Hemodynamics and Human Stem Cell Functioning: Possible Mechanistic Link to Cancer Risk and Early Diagnostic Value of Electrophotonic Imaging. *J Stem Cells*. 2015;10(4):287-94.
- 44) Havas M. When theory and observation collide: Can non-ionizing radiation cause cancer? *Environ Pollut*. 2017;221:501-505.
- 45) Morgan LL, Miller AB, Sasco A, Davis DL. Mobile phone radiation causes brain tumors and should be classified as a probable human carcinogen (2A) (review). *Int J Oncol*. 2015;46(5):1865-71.
- 46) Hardell L, Carlberg M. Using the Hill viewpoints from 1965 for evaluating strengths of evidence of the risk for brain tumors associated with use of mobile and cordless phones. *Rev Environ Health*. 2013;28(2-3):97-106.
- 47) Miller AB, Morgan LL, Udasin I, Davis DL. Cancer epidemiology update, following the 2011 IARC evaluation of radiofrequency electromagnetic fields (Monograph 102). *Environ Res*. 2018;167:673-683.
- 48) Miller AB, Sears ME, Morgan LL, Davis DL, Hardell L, Oremus M, Soskolne CL. Risks to Health and Well-Being From Radio-Frequency Radiation Emitted by Cell Phones and Other Wireless Devices. *Front Public Health*. 2019;7:223.
- 49) Kesari KK, Kumar S, Nirala J, Siddiqui MH, Behari J. Biophysical evaluation of radiofrequency electromagnetic field effects on male reproductive pattern. *Cell Biochem Biophys*. 2013;65(2):85-96.
- 50) Mortazavi SAR, Mortazavi SMJ. Women with hereditary breast cancer predispositions should avoid using their smartphones, tablets, and laptops at night. *Iran J Basic Med Sci*. 2018;21(2):112-115.
- 51) Belpomme D, Hardell L, Belyaev I, Burgio E, Carpenter DO. Thermal and non-thermal health effects of low intensity non-ionizing radiation: An international perspective. *Environ Pollut*. 2018;242(Pt A):643-658.
- 52) Szmigielski S. Reaction of the immune system to low-level RF/MW exposures. *Sci Total Environ*. 2013;454-455:393-400.
- 53) Mortazavi SMJ, Mortazavi SAR, Haghani M. Evaluation of the validity of a nonlinear J-shaped dose-response relationship in cancers induced by exposure to radiofrequency electromagnetic fields. *J Biomed Phys Eng*. 2019;9(4):487-494.
- 54) Szmigielski S. Cancer risks related to low-level RF/MW exposures, including cell phones. *Electromagn Biol Med*. 2013;32(3):273-80.
- 55) Rössli M, Lagorio S, Schoemaker MJ, Schüz J, Feychting M. Brain and Salivary Gland Tumors and Mobile Phone Use: Evaluating the Evidence from Various Epidemiological Study Designs. *Annu Rev Public Health*. 2019;40:221-238.
- 56) Soffritti M, Giuliani L. The carcinogenic potential of non-ionizing radiations: The cases of S-50 Hz MF and 1.8 GHz GSM radiofrequency radiation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019;125 Suppl 3:58-69.
- 57) Falcioni L, Bua L, Tibaldi E, Lauriola M, De Angelis L, Gnudi F, Mandrioli D, Manservigi M, Manservigi F, Manzoli I, Menghetti I, Montella R, Panzacchi S, Sgargi D, Strollo V, Vornoli A, Belpoggi F. Report of final results regarding brain and heart tumors in Sprague-Dawley rats exposed from prenatal life until natural death to mobile phone radiofrequency field representative of a 1.8 GHz GSM base station environmental emission. *Environ Res*. 2018;165:496-503.

- 58) National Toxicology Program (NTP). Toxicology and carcinogenesis studies in B6C3F1/N mice exposed to whole-body radiofrequency radiation at a frequency (900 MHz) and modulations (GSM and CDMA) used by cell-phones. NTP Technical Report 596. Research Triangle Park (NC), NTP, 2018.
- 59) Shojaeifard MB, Jarideh S, Owjifard M, Nematollahii S, Talei-Khozani T, Malekzadeh M. Electromagnetic Fields of Mobile Phone Jammer Exposure on Blood Factors in Rats. *J Biomed Phys Eng.* 2018;8(4):403-408.
- 60) Sun C, Wei X, Fei Y, Su L, Zhao X, Chen G, Xu Z. Mobile phone signal exposure triggers a hormesis-like effect in Atm+/+ and Atm-/mouse embryonic fibroblasts. *Sci Rep.* 2016;6:37423.
- 61) Ouadah NS, Lecomte A, Robidel F, Olsson A, Deltour I, Schüz J, Blazy K, Villégier AS. Possible effects of radiofrequency electromagnetic fields on in vivo C6 brain tumors in Wistar rats. *J Neurooncol.* 2018;140(3):539-546.
- 62) Mokarram P, Sheikhi M, Mortazavi SMJ, Saeb S, Shokrpour N. Effect of Exposure to 900 MHz GSM Mobile Phone Radiofrequency Radiation on Estrogen Receptor Methylation Status in Colon Cells of Male Sprague Dawley Rats. *J Biomed Phys Eng.* 2017;7(1):79-86.
- 63) de Oliveira FM, Carmona AM, Ladeira C. Is mobile phone radiation genotoxic? An analysis of micronucleus frequency in exfoliated buccal cells. *Mutat Res.* 2017;822:41-46.
- 64) Daroit NB, Visioli F, Magnusson AS, Vieira GR, Rados PV. Cell phone radiation effects on cytogenetic abnormalities of oral mucosal cells. *Braz Oral Res.* 2015;29:1-8.
- 65) Danese E, Lippi G, Buonocore R, Benati M, Bovo C, Bonaguri C, Salvagno GL, Brocco G, Roggenbuck D, Montagnana M. Mobile phone radiofrequency exposure has no effect on DNA double strand breaks (DSB) in human lymphocytes. *Ann Transl Med.* 2017;5(13):272.
- 66) Al-Serori H, Kundi M, Ferk F, Mišák M, Nersesyan A, Murbach M, Lah TT, Knasmüller S. Evaluation of the potential of mobile phone specific electromagnetic fields (UMTS) to produce micronuclei in human glioblastoma cell lines. *Toxicol In Vitro.* 2017;40:264-271.
- 67) Silva V, Hilly O, Strenov Y, Tzabari C, Hauptman Y, Feinmesser R. Effect of cell phone-like electromagnetic radiation on primary human thyroid cells. *Int J Radiat Biol.* 2016;92(2):107-115.
- 68) Banerjee S, Singh NN, Sreedhar G, Mukherjee S. Analysis of the Genotoxic Effects of Mobile Phone Radiation using Buccal Micronucleus Assay: A Comparative Evaluation. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(3):ZC82-5.
- 69) Yang L, Hao D, Wang M, Zeng Y, Wu S, Zeng Y. Cellular neoplastic transformation induced by 916 MHz microwave radiation. *Cell Mol Neurobiol.* 2012;32(6):1039-46.
- 70) Alahmad YM, Aljaber M, Saleh AI, Yalcin HC, Aboukassim T, Yasmeen A, Batist G, Moustafa AA. Effect of cell-phone radiofrequency on angiogenesis and cell invasion in human head and neck cancer cells. *Head Neck.* 2018;40(10):2166-2171.
- 71) Al-Serori H, Ferk F, Kundi M, Bileck A, Gerner C, Mišák M, Nersesyan A, Waldherr M, Murbach M, Lah TT, Herold-Mende C, Collins AR, Knasmüller S. Mobile phone specific electromagnetic fields induce transient DNA damage and nucleotide excision repair in serum-deprived human glioblastoma cells. *PLoS One.* 2018;13(4):e0193677.
- 72) Kahya MC, Nazıroğlu M, Çiğ B. Selenium reduces mobile phone (900 MHz)-induced oxidative stress, mitochondrial function, and apoptosis in breast cancer cells. *Biol Trace Elem Res.* 2014;160(2):285-93.
- 73) Ghanmi A, Varsier N, Hadjem A, Conil E, Picon O, Wiart J. Analysis of the influence of handset phone position on RF exposure of brain tissue. *Bioelectromagnetics.* 2014;35(8):568-79.
- 74) Adibzadeh F1, Bakker JF, Paulides MM, Verhaart RF, van Rhooen GC. Impact of head morphology on local brain specific absorption rate from exposure to mobile phone radiation. *Bioelectromagnetics.* 2015;36(1):66-76.
- 75) Hardell L, Carlberg M, Hedendahl LK. Radiofrequency radiation from nearby base stations gives high levels in an apartment in Stockholm, Sweden: A case report. *Oncol Lett.* 2018;15(5):7871-7883.
- 76) Carlberg M, Hedendahl L, Koppel T, Hardell L. High ambient radiofrequency radiation in Stockholm city, Sweden. *Oncol Lett.* 2019;17(2):1777-1783.
- 77) Koppel T, Ahonen M, Carlberg M, Hedendahl LK, Hardell L. Radiofrequency radiation from nearby mobile phone base stations-a case comparison of one low and one high exposure apartment. *Oncol Lett.* 2019;18(5):5383-5391.
- 78) Wall S, Wang ZM, Kendig T, Dobraca D, Lipsett M. Real-world cell phone radiofrequency electromagnetic field exposures. *Environ Res.* 2019;171:581-592.
- 79) Martens AL, Reedijk M, Smid T, Huss A, Timmermans D, Strak M, Swart W, Lenters V, Kromhout H, Verheij R, Slotte P, Vermeulen RCH. Modeled and perceived RF-EMF, noise and air pollution and symptoms in a population cohort. Is perception key in predicting symptoms? *Sci Total Environ.* 2018;639:75-83.
- 80) Martens AL, Slotte P, Meima MY, Beekhuizen J, Timmermans D, Kromhout H, Smid T, Vermeulen RCH. Residential exposure to RF-EMF from mobile phone base stations: Model predictions versus personal and home measurements. *Sci Total Environ.* 2016;550:987-993.
- 81) Martens AL, Bolte JF, Beekhuizen J, Kromhout H, Smid T, Vermeulen RC. Validity of at home model predictions as a proxy for personal exposure to radiofrequency electromagnetic fields from mobile phone base stations. *Environ Res.* 2015;142:221-6.
- 82) European Commission, Smart Building: Energy efficiency application. 2017 <https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/dem/monitor/content/smart-building-%0Benergy-efficiency-application>
- 83) Clegg FM, Sears M, Friesen M, Scarato T, Metzinger R, Russell CL, Stadtner A, Miller AB. Building science and radiofrequency Radiation: What makes smart and healthy buildings. *Building and Environment.* 2019;106324: in press.
- 84) Hardell L, Koppel T, Carlberg M, Ahonen M, Hedendahl L. Radiofrequency radiation at Stockholm Central Railway Station in Sweden and some medical aspects on public exposure to RF fields. *Int J Oncol.* 2016;49(4):1315-1324.
- 85) Hedendahl LK, Carlberg M, Koppel T, Hardell L. Measurements of Radiofrequency Radiation with a Body-Borne Exposimeter in Swedish Schools with Wi-Fi. *Front Public Health.* 2017;20(5):279.
- 86) Austrian Sustainable Building Council. The Total Quality Building Assessment Tool (TQB) Set of Criteria. 2016. <https://www.oegnb.net/zertifikat.htm?typ=hs>
- 87) Miligi L. Radiofrequency electromagnetic fields, mobile phones, and health effects: where are we now? *Epidemiol Prev.* 2019;43(5-6):374-379.
- 88) Simkó M, Mattsson MO. 5G Wireless Communication and Health Effects-A Pragmatic Review Based on Available Studies Regarding 6 to 100 GHz. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(18). pii: E3406
- 89) Di Ciaula A. Towards 5G communication systems: Are there health implications? *Int J Hyg Environ Health.* 2018;221(3):367-375.
- 90) Pall ML. Wi-Fi is an important threat to human health. *Environ Res.* 2018;164:405-416.
- 91) Foster KR, Moulder JE. Wi-Fi and health: review of current status of research. *Health Phys.* 2013;105(6):561-75.

Corrispondenza: Roberta Pernetti, Istituto per le Energie Rinnovabili, European Academy of Bolzano/Bozen, Viale Druso 1, Bolzano, Italy, Tel. +390471055645, roberta.pernetti@eurac.edu