Parlamento europeo

Impatto del 5G sulla salute

STUDIO

Comitato per il futuro della scienza e della tecnologia

EPRS | Servizio Ricerca del Parlamento europeo

Unità Prospettiva scientifica (STOA)

PE 690.012 – Giugno 2021

IT

Impatto del 5G sulla salute

Stato attuale delle conoscenze sui rischi cancerogeni e per la riproduzione/lo sviluppo correlati al 5G quali emersi da studi epidemiologici e studi sperimentali in vivo

L'imminente diffusione delle reti mobili 5G consentirà velocità di banda larga mobile significativamente più elevate e un utilizzo sempre più ampio dei dati mobili. Le innovazioni tecniche comprendono un diverso sistema di trasmissione (MIMO: utilizzo di antenne con ingressi multipli e uscite multiple), la trasmissione o ricezione del segnale direzionale (beamforming) e l'utilizzo di altre gamme di frequenza. Al contempo, è previsto un cambiamento nell'esposizione ai campi elettromagnetici (CEM) dell'uomo e dell'ambiente. Oltre a quelle utilizzate fino ad oggi, le bande pioniere del 5G individuate a livello dell'UE hanno frequenze di 700 MHz, 3,6 GHz (da 3,4 a 3,8 GHz) e 26 GHz (da 24,25 a 27,5 GHz). Le prime due frequenze (FR1) sono simili a quelle utilizzate per le tecnologie da 2G a 4G e sono state oggetto di studi sia epidemiologici che sperimentali per diversi *endpoint* (tra cui cancerogenicità ed effetti sulla riproduzione/lo sviluppo), mentre le frequenze di 26 GHz (FR2) e superiori non sono state adeguatamente studiate in relazione agli stessi *endpoint*.

L'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC) ha classificato i campi elettromagnetici a radiofrequenza (RF) come "possibilmente cancerogeni per l'uomo" (gruppo 2B) e ha recentemente raccomandato una rivalutazione "con priorità elevata" dell'esposizione alle radiofrequenze (IARC, 2019). Dal 2011 sono stati condotti numerosi studi, sia epidemiologici che sperimentali. La presente revisione si occupa delle attuali conoscenze relative ai rischi sia cancerogeni che per la riproduzione/lo sviluppo delle radiofrequenze utilizzate dal 5G. Mentre sulle RF a una gamma di frequenza più bassa (da 450 a 6 000 MHz), che comprende anche le frequenze utilizzate nelle reti cellulari a banda larga delle generazioni precedenti, sono stati condotti vari studi sperimentali in vivo ed epidemiologici, sono pochissimi (e inadeguati) gli studi effettuati sulle frequenze più elevate (da 24 a 100 GHz, onde centimetriche/millimetriche - MMW).

La revisione evidenzia: 1) in relazione alle frequenze più basse del 5G (700 e 3 600 MHz): a) prove limitate di cancerogenicità negli studi epidemiologici; b) prove sufficienti di cancerogenicità nei saggi biologici sperimentali; c) prove sufficienti di effetti avversi sulla riproduzione/lo sviluppo nell'uomo; d) prove sufficienti di effetti avversi sulla riproduzione/lo sviluppo negli animali da esperimento; 2) in relazione alle frequenze più elevate del 5G (24,25-27,5 GHz): la revisione sistematica non ha rilevato studi adeguati né nell'uomo né negli animali da esperimento.

Conclusioni: 1) cancro: FR1 (da 450 a 6 000 MHz): i campi elettromagnetici sono probabilmente cancerogeni per l'uomo, in particolare in relazione allo sviluppo di gliomi e neuromi acustici; FR2 (da 24 a 100 GHz): non sono stati condotti studi adeguati sulle frequenze più elevate; 2) effetti sulla riproduzione/lo sviluppo: FR1 (da 450 a 6 000 MHz): queste frequenze influenzano chiaramente la fertilità maschile e possibilmente anche la fertilità femminile. Possono avere possibili effetti avversi sullo sviluppo di embrioni, feti e neonati; FR2 (da 24 a 100 GHz): non sono stati condotti studi adeguati sugli effetti non termici delle frequenze più elevate.

AUTORE

Il presente studio è stato redatto dalla dott.ssa Fiorella Belpoggi, BSC, dottore di ricerca, membro dell'International Academy of Toxicologic Pathology (IATP), Istituto Ramazzini, Bologna (Italia), su richiesta del Comitato per il futuro della scienza e della tecnologia (STOA), e gestito dall'Unità Prospettiva scientifica all'interno della Direzione generale dei Servizi di ricerca parlamentare (EPRS) del Segretariato del Parlamento europeo.

La ricerca di *scoping review* è stata condotta dalla dott.ssa Daria Sgargi, dottore di ricerca, Master in Biostatistica, e dal dott. Andrea Vornoli, PhD in Ricerca sul Cancro, Istituto Ramazzini, Bologna.

Ringraziamenti

L'autrice ringrazia il dott. Daniele Mandrioli, MD, dottore di ricerca, Istituto Ramazzini, Bologna (Italia), che ha consigliato e rivisto la metodologia; il prof. Carlo Foresta, MD, e il prof. Andrea Garolla, MD, professori di endocrinologia e andrologia, Università di Padova (Italia), che hanno svolto un riesame critico dei risultati sugli effetti avversi per la riproduzione nell'uomo; il prof. Fausto Bersani, fisico, consulente, Rimini (Italia), che l'ha assistita nell'interpretazione di articoli riguardanti lo scenario d'esposizione.

AMMINISTRATORE RESPONSABILE

Gianluca Quaglio, Unità Prospettiva scientifica (STOA)
Per contattare l'editore, inviare un'e-mail all'indirizzo stoa@ep.europa.eu

VERSIONE LINGUISTICA

Originale: EN

Manoscritto ultimato nel luglio 2021.

CLAUSOLA DI ESCLUSIONE DELLA RESPONSABILITÀ E DIRITTO D'AUTORE

Il presente documento costituisce materiale informativo destinato ai deputati e al personale del Parlamento europeo ed è stato preparato per assisterli nelle loro attività parlamentari. Il contenuto del presente documento è di esclusiva responsabilità dell'autore e i pareri ivi espressi non riflettono necessariamente la posizione ufficiale del Parlamento europeo.

La riproduzione e la traduzione a fini non commerciali sono autorizzate, purché sia citata la fonte e il Parlamento europeo abbia ricevuto una nota di preavviso e una copia.

Bruxelles, © Unione europea, 2023.

PE 690.012
ISBN: 978-92-846-8030-6
doi: 10.2861/657478
QA-09-21-134-IT-N

http://www.europarl.europa.eu/stoa (sito web STOA)
http://www.eprs.ep.parl.union.eu (sito intranet)
http://www.europarl.europa.eu/thinktank (sito Internet)

Sintesi

1. Contesto

Negli ultimi decenni si è assistito a uno sviluppo senza precedenti di tecnologie note come tecnologie dell'informazione e della comunicazione (TIC), che includono la comunicazione wireless utilizzata per i telefoni cellulari e, ad esempio, il Wi-Fi che utilizza campi elettromagnetici (CEM) a radiofrequenza (RF).

La prima generazione di telefoni cellulari portatili risale alla fine degli anni '80. Successivamente, la seconda (2G), la terza (3G) e la quarta (4G, evoluzione a lungo termine = LTE) generazione hanno visto un drastico aumento dei loro tassi di penetrazione nella società, tanto che oggi in Europa si contano più dispositivi che abitanti. Inoltre, il Wi-Fi e altre forme di trasferimento dati wireless sono diventati onnipresenti e sono disponibili in tutto il mondo. Ciononostante, si manifestano nuove disuguaglianze in termini di accesso a Internet ad alta velocità (anche all'interno dei paesi ad alto reddito) e il controllo da parte di regimi autoritari mette in luce rischi per la democrazia e i valori europei.

L'introduzione della prossima generazione di RF, il 5G, è iniziata sulle reti mobili. Il 5G non è una tecnologia completamente nuova, ma un'evoluzione delle tecnologie da 1G a 4G già esistenti. Le reti 5G funzioneranno all'interno di diverse bande di frequenza e, nella prima fase, verranno proposte le frequenze più basse. Molte di queste frequenze sono state utilizzate o sono attualmente in uso per le precedenti generazioni di comunicazione mobile. Poi, nelle fasi successive dell'evoluzione della tecnologia 5G, sarà previsto l'uso anche di frequenze radio molto più elevate. Le nuove bande si collocano ben al di sopra della gamma di frequenza ultraelevata (UHF) e utilizzano lunghezze d'onda centimetriche (3-30 GHz) o millimetriche (MMW) a 30-300 GHz. Queste ultime bande sono state tradizionalmente utilizzate per collegamenti radar e in ponte radio a microonde e il loro impatto sulla salute umana è stato oggetto di pochissimi studi.

2. Metodologia

La presente revisione delle prove scientifiche attualmente disponibili si concentra sugli effetti cancerogeni e gli effetti sulla riproduzione/lo sviluppo derivanti dalle RF dei sistemi di telecomunicazione dei telefoni cellulari che utilizzano le reti da 2G a 5G, basandosi sia su studi sugli animali in vivo che su studi epidemiologici sull'uomo. Gli studi valutati sono stati suddivisi in due gruppi:

1) studi che valutano gli effetti sulla salute derivanti dalle RF alla gamma di frequenza più bassa (FR) (FR1: da 450 a 6 000 MHz), che include anche le frequenze utilizzate nelle attuali generazioni da 2G a 4G della rete cellulare a banda larga. Le prove attuali fornite dagli studi sulle generazioni da 2G a 4G sono al momento le migliori disponibili. Gli studi sono stati valutati utilizzando metodi narrativi;

2) studi che valutano gli effetti sulla salute derivanti dalle RF alla gamma di frequenza più elevata (FR2: da 24 a 100 GHz - MMW). Le frequenze più elevate sono nuove, il loro utilizzo è inedito per la comunicazione mobile, e sono specifiche della nuova tecnologia 5G, che presenta particolari caratteristiche fisiche e interazioni di natura biologica (minore penetrazione, maggiore energia, ecc.). Dette frequenze sono state considerate separatamente utilizzando un metodo di *scoping review*.

La revisione narrativa (FR1) sarà distinta dalla *scoping review* (FR2), ma i criteri di selezione e valutazione indicati per le *scoping review* sono stati adottati sia per le ricerche che per l'inclusione/esclusione degli studi sugli *endpoint* biologici relativi al cancro e alla riproduzione/lo sviluppo.

Infine, in fase di valutazione dei risultati degli studi epidemiologici e sperimentali e in relazione agli esiti per il cancro e la riproduzione/lo sviluppo, sono stati presi in considerazione i parametri indicati nel preambolo della monografia IARC (2019), adattati alle esigenze della presente relazione, e validi per entrambi gli *endpoint* (vale a dire cancro ed effetti sulla riproduzione/lo sviluppo):

Prova sufficiente: è stata stabilita un'associazione causale tra l'esposizione ai CRF e l'effetto avverso specifico. Si intende con ciò che è stata osservata un'associazione positiva negli elementi di prova sull'esposizione all'agente e l'effetto avverso specifico in studi in cui sono stati esclusi, con ragionevole certezza, casualità, distorsioni e fattori di confondimento.

Prova limitata: un'interpretazione causale dell'associazione positiva osservata negli elementi di prova sull'esposizione ai CRF e l'effetto avverso specifico è credibile, ma non è possibile escludere, con ragionevole certezza, casualità, distorsioni o fattori di confondimento.

Nessuna prova: non ci sono dati disponibili o prove che suggeriscano la mancanza di effetti avversi (da specificare).

La valutazione complessiva sia per il cancro che per gli effetti sulla riproduzione/lo sviluppo è stata ottenuta integrando le prove ottenute dagli studi sull'uomo e quelle ottenute dagli studi sugli animali come illustrato in appresso:

Prove nell'uomo	Prove negli animali da esperimento	Valutazione basata sulla forza delle prove
Sufficienti	Non necessarie	Evidente associazione tra l'esposizione e l'effetto avverso
Limitate	Sufficienti	Probabile associazione tra l'esposizione e l'effetto avverso
Limitate	Meno che sufficienti	Possibile associazione tra l'esposizione e l'effetto avverso
Inadeguate	Inadeguate o limitate	Non classificabile

3. Valutazione dell'esposizione

La questione della valutazione dell'esposizione a seguito dell'introduzione del 5G è complicata, soprattutto per quanto riguarda il monitoraggio dei continui cambiamenti di attività sia delle stazioni base che delle apparecchiature utente in relazione alla tecnologia MIMO (ingressi multipli e uscite multiple). Inoltre, l'approccio tecnico alla valutazione dell'esposizione nello scenario futuro, in riferimento alle emissioni simultanee 1G, 2G, 3G, 4G e 5G, è ancora in fase di formulazione ed è quindi incerto.

4. Effetti non termici

Gli effetti nocivi derivanti dall'interazione biologica non termica dei CRF con i tessuti umani e animali non sono stati inclusi nella definizione delle linee guida ICNIRP 2020 (ICNIRP 2020a), nonostante l'enorme quantità di pubblicazioni scientifiche disponibili che dimostrano la nocività o la potenziale nocività di tali effetti. Esistono infatti risposte biologiche non termiche e in determinate branche della medicina alcune frequenze sono utilizzate per scopi terapeutici. Ma, come ben noto, qualsiasi

farmaco, anche il più benefico, può comportare alcuni effetti avversi. È pertanto necessario considerare sia gli effetti termici che quelli non termici dei CRF nel quadro della valutazione dei rischi.

5. Stato dell'arte della ricerca sui CRF

L'introduzione di dispositivi di comunicazione wireless che operano nella regione delle RF dello spettro elettromagnetico (da 450 a 6 000 MHz, frequenze più basse) ha dato impulso a un numero considerevole di studi incentrati su questioni legate alla salute. Detti studi comprendono studi sull'uomo (epidemiologici), sugli animali (studi sperimentali sui roditori) e sui sistemi cellulari in vitro.

Le reti 5G determineranno un aumento del numero di dispositivi wireless, portando con sé l'esigenza di maggiori infrastrutture volte a consentire un volume di dati mobili più elevato per area geografica. Inoltre, sarà necessario aumentare la densità di rete, poiché le frequenze più elevate richieste per il 5G (da 24 a 100 GHz, MMW) utilizzano gamme più corte. Gli studi disponibili su queste frequenze sono pochi e di qualità contrastante.

Ciò dà adito a dubbi sul fatto che queste frequenze più elevate abbiano effetti sulla salute e sull'ambiente diversi da quelli associati alle frequenze più basse. In tutto il mondo sono state condotte valutazioni riguardo alla sicurezza delle RF a diversi livelli, con la pubblicazione di articoli scientifici e strategici.

Per quanto riguarda il cancro, l'analisi IARC 2011 della letteratura revisionata fino al 2011 (Baan, 2011), pubblicata nel 2013 e citata come IARC (2013), ha definito il CRF nella gamma di frequenze da 30 kHz a 300 GHz come "possibilmente cancerogeno" per l'uomo, sulla base di "prove limitate di cancerogenicità" nell'uomo e negli animali da esperimento. Gli studi disponibili nel 2011 hanno esaminato le RF nella gamma qui denominata FR1, cioè da 450 a 6 000 MHz. Le frequenze FR2 (da 24 a 100 GHz) rientrano invece nella gamma delle MMW.

L'analisi IARC 2011 ha condotto una valutazione dei CRF. Sebbene non fossero disponibili studi sul 5G, sono stati inclusi alcuni studi sull'esposizione professionale a microonde e a radar ad alta frequenza.

Le nuove frequenze MMW (FR2: da 24 a 100 GHz) si aggiungeranno alle frequenze più basse già in uso anche nell'ambito del 5G. Ne consegue che, mentre per il 5G nella gamma da 450 a 6 000 MHz (FR1) esistono numerosi studi, molti dei quali raccolti nella monografia IARC in relazione al cancro, per la banda a 26 GHz e altre frequenze MMW in generale la letteratura che analizza i possibili effetti avversi sulla salute risulta scarsa. Ciò è semplicemente dovuto al fatto che fino ad oggi queste frequenze non sono mai state utilizzate per la comunicazione di massa e quindi vi erano poche popolazioni esposte a queste frequenze che risultavano idonee a fini di studio; esistono altresì pochissimi studi adeguati relativi agli effetti non termici sugli animali da laboratorio.

6. Risultati della presente revisione

Utilizzando PubMed e la banca dati dell'EMF-Portal e applicando la metodologia di *scoping review* alla presente ricerca, è stato possibile reperire 950 articoli sulla cancerogenicità dei CRF nell'uomo e 911 articoli relativi a studi sperimentali sui roditori, per un totale di 1 861 studi. Per quanto riguarda gli studi sulla riproduzione/lo sviluppo, sono stati reperiti 2 834 articoli in materia di epidemiologia e 5 052 studi relativi a studi sperimentali sui roditori, per un totale di 7 886 studi. Dalla presente revisione della letteratura e dalle considerazioni di cui sopra, si è giunti alle conclusioni illustrate di seguito.

6.1 Cancro nell'uomo

FR1 (da 450 a 6 000 MHz): vi sono prove limitate di cancerogenicità in relazione alle radiazioni a RF nell'uomo. Aggiornando i risultati della valutazione complessiva del 2011 al 2020, sono state nuovamente osservate associazioni positive tra l'esposizione alle radiazioni a radiofrequenza dei

telefoni wireless e lo sviluppo del glioma (tumore del cervello) e del neuroma acustico, ma le prove nell'uomo sono ancora limitate.

FR2 (da 24 a 100 GHz): non sono stati condotti studi adeguati sugli effetti delle frequenze più elevate.

6.2 Cancro negli animali da esperimento

FR1 (da 450 a 6 000 MHz): vi sono prove sufficienti di cancerogenicità in relazione alle radiazioni a RF negli animali da esperimento. Nuovi studi a seguito della valutazione IARC del 2011 hanno evidenziato un'associazione positiva tra CRF e tumori al cervello e alle cellule di Schwann del sistema nervoso periferico, lo stesso tipo di tumori osservato anche negli studi epidemiologici.

FR2 (da 24 a 100 GHz): non sono stati condotti studi adeguati sulle frequenze più elevate.

6.3 Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo nell'uomo

FR1 (da 450 a 6 000 MHz): vi sono prove sufficienti di effetti avversi sulla fertilità maschile. Si riscontrano prove limitate di effetti avversi sulla fertilità femminile. Vi sono prove limitate di effetti sullo sviluppo della progenie di madri che hanno fatto un uso intensivo di telefoni cellulari durante la gravidanza.

FR2 (da 24 a 100 GHz): non sono stati condotti studi adeguati sulle frequenze più elevate.

6.4 Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo negli animali da esperimento

FR1 (da 450 a 6 000 MHz): vi sono prove sufficienti di effetti avversi sulla fertilità di ratti e topi maschi. Si riscontrano prove limitate di effetti avversi sulla fertilità dei topi femmine. Vi sono prove limitate di effetti avversi sullo sviluppo della progenie di ratti e topi esposti durante la vita embrionale.

FR2 (da 24 a 100 GHz): non sono stati condotti studi adeguati sugli effetti non termici in relazione alle frequenze più elevate.

7. Valutazione complessiva

7.1 Cancro

FR1 (da 450 a 6 000 MHz): queste frequenze FR1 sono probabilmente cancerogene per l'uomo.

FR2 (da 24 a 100 GHz): non sono stati condotti studi adeguati sulle frequenze più elevate.

7.2 Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo

FR1 (da 450 a 6 000 MHz): queste frequenze influenzano chiaramente la fertilità maschile, possono influenzare la fertilità femminile e possono avere effetti avversi sullo sviluppo di embrioni, feti e neonati.

FR2 (da 24 a 100 GHz): non sono stati condotti studi adeguati sugli effetti non termici delle frequenze più elevate.

8. Opzioni strategiche

8.1 Scelta di una nuova tecnologia di telefonia mobile che consenta di ridurre le esposizioni ai CRF

Le sorgenti di emissioni RF che sembrano rappresentare attualmente la minaccia maggiore sono i telefoni cellulari. Sebbene gli impianti di trasmissione (stazioni radio base) siano percepiti da alcune persone come le fonti di rischio più elevato, in realtà il maggior carico di esposizione nell'uomo deriva generalmente dai propri telefoni cellulari e studi epidemiologici hanno osservato un aumento

statisticamente significativo dei tumori cerebrali e dei tumori delle cellule di Schwann dei nervi periferici soprattutto tra gli utenti che fanno un uso intensivo di telefoni cellulari.

Di conseguenza, è necessario intervenire affinché vengano prodotti dispositivi telefonici più sicuri, con minori emissioni di energia e, se possibile, che funzionino solo a una certa distanza dal corpo. Gli auricolari provvisti di cavo risolvono gran parte del problema, tuttavia sono scomodi e quindi scoraggiano gli utenti; non sempre invece è possibile utilizzare la modalità vivavoce. L'opzione di ridurre il più possibile l'esposizione ai CRF associata ai telefoni rimane tuttora valida a prescindere dalla frequenza utilizzata, da 1G a 5G. Paesi come gli Stati Uniti e il Canada, che hanno imposto limiti SAR per i telefoni cellulari più severi rispetto all'Europa, sono comunque in grado di realizzare comunicazioni 1G, 2G, 3G e 4G efficienti (Madjar, 2016). Poiché il 5G mira a essere più efficiente dal punto di vista energetico rispetto alle tecnologie precedenti, l'adozione di limiti più severi nell'UE per i dispositivi di telefonia mobile costituirebbe allo stesso tempo un approccio sostenibile e precauzionale.

8.2 Revisione dei limiti di esposizione per la popolazione e l'ambiente al fine di ridurre l'esposizione ai CRF da ripetitori per telefonia mobile

Di recente le politiche dell'UE (Commissione europea, 2019) hanno promosso la sostenibilità di un nuovo modello di sviluppo economico e sociale che si avvale di nuove tecnologie per monitorare costantemente lo stato di salute del pianeta, anche attraverso i cambiamenti climatici, la transizione energetica, l'agroecologia e la conservazione della biodiversità. L'utilizzo delle frequenze più basse del 5G e l'adozione di limiti di esposizione precauzionali come quelli utilizzati, tra gli altri, in Italia, Svizzera, Cina e Russia, che sono notevolmente inferiori a quelli raccomandati dall'ICNIRP, potrebbero contribuire alla realizzazione di questi obiettivi di sostenibilità dell'UE.

8.3 Adozione di misure volte a incentivare la riduzione dell'esposizione ai CRF

Gran parte delle notevoli prestazioni della nuova tecnologia wireless del 5G alla frequenza più bassa può essere ottenuta anche utilizzando cavi in fibra ottica e adottando misure ingegneristiche e tecniche per ridurre l'esposizione derivante dai sistemi da 1 a 4G (Keiser, 2003; CommTech Talks, 2015; Zlatanov, 2017). Ciò ridurrebbe al minimo l'esposizione ovunque siano necessarie connessioni in siti fissi. Ad esempio, i cavi in fibra ottica potrebbero essere utilizzati per collegare scuole, biblioteche, luoghi di lavoro, case, edifici pubblici, tutti i nuovi edifici, ecc., e i luoghi di ritrovo pubblici potrebbero diventare aree "libere da CRF" (sulla scia delle aree non fumatori) in modo da evitare l'esposizione passiva di persone che non utilizzano un telefono cellulare o una tecnologia di trasmissione a lungo raggio, proteggendo così molti anziani vulnerabili o persone immunocompromesse, bambini e individui elettrosensibili.

8.4 Promozione della ricerca scientifica multidisciplinare per valutare gli effetti sulla salute a lungo termine del 5G e trovare un metodo adeguato per monitorare l'esposizione al 5G

La letteratura non contiene studi adeguati che escludano il rischio relativo alla possibile insorgenza di tumori ed effetti avversi sulla riproduzione e sullo sviluppo in seguito all'esposizione alle MMW del 5G, o che escludano la possibilità di alcune interazioni sinergiche tra il 5G e altre frequenze già in uso. Ciò rende l'introduzione del 5G irta di incertezze sia per quanto riguarda gli aspetti legati alla salute che la previsione e/o il monitoraggio dell'effettiva esposizione della popolazione: tali lacune nelle conoscenze giustificano la richiesta di una moratoria sulle MMW del 5G, in attesa dell'esito di ricerche adeguate.

Alla luce di queste incertezze, un'opzione strategica consiste nel promuovere la ricerca di gruppo multidisciplinare su vari fattori riguardanti la valutazione dell'esposizione nonché sugli effetti biologici delle MMW del 5G a frequenze comprese tra 6 e 300 GHz, sia sull'uomo che sulla flora e la fauna dell'ambiente, come ad esempio vertebrati non umani, piante, funghi e invertebrati.

Le MMW saranno introdotte solo con il protocollo 5G definitivo, ovvero non prima di tre-cinque anni. Considerato questo lasso di tempo, un'opzione è studiarne gli effetti prima di esporre l'intera popolazione mondiale e l'ambiente.

Implementare la tecnologia delle MMW del 5G senza ulteriori studi preventivi significherebbe condurre un "esperimento" sulla popolazione umana senza alcuna certezza riguardo alle conseguenze. Per limitare il nostro raggio d'azione all'Europa, ciò potrebbe avvenire in un ambito come quello della chimica, attualmente disciplinato dal REACH (regolamento (CE) n. 1907/2006).

Il REACH mira a migliorare la protezione della salute umana e dell'ambiente attraverso una migliore e tempestiva identificazione delle proprietà intrinseche delle sostanze chimiche. Il regolamento REACH dell'UE disciplina la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche e mira inoltre a migliorare l'innovazione e la competitività dell'industria chimica dell'UE. Il regolamento REACH si basa sul principio "nessun dato, nessun mercato" e affida all'industria la responsabilità di fornire informazioni in materia di sicurezza sulle sostanze. I produttori e gli importatori sono tenuti a raccogliere informazioni sulle proprietà delle sostanze chimiche che utilizzano, al fine di garantirne la manipolazione sicura, e a registrare le informazioni in una banca dati centrale presso l'Agenzia europea per le sostanze chimiche (ECHA). Un'opzione strategica potrebbe consistere nell'applicare lo stesso approccio a tutti i tipi di innovazione tecnologica.

I risultati di questi studi potrebbero gettare le basi per l'elaborazione di politiche fondate su dati concreti inerenti all'esposizione ai CRF di organismi umani e non umani alle frequenze MMW del 5G. Per analizzare meglio e in modo indipendente gli effetti sulla salute dei CRF in generale e delle MMW in particolare si rendono necessari ulteriori studi.

8.5 Promozione di campagne di informazione sul 5G

Le informazioni disponibili sui potenziali effetti nocivi dei CRF sono scarse. La carenza di informazioni lascia spazio sia ai negazionisti che agli allarmisti, dando origine a tensioni sociali e politiche in molti paesi dell'UE. Le campagne di informazione pubblica dovrebbero pertanto essere una priorità.

Tali campagne dovrebbero essere realizzate a tutti i livelli, a cominciare dalle scuole. Le persone dovrebbero essere informate sui potenziali rischi per la salute, ma anche sulle opportunità di sviluppo digitale, sulle alternative infrastrutturali esistenti per la trasmissione 5G, sulle misure di sicurezza (limiti di esposizione) adottate dall'UE e dagli Stati membri e sul corretto utilizzo dei telefoni cellulari. Solo avvalendosi di un'informazione solida e precisa sarà possibile riconquistare la fiducia dei cittadini e raggiungere un accordo condiviso su una scelta tecnologica che, se correttamente gestita, potrà recare grandi benefici sociali ed economici.

Indice

Sintesi III

1. Introduzione 1

1.1 Contesto 1

1.2 Scenario di esposizione 1

1.2.1 Scenario attuale di esposizione 1

1.2.2 Scenario di esposizione del 5G 2

1.2.3 5G: beamforming e MIMO 3

1.3 Panoramica dell'azione strategica a livello internazionale e in Europa 7

1.3.1 Organizzazioni internazionali 7

1.3.2 Organizzazioni e governi europei (per anno) 8

1.4 Effetti biologici diversi da quelli analizzati nella presente revisione (FR1 e FR2) 11

1.5 Conflitto sociale legato al 5G 13

2. Obiettivi dello studio e metodologia 14

2.1 Motivazione 14

2.1.1 Cancro 14

2.1.2 Riproduzione/sviluppo 16

2.2 Strategia di ricerca 16

2.3 Selezione della letteratura pertinente 17

2.4 Processo di screening 18

2.5 Estrazione delle informazioni dalla letteratura pertinente 18

2.6 Sintesi delle prove 19

2.7 Valutazione complessiva della presente revisione 19

3. Limiti della presente revisione 22

3.1 Valutazione dei singoli studi 22

3.2 Valutazione dell'esposizione 22

3.3 Limiti per una revisione sistematica sulle frequenze 5G _____ 23

3.4 Valutazione complessiva _____ 23

4. Valutazione dei singoli studi _____ 24

4.1 Cancerogenicità per gamma di frequenza _____ 24

4.1.1 Cancro negli studi epidemiologici: studi che valutano gli effetti sulla salute derivanti dalle RF alla gamma di frequenza più bassa (FR1: da 450 a 6 000 MHz), che include anche le frequenze utilizzate nelle reti cellulari a banda larga delle generazioni precedenti (1G-4G)_____ 24

4.1.2 Cancro negli studi epidemiologici: studi che valutano gli effetti sulla salute derivanti dalle RF alla gamma di frequenza più alta (FR2: da 24 a 100 GHz, MMW) _____ 57

4.1.3 Cancro negli animali da esperimento: studi che valutano gli effetti sulla salute derivanti dalle RF alla gamma di frequenza più bassa (FR1: 450-6000 MHZ), che include anche le frequenze utilizzate nelle reti cellulari a banda larga delle generazioni precedenti (1G, 2G, 3G e 4G) _ 64

4.1.4 Cancro negli animali da esperimento: studi che valutano gli effetti sulla salute derivanti dalle RF alla gamma di frequenza più alta (FR2: da 24 a 100 GHz, MMW) _____ 76

4.2 Effetti avversi sulla riproduzione/lo sviluppo per gamma di frequenza _____ 78

4.2.1 Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo negli studi epidemiologici: studi che valutano gli effetti sulla salute derivanti dalle RF alla gamma di frequenza più bassa (FR1: 450-6000 MHZ), che include anche le frequenze utilizzate nelle reti cellulari a banda larga delle generazioni precedenti (1G, 2G, 3G e 4G) _____ 78

4.2.2 Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo negli studi epidemiologici: studi che valutano gli effetti sulla salute derivanti dalle RF alla gamma di frequenza più alta (FR2: da 24 a 100 GHz, MMW)113

4.2.3 Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo negli animali da esperimento: studi che valutano gli effetti sulla salute derivanti dalle RF alla gamma di frequenza più bassa (FR1: 450-6000 MHZ), che include anche le frequenze utilizzate nelle reti cellulari a banda larga delle generazioni precedenti (1G, 2G, 3G e 4G) _____ 119

4.2.4 Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo negli animali da esperimento: studi che valutano gli effetti sulla salute derivanti dalle RF alla gamma di frequenza più alta (FR2: da 24 a 100 GHz, MMW)151

5. Discussione dei risultati _____ 153

5.1 Cancro e frequenze di telecomunicazione inferiori (FR1: da 450 a 6 000 MHz) _____ 154

5.1.1 CRF (FR 1: da 450 a 6 000 MHz) e cancro nell'uomo_____ 154

5.1.2 CRF (FR1: da 450 a 6 000 MHz) e cancro negli animali da esperimento _____ 158

5.2 Cancro e frequenze di telecomunicazione superiori (FR2: da 24 a 100 GHz) _____ 160

5.2.1 CRF (FR2: da 24 a 100 GHz) e cancro nell'uomo_____ 160

5.2.2 CRF (FR2: da 24 a 100 GHz) e cancro negli animali da esperimento _____ 160

5.3 Effetti avversi sulla riproduzione/lo sviluppo e frequenze di telecomunicazione inferiori (FR1: da 450 a 6 000 MHz) _____ 160

5.3.1 CRF (da 450 a 6 000 MHz) ed effetti avversi sulla riproduzione/lo sviluppo nell'uomo_____ 160

5.3.2 CRF (da 450 a 6 000 MHz) ed effetti avversi sulla riproduzione/lo sviluppo degli animali da esperimento _____ 161

5.4 Effetti avversi sulla riproduzione/lo sviluppo e frequenze di telecomunicazione superiori (FR2: da 24 a 100 GHz)_____ 163

5.4.1 Effetti avversi sulla riproduzione/lo sviluppo nell'uomo (FR2: da 24 a 100 GHz) _____ 163

5.4.2 Effetti avversi sulla riproduzione/lo sviluppo negli studi su animali da esperimento (FR2: da 24 a 100 GHz) 163

6. Conclusioni _____ 164

6.1 Frequenze di telecomunicazione FR1 450 MHz – 6 000 MHz_____ 164

6.1.1 Cancro nell'uomo _____ 164

6.1.2 Cancro negli animali da esperimento _____ 164

6.1.3 Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo nell'uomo _____ 164

6.1.4 Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo negli animali da esperimento _____ 164

6.2 Frequenze di telecomunicazione FR2: da 24 a 100 GHz_____ 164

6.2.1 Cancro nell'uomo _____ 164

6.2.2 Cancro negli animali da esperimento _____ 164

6.2.3 Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo nell'uomo _____ 164

6.2.4 Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo negli animali da esperimento _____ 164

6.3 Valutazione complessiva _____ 164

6.3.1 Cancro 164

6.3.2 Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo _____ 165

7. Opzioni strategiche _____ 166

7.1 Scelta di una nuova tecnologia di telefonia mobile che consenta di ridurre le esposizioni a RF 166

7.2 Revisione dei limiti di esposizione per la popolazione e l'ambiente al fine di ridurre l'esposizione a RF da ripetitori per telefonia mobile _____ 166

7.3 Adozione di misure volte a incentivare la riduzione dell'esposizione ai CRF _____ 167

7.4 Promozione della ricerca scientifica multidisciplinare per valutare gli effetti sulla salute a lungo termine del 5G e trovare un metodo adeguato per monitorare l'esposizione al 5G _____ 167

7.5 Promozione di campagne di informazione sul 5G _____ 168

8. Bibliografia _____ 169

8.1 Riferimenti generali _____ 169

8.2 Riferimenti per la revisione sul cancro nell'uomo _____ 175

8.3 Riferimenti per la revisione sul cancro negli animali da esperimento _____ 183

8.4 Riferimenti per la revisione sugli effetti sulla riproduzione/lo sviluppo nell'uomo _____ 185

8.5 Riferimenti per la revisione sugli effetti sulla riproduzione/lo sviluppo negli animali da esperimento _____ 187

Elenco delle figure

Figura 1 – Storia della tecnologia mobile _____ 2

Figura 2 - 3G, 4G e 5G a confronto_____ 3

Figura 3 – Il 5G richiede diverse bande di frequenza _____ 4

Figura 4 – Stato dello spettro 5G in base al quadro operativo e alle aste in Europa _____ 5

Figura 5 – Stato dello spettro 5G in base alle aste in Europa (FR1: 700 MHz) _____ 5

Figura 6 – Stato dello spettro 5G in base alle aste in Europa (FR1: 3,4 -3,8 GHz)_____ 6

Figura 7 – Criteri dell'IARC per le classificazioni complessive (la prova in grassetto corsivo rappresenta la base della valutazione complessiva) (Fonte: preambolo IARC, 2019)_____ 20

Figura 8 – Criteri per la valutazione complessiva nella presente revisione (FR1 e FR2)_____ 21

Figura 9 – Diagramma di flusso. Studi epidemiologici sul cancro (FR1) _____ 25

Figura 10 – Diagramma di flusso. Studi epidemiologici sul cancro per le FR2 _____ 58

Figura 11 – Diagramma di flusso. Cancro in studi su animali da esperimento FR1 _____ 65

Figura 12 – Diagramma di flusso. Cancro in studi su animali da esperimento FR2 _____ 77

Figura 13 – Diagramma di flusso. Studi epidemiologici riguardanti gli effetti sulla riproduzione/lo sviluppo: FR1 _____ 79

Figura 14 – Diagramma di flusso. Studi epidemiologici riguardanti gli effetti sulla riproduzione/lo sviluppo: FR2 _____ 114

Figura 15 – Diagramma di flusso. Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo negli animali da esperimento FR1 _____ 120

Figura 16 – Diagramma di flusso. Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo negli animali da esperimento (FR2) _____ 152

Figura 17 – Registro nazionale svedese dei pazienti ricoverati (fonte: Hardell e Carlberg, 2017): uomini _____ 155

Figura 18 – Registro nazionale svedese dei pazienti ricoverati (fonte: Hardell e Carlberg, 2017): donne _____ 157

Figura 19 – Tendenze nell'incidenza di tutti i tumori cerebrali maligni in Inghilterra _____ 158

Elenco delle tabelle

Tabella 1 – Cancro negli studi epidemiologici caso-controllo (450-6 000 MHz) (a)_____ 38

Tabella 2 – Cancro negli studi caso-controllo epidemiologici ecologici (450-6 000 MHz) (a) _____ 50

Tabella 3 – Cancro negli studi epidemiologici di coorte (450-6 000 MHz) (a) _____ 51

Tabella 4 (sintesi 1-3) – Dati raccolti sul cancro negli studi epidemiologici (450-6 000 MHz) _____ 55

Tabella 5 – Gamma di frequenze utilizzata nelle comunicazioni radar_____ 59

Tabella 6 – Cancro negli studi epidemiologici caso-controllo (da 24 a 100 GHz, MMW) (a) _____ 61

Tabella 7 (sintesi 6 a, b) – Tabella riassuntiva degli studi epidemiologici sul cancro, FR2: 24-100 GHz63

Tabella 8 – Cancro negli animali da esperimento: saggi biologici della durata di due anni sul cancro nei topi (450-6 000 MHz) (a) _____ 71

Tabella 9 – Cancro negli animali da esperimento: saggi biologici della durata di due anni sul cancro (450-6 000 MHz) (a)_____ 72

Tabella 10a - Cancro negli animali da esperimento: topi predisposti al tumore (450-6 000 MHz) (a) 73

Tabella 10b - Cancro negli animali da esperimento: studi promozionali nei topi (450-6 000 MHz) (a)73

Tabella 11 (tabelle riassuntive 8-10) - Dati raccolti per studi sperimentali sul cancro (FR1: 450-6 000 MHz) _____ 74

Tabella 12 - Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo nell'uomo: fertilità maschile, studi epidemiologici caso-controllo (450-6 000 MHz) (a) _____ 94

Tabella 13 - Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo nell'uomo: fertilità maschile, studi epidemiologici trasversali (450-6 000 MHz) (esposizione professionale) (a) _____ 95

Tabella 14 - Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo nell'uomo: fertilità maschile, studi epidemiologici di coorte (450-6 000 MHz) (a) _____ 100

Tabella 15 - Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo nell'uomo: effetti sullo sviluppo, studi epidemiologici caso-controllo (450-6 000 MHz) (a) _____ 102

Tabella 17 - Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo nell'uomo: effetti sullo sviluppo, studi epidemiologici di coorte (450-6 000 MHz) (a) _____ 105

Tabella 18 (tabelle riassuntive 12-17) - Dati raccolti per studi epidemiologici riguardanti gli effetti sulla riproduzione/lo sviluppo (FR1: 450-6 000 MHz)_____ 112

Tabella 19 - Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo nell'uomo: fertilità maschile, studi epidemiologici caso-controllo (24-100 GHz) (a)_____ 116

Tabella 20 (tabelle riassuntive 19 a, b) - Dati raccolti per studi epidemiologici riguardanti gli effetti sulla riproduzione/lo sviluppo (FR2: 24-100 GHz)._____ 118

Tabella 21 – Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo negli animali da esperimento: tossicità per la riproduzione nei topi maschi (450-6 000 MHz) (a)_____ 138

Tabella 22 – Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo negli animali da esperimento: tossicità per la riproduzione nei topi femmina (450-6 000 MHz) (a) _____ 139

Tabella 23 – Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo negli animali da esperimento: tossicità per la riproduzione nei ratti maschi (450-6 000 MHz) (a)_____ 140

Tabella 24 – Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo negli animali da esperimento: tossicità per lo sviluppo nei criceti maschi (450-6 000 MHz) (a)_____ 143

Tabella 25 – Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo negli animali da esperimento: tossicità per lo sviluppo nei topi (450-6 000 MHz) (a) _____ 143

Tabella 26 – Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo negli animali da esperimento: tossicità per lo sviluppo nei ratti (450-6 000 MHz) (a) _____ 147

Tabella 27 (tabelle riassuntive 21-26)(a, b) - Dati raccolti per studi sperimentai riguardanti gli effetti sulla riproduzione/lo sviluppo (FR1: 450-6 000 MHz)_____ 149

Elenco delle abbreviazioni

1G, 2G, 3G, 4G, 5G	Prima, seconda, terza, quarta e quinta generazione di telecomunicazioni
2-ME	2-metossietanolo
3β HSD	3-beta-idrossisteroide deidrogenasi
17 β HSD	17-beta-idrossisteroide deidrogenasi
3GPP	terzo progetto di partenariato generazionale (3rd Generation Partnership Project)
ABCD	studio sui bambini nati ad Amsterdam e il loro sviluppo (Amsterdam-born children and their development)
AKR/J	ceppo di topo
ANSES lavoro	Agenzia francese per la sicurezza sanitaria dell'alimentazione, dell'ambiente e del
AOR	odds ratio aggiustato (covariate-adjusted odds ratio)
DPA	densità di potenza annuale
AR	reazione acrosomiale (acrosome reaction)
PRA	potenza riepilogativa annuale
AUDIPOG	valutazione della crescita neonatale (punteggio espresso in percentile)
B6C3F1/N	ceppo di topo
BALB/c	ceppo di topo
BAX	X associata a Bcl-2
BCL-2	Linfoma a cellule B 2
BCL-XL	Linfoma a cellule B extra large
PbB	livello di piombo nel sangue
IMC	indice di massa corporea
SB	stazione base
C3H/HeA	topo transgenico
C57BL/6	ceppo di topo
CANULI coorte	dal danese "cancer og social ulighed" (cancro e disuguaglianza sociale), studio di
CAT	catalasi
CEFALO	studio caso-controllo multicentrico
CERENAT	studio caso-controllo multicentrico
FDC	funzione di distribuzione cumulativa
CDMA	accesso multiplo a divisione di codice (code division multiple access)
CGRP	peptide correlato al gene della calcitonina (calcitonin gene-related peptide)
IC	intervallo di confidenza
SNC	sistema nervoso centrale
PCR	proteina C-reattiva

CW	onda continua (continuous wave)
DECT	sistema digitale europeo di telecomunicazioni senza filo (digital enhanced cordless telecommunications)
DFI	indice di frammentazione del DNA (DNA fragmentation index)
DNA	acido desossiribonucleico
DNBC	coorte di nascita nazionale danese (Danish national birth cohort)
ECHA	Agenzia europea per le sostanze chimiche
EARTH	studio sull'ambiente e sulla salute riproduttiva
CEM	campo elettromagnetico
ENU	N-etil-N-nitrosourea
EPM	labirinto a croce elevato (elevated-plus maze)
EPRS	Servizio Ricerca del Parlamento europeo
Erα	recettore degli estrogeni alfa (estrogen receptor alpha)
Erβ	recettore degli estrogeni beta (estrogen receptor beta)
UE	Unione europea
Eμ-Piml	topo transgenico
F	femmina
FCC	Commissione federale delle comunicazioni
UFAM	Ufficio federale dell'ambiente
FOMA	libertà di accesso multimediale mobile (freedom of mobile multimedia access)
FR1	banda di frequenza più bassa (450 MHz-6 GHz)
FR2	banda di frequenza più alta (24-100 GHz)
FST	test del nuoto forzato (forced swimming test)
GA	acido gallico (gallic acid)
GADD45	arresto della crescita e danno al DNA 45 (growth arrest and DNA damage 45)
GBD	carico globale di malattie, infortuni e fattori di rischio (global burden of diseases, injuries and risk factors)
GG	giorno gestazionale
GERoNiMO	ricerca generalizzata sui campi elettromagnetici attraverso nuovi metodi
GFAP	proteina fibrillare acida della glia (glia fibrilliary acidic protein)
GHz	giga hertz
SIG	sistemi di informazione geografica
GSH	glutatione
GSH-Px	glutatione perossidasi
GSM	sistema globale di comunicazioni mobili (global systems for mobile communications)
GR	radiazioni gamma (gamma radiation)
H2O2	acqua ossigenata
HSP70 (o 25, o 32)	proteine da shock termico (heat shock proteins)

IARC	Agenzia Internazionale per la ricerca sul cancro (International Agency for Research on Cancer)
IATPF	International Academy of Toxicologic Pathology Fellow
ICNIRP	Commissione internazionale per la protezione dalle radiazioni non ionizzanti (International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection)
ICR	ceppo di topo
TIC	tecnologie dell'informazione e della comunicazione
IEC	Commissione elettrotecnica internazionale (International Electrotechnical Commission)
IEEE	Istituto degli ingegneri elettronici ed elettrotecnici (Institute of Electrical and Electronics Engineers)
IEMFA	Alleanza Internazionale sui campi elettromagnetici (International EMF Alliance)
IL-6 (o 10, o 32)	interleuchina-6 (o 10, o 32)
OIL	Organizzazione internazionale del lavoro
INMA	progetto spagnolo per l'ambiente e l'infanzia
INTERPHONE	una serie di studi caso-controllo internazionali
INTEROCC	studio caso-controllo internazionale
IoT	Internet delle cose (Internet of things)
ISTISAN	rapporto dell'Istituto Superiore di Sanità italiano
IRR	rapporto tra tassi di incidenza (incidence rate ratio)
AIT	Istituto austriaco di tecnologia
IT'IS	Fondazione per la ricerca sulle tecnologie dell'informazione nella società
JECS Study)	studio sull'ambiente e sui bambini in Giappone (Japan Environment and Children
kHz	chilohertz
LH	ormone luteinizzante (luteinising hormone)
LTE	evoluzione a lungo termine (long-term evolution)
M	maschio
MARHCS	studio di coorte sulla salute riproduttiva maschile degli studenti dell'Università di Chongqing (Male Reproductive Health in Chongqing College students cohort study)
MDA	malondialdeide
MDI	indice di sviluppo mentale (mental development index)
MEL	melatonina
MHz	megahertz
MIMO	antenne con ingressi multipli e uscite multiple (multiple-input and multiple-output antennas)
MMP2 (o 14)	metalloproteinasi di matrice 2 (o 14)
MMW	onde millimetriche (millimeter waves)
MoBa	studio di coorte di gravidanza prospettico basato sulla popolazione

MOCEH	studio sulla salute ambientale dei bambini e delle madri in Corea
MOE	estratto di moringa (moringa extract)
MPBS	stazioni base di telefonia mobile (mobile phone base stations)
MW	microonde
MWM	labirinto acquatico di Morris (Morris water maze)
NéHaVi	studio di coorte
NIR	radiazioni non ionizzanti (non-ionising radiation)
NMRI	ceppo di topo
NO	ossido nitrico
NOS	ossido nitrico sintasi
NTP	programma nazionale di tossicologia degli Stati Uniti (national toxicology programme)
NTP TR	relazione tecnica del programma nazionale di tossicologia degli Stati Uniti (national toxicology programme technical report)
OCSE	Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economici
OFT	test dell'open field (open field test)
OR	odd ratio
OSI	indice di stress ossidativo (oxidative stress index)
PARP	poli (ADP-ribosio) polimerasi (poly (ADP-ribose) polymerase)
P21	inibitore delle chinasi ciclina-dipendenti 1
P450scc	enzima di scissione della catena laterale del colesterolo
P53	proteina tumorale P53
PCNA	antigene nucleare di proliferazione cellulare (proliferating cell nuclear antigen)
DP	densità di potenza
PDI	indice di sviluppo psicomotorio (psychomotor development index)
PECO	popolazione, esposizione, comparatore ed esito (population, exposure, comparator and outcome)
PEM	esposimetro personale (personal exposure meter)
PGE2	prostaglandina E2
GPN	giorno postnatale
PRISMA-ScR	elementi di reporting preferiti per le revisioni sistematiche e l'estensione delle meta-analisi per le *scoping review*
REACH	registrazione, valutazione, autorizzazione e restrizione delle sostanze chimiche
RF	radiofrequenza
RRF	radiazione a radiofrequenze
CRF	campo elettromagnetico a radiofrequenza
LR	livello di riferimento
ROS	specie reattive dell'ossigeno (reactive oxygen species)

RR	rischi relativi
RWTH	Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen
SAR	tasso di assorbimento specifico (specific absorption rate)
CSRSERI	comitato scientifico dei rischi sanitari emergenti e recentemente identificati della Commissione europea
CSRSAE	comitato scientifico dei rischi sanitari, ambientali ed emergenti
SDQ	questionario sui punti di forza e di debolezza (strengths and difficulties questionnaire)
SEM	matrice sorgente-esposizione (source-exposure matrix)
SF1	fattore di splicing 1 (splicing factor 1)
SOD	superossido dismutasi
SPOCK3	PARC (osteonectina), cwcv e domini simili a kazal proteoglicano 3
SSM	Autorità svedese per la sicurezza radioattiva
SR	scoping review
StAR	proteina regolatrice acuta steroidogenica
STOA	Comitato per il futuro della scienza e della tecnologia
TAC	capacità antiossidante totale (total antioxidant capacity)
TETRA	sistema transeuropeo di comunicazioni a concentrazione di canali
TSC	conta spermatica totale (total sperm count)
TST	test di sospensione della coda (tail suspension test)
AU	apparecchiatura utente
UHF	frequenza ultraelevata (ultra-high frequencies)
UMTS system)	sistema universale di comunicazioni mobili (universal mobile telecommunications
UK	Regno Unito
V/m	volt/metro
VEGF	fattore di crescita endoteliale vascolare (vascular endothelial growth factor)
W/kg	watt/chilogrammo
OMS	Organizzazione mondiale della sanità

1. Introduzione

1.1 Contesto

Negli ultimi decenni si è assistito a uno sviluppo senza precedenti delle tecnologie note come tecnologie dell'informazione e della comunicazione (TIC), che includono la comunicazione wireless utilizzata per i telefoni cellulari e, ad esempio, il Wi-Fi che utilizza i campi elettromagnetici (CEM). La prima generazione di telefoni cellulari portatili risale alla fine degli anni '80. Successivamente, la seconda (2G), la terza (3G) e la quarta (4G, evoluzione a lungo termine = LTE) generazione hanno visto un drastico aumento dei loro tassi di penetrazione nella società, tanto che oggi in Europa si contano più dispositivi che abitanti. Inoltre, il Wi-Fi e altre forme di trasferimento dati wireless sono diventati onnipresenti e sono disponibili a livello globale. Al momento si sta iniziando a introdurre la prossima generazione di RF, il 5G, sulle reti mobili. Il 5G non è una tecnologia nuova, ma un'evoluzione delle tecnologie da 1G a 4G già esistenti.

1.2 Scenario di esposizione

1.2.1 Scenario attuale di esposizione

Le diverse situazioni di esposizione che possono verificarsi con l'utilizzo intensivo delle telecomunicazioni sono state ampiamente descritte nella monografia 102 dell'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC, 2013). La monografia 102 riguarda le radiazioni non ionizzanti nella gamma di RF dello spettro elettromagnetico, vale a dire quella delle frequenze comprese tra 30 kHz e 300 GHz, e comprende pertanto le frequenze pertinenti ai fini della presente revisione.

Le lunghezze d'onda corrispondenti (la distanza tra picchi successivi di onde RF) variano rispettivamente da 10 Km a 1 mm. I campi elettromagnetici generati dalle sorgenti RF interagiscono con il corpo umano determinando campi elettrici e magnetici indotti e correnti associate all'interno dei tessuti corporei (IARC, 2013). L'esposizione umana ai campi elettromagnetici a radiofrequenza (CRF) può derivare dall'uso di dispositivi personali (ad es. telefoni cellulari, telefoni cordless, bluetooth e radio amatoriali), da sorgenti professionali (ad es. riscaldamento dielettrico e a induzione ad alta frequenza e radar a impulsi ad alta potenza) e da sorgenti ambientali come stazioni base di telefonia mobile, antenne di trasmissione e applicazioni mediche.

Per i lavoratori la maggior parte dell'esposizione ai CRF deriva da sorgenti nel campo vicino, mentre la popolazione generale riceve la massima esposizione da trasmettitori in prossimità del corpo, come dispositivi portatili quali i telefoni cellulari. Sebbene l'esposizione a sorgenti ad alta potenza sul lavoro potrebbe comportare un maggiore deposito di energia RF cumulativa nel corpo rispetto all'esposizione ai telefoni cellulari, l'energia a livello locale depositata nel cervello è generalmente inferiore.

Le esposizioni tipiche del cervello derivanti da stazioni base di telefonia mobile montate su tetti o tralicci e da stazioni radio e TV sono inferiori di diversi ordini di grandezza rispetto a quelle derivanti dagli apparecchi telefonici del sistema globale di comunicazioni mobili (GSM). L'esposizione media derivante dall'uso di telefoni DECT (sistema digitale europeo di telecomunicazioni senza filo) è circa cinque volte inferiore a quella misurata per i telefoni GSM, mentre i telefoni di terza generazione (3G) emettono, in media, una quantità di energia RF circa 100 volte inferiore rispetto ai telefoni GSM, quando i segnali sono forti. Allo stesso modo, si stima che la potenza di uscita media dei sistemi di vivavoce wireless bluetooth sia circa 100 volte inferiore a quella dei telefoni cellulari.

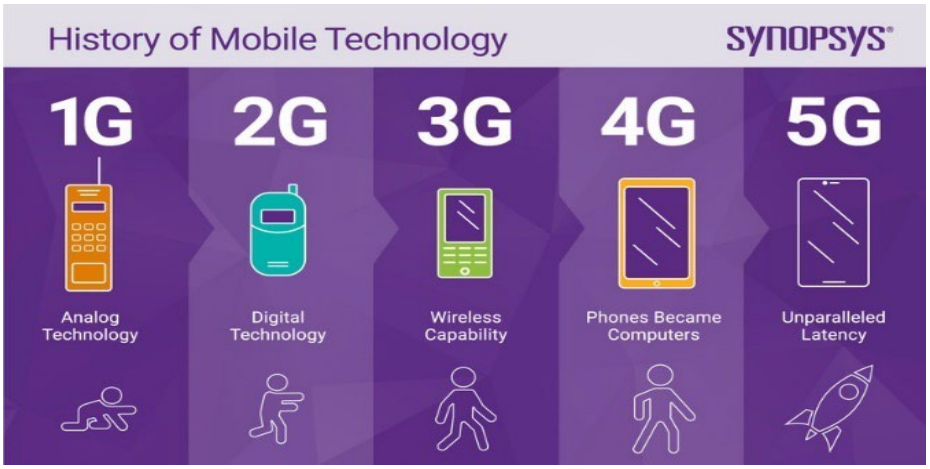
I campi elettromagnetici generati dalle sorgenti RF interagiscono con il corpo, generando campi elettrici e magnetici indotti e correnti associate all'interno dei tessuti. I fattori più importanti che determinano tali campi indotti sono la distanza della sorgente dal corpo e il livello di potenza in uscita (IARC, 2013). Il campo vicino e il campo lontano sono regioni del CEM attorno a un oggetto, come un'antenna trasmittente, o il risultato della dispersione di radiazioni da un oggetto. I comportamenti di campo vicino non radiativo sono

dominanti in prossimità dell'antenna o dell'oggetto di dispersione (telefono cellulare), mentre i comportamenti di campo lontano di radiazione elettromagnetica risultano dominanti a distanze maggiori (BC Center for Disease Control, 2013).

Inoltre, l'efficienza dell'interazione e la conseguente distribuzione del campo all'interno del corpo dipendono fortemente dalla frequenza, dalla polarizzazione e dalla direzione dell'incidenza d'onda sul corpo e dalle caratteristiche anatomiche della persona esposta, tra cui altezza, indice di massa corporea, postura e proprietà dielettriche dei tessuti. I campi indotti all'interno del corpo sono estremamente eterogenei, variano su diversi ordini di grandezza, con punti caldi locali. Se si tiene un telefono cellulare all'orecchio per effettuare una chiamata vocale, ciò può comportare valori elevati di tasso di assorbimento specifico (SAR) dell'energia RF nel cervello, a seconda del modello e della posizione del telefono e della sua antenna rispetto alla testa, di come è tenuto il telefono, dell'anatomia della testa e della qualità del collegamento tra la stazione base e il telefono. Quando viene utilizzato dai bambini, il deposito medio di energia RF è due volte superiore nel cervello e fino a dieci volte superiore nel midollo osseo del cranio rispetto all'uso del telefono cellulare da parte degli adulti. L'uso di sistemi di vivavoce riduce l'esposizione del cervello a meno del 10 % rispetto all'esposizione derivante dall'uso all'orecchio, ma potrebbe aumentare l'esposizione ad altre parti del corpo (IARC, 2013).

1.2.2 Scenario di esposizione del 5G

Figura 1 – Storia della tecnologia mobile



L'imminente diffusione delle reti mobili 5G offrirà velocità di banda larga mobile significativamente più elevate e consentirà un utilizzo sempre più ampio dei dati mobili. Le innovazioni tecniche comprendono un diverso sistema di trasmissione (MIMO: antenne con ingressi multipli e uscite multiple), la trasmissione o ricezione del segnale direzionale (beamforming) e l'utilizzo di altre gamme di frequenza. Ciò è reso possibile dall'uso di ulteriori bande di frequenza più elevate (onde millimetriche = MMW). Il 5G vuole essere il punto di intersezione delle comunicazioni, dalla realtà virtuale ai veicoli autonomi, fino all'Internet industriale e le città intelligenti. Inoltre, il 5G è considerato la tecnologia di base per l'Internet delle cose (IoT), la rete in cui le macchine sono in grado di comunicare tra loro. Allo stesso tempo, è previsto un cambiamento nell'esposizione ai campi elettromagnetici degli esseri umani e dell'ambiente (Figure 1 e 2).

Figura 2 - 3G, 4G e 5G a confronto

		3G	4G	5G
	Deployment	2004-05	2006-10	2020
	Bandwidth	2mbps	200mbps	>1gbps
	Latency	100-500 milliseconds	20-30 milliseconds	<10 milliseconds
	Average Speed	144 kbps	25 mbps	200-400 mbps

Le reti 5G funzioneranno all'interno di diverse bande di frequenza e, nella prima fase, verranno proposte le frequenze più basse. Molte di queste frequenze (principalmente al di sotto di 1 GHz - frequenze ultraelevate, UHF) sono state utilizzate o sono attualmente in uso per le precedenti generazioni di comunicazioni mobili. Nelle fasi successive dell'evoluzione di questa tecnologia, sarà inoltre previsto anche l'uso di RF molto più elevate.

Le frequenze operative nelle bande basse e medie sono sovrapponibili all'attuale banda 4G a 6 GHz o a frequenze inferiori. Gli effetti biologici delle radiazioni a RF a queste bande di frequenza più bassa sono quindi probabilmente paragonabili al 2G, 3G o 4G. Tuttavia, gli scenari del 5G a banda alta, in particolare da 24 GHz a 60 GHz nella regione delle MMW per comunicazioni di dati wireless a corto raggio e ad alta capacità, rappresentano una novità relativamente recente e pongono una sfida considerevole per quanto riguarda la valutazione dei rischi per la salute (Lin, 2020). Queste ultime bande sono state tradizionalmente utilizzate per collegamenti radar e in ponte radio a microonde (Simkò e Mattsonn, 2019) e il loro impatto sulla salute umana è stato oggetto di pochissimi studi.

1.2.3 5G: beamforming e MIMO

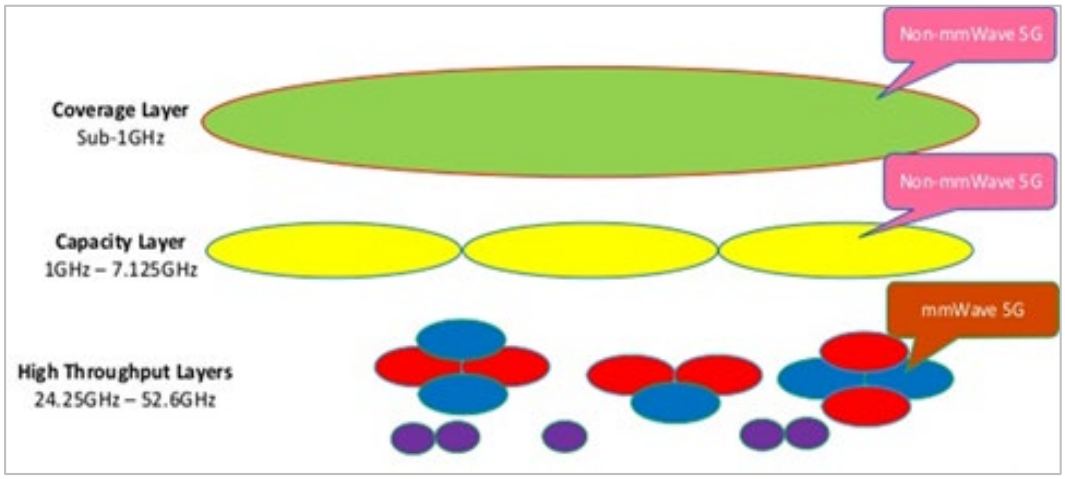
Il recente aumento del traffico di telefoni cellulari sulla banda di frequenza delle microonde ha spostato l'attenzione sull'ampio spettro delle MMW, che finora è stato sottoutilizzato. Fino alla tecnologia 4G, la comunicazione mobile utilizzava frequenze inferiori a 3 GHz e l'idea che frequenze più alte (maggiori di 3 GHz) subissero una maggiore attenuazione a causa di ostacoli fisici tendeva a far sembrare più affidabili le frequenze inferiori. Tuttavia, il beamforming (formatura del fascio) intelligente sta migliorando la copertura e riducendo al minimo le interferenze. La tecnica delle antenne radio dinamiche che impiegano il beamforming, in combinazione con il MIMO multiutente (MU-MIMO), costituisce la base del 5G NR (New Radio); lavorando insieme, queste tecnologie consentiranno di supportare oltre 1 000 dispositivi in più per metro quadrato rispetto al 4G, inviando a molti più utenti dati ultraveloci con alta precisione e bassa latenza.

Il MIMO era stato originariamente sviluppato per applicazioni per utente singolo (SU-MIMO) allo scopo di migliorare l'efficienza delle reti LTE (4G). Tuttavia, è stato ben presto chiaro che tale tecnologia poteva essere estesa alle applicazioni multiutente per ridurre o evitare il problema delle interferenze all'interno di una cella. Ciò ha portato a una serie di soluzioni note come MU-MIMO (David e Viswanath, 2005). Tuttavia, l'attuazione di tali tecnologie ha sollevato inevitabilmente interrogativi in merito ai relativi impatti sulla salute. Il Parlamento europeo ha affrontato la questione in un documento del 2019 relativo allo stato di avanzamento della distribuzione del 5G in Europa, Stati Uniti e Asia:

Il possibile impatto sulla salute e sulla sicurezza derivante da un'esposizione potenzialmente molto più elevata alle radiazioni elettromagnetiche a radiofrequenza derivanti dal 5G sta sollevando serie preoccupazioni. L'aumento dell'esposizione può derivare non solo dall'uso di frequenze molto più elevate nel 5G, ma anche dal potenziale di aggregazione di segnali diversi, dalla loro natura dinamica e dai complessi effetti di interferenza

che possono prodursi specialmente nelle aree urbane densamente popolate. I campi di emissione radio 5G sono molto diversi da quelli delle generazioni precedenti a causa delle loro complesse trasmissioni a forma di fascio in entrambe le direzioni, dalla stazione base all'apparecchio telefonico e viceversa. Sebbene i campi siano altamente focalizzati dai fasci, essi variano rapidamente con il tempo e il movimento e sono quindi imprevedibili, poiché i livelli e gli schemi del segnale interagiscono come un sistema a circuito chiuso. Tale fenomeno deve ancora essere mappato in modo affidabile per situazioni reali, al di fuori del laboratorio (Blackman e Forge, 2019).

Figura 3 – Il 5G richiede diverse bande di frequenza



Fonte: Qualcomm, 2020

Il 5G utilizzerà una vasta gamma di spettri radio (Fig.4) che si dividono in tre livelli distinti in base alle esigenze dell'utente:

- lo "*strato di copertura*" (coverage layer), con frequenze inferiori a 1 GHz, fornisce una copertura esterna ampia e una copertura interna profonda. Fondamentalmente consiste in una banda di frequenza utilizzata dalla televisione digitale con buone prestazioni quando si tratta di penetrare gli ostacoli. Tale sistema non utilizza il beamforming ed è simile, nella gestione, alle stazioni radio base (RBS) che utilizzano la tecnologia 4G, pur prevedendo l'eventuale applicazione di un fattore correttivo (coefficiente di riduzione della potenza di picco) che tiene conto della potenza media utilizzata dal sistema di trasmissione;

- lo "*strato di copertura e capacità*" (coverage and capacity layer), compreso tra 1 GHz e 6 GHz, è una delle maggiori novità del 5G. Tale strato utilizza il sistema massive MIMO (MIMO di massa) per garantire un compromesso ottimale tra copertura e capacità, ovvero la velocità di trasferimento dati per unità di frequenza, e include lo spettro della banda C, intorno ai 3,5 GHz. Questa banda di frequenza non millimetrica opera in modalità beamforming in modo da concentrare la maggior parte della potenza irradiata sul terminale bersaglio;

- lo "*strato dati super*" (super data layer), da 6 GHz fino a frequenze MMW di 30 GHz e oltre, offre la larghezza di banda e le velocità dati richieste dallo standard più performante IMT-2020 dell'Unione internazionale delle telecomunicazioni - Radiocomunicazioni (ITU-R). Tale banda di frequenza utilizza anche la tecnica del beamforming.

Queste sono le principali bande di frequenza per gli standard 5G adottate a livello globale. La tecnologia 5G non sarà orientata solo alla comunicazione tra le persone, ma anche a sistemi automatizzati interconnessi (Internet delle cose) che utilizzano onde elettromagnetiche su una frequenza compresa nella banda 26,5-27,5 GHz. La frequenza di tali onde elettromagnetiche è così elevata che queste non sono in grado di penetrare negli edifici o superare gli ostacoli. Pertanto, per ovviare a questa difficoltà, è necessario

installare molte piccole celle di dimensioni che possono variare da circa 10 metri (interne) a diverse centinaia di metri (esterne). Si tratta una portata notevolmente inferiore rispetto a quella delle macrocelle delle tecnologie precedenti, che possono estendersi per diversi chilometri. In Europa, il quadro generale potrebbe essere riassunto come riportato nelle Fig. 4, 5 e 6 (Fonte: Qualcomm, 2020).

Figura 4 – Stato dello spettro 5G in base al quadro operativo e alle aste in Europa

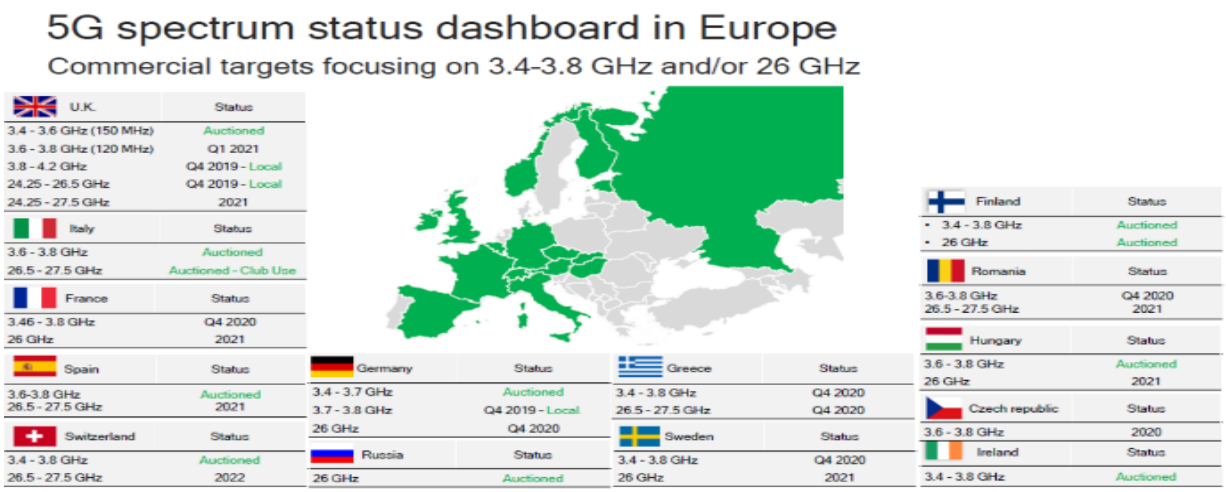


Figura 5 – Stato dello spettro 5G in base alle aste in Europa (FR1: 700 MHz)

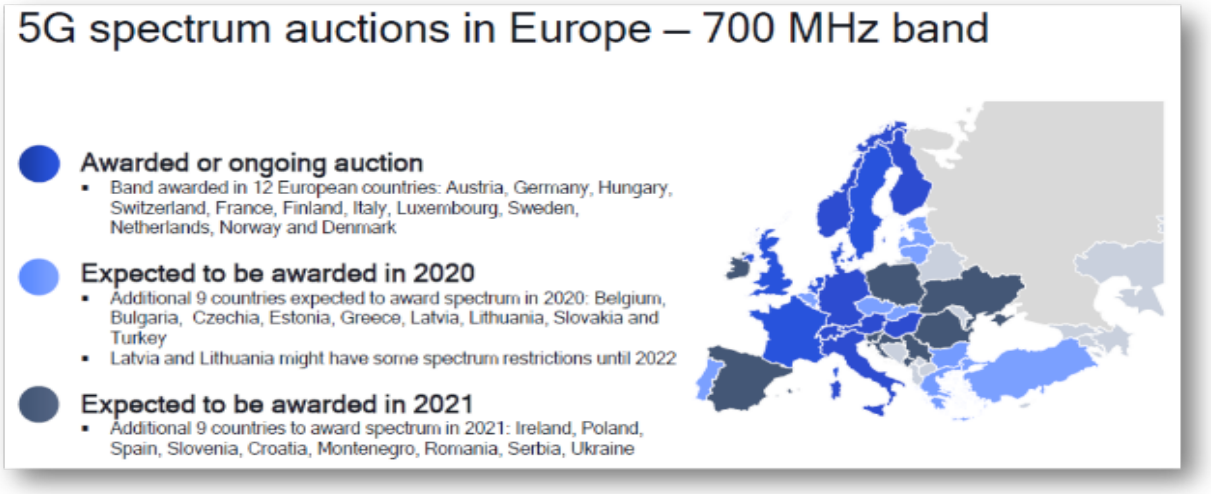


Figura 6 – Stato dello spettro 5G in base alle aste in Europa (FR1: 3,4 -3,8 GHz)



Nasim e Kim (2017) simulano il possibile scenario di esposizione alle RF a seguito della diffusione del 5G con l'utilizzo della tecnologia beamforming. Gli autori ritengono che alle frequenze MMW, alle quali molto probabilmente funzioneranno i futuri sistemi di telecomunicazione mobili, potrebbero verificarsi due cambiamenti preoccupanti in relazione all'esposizione degli utenti umani ai campi a RF. In primo luogo, sarà operativo un maggior numero di trasmettitori e, di conseguenza, saranno dispiegate più stazioni base a causa della proliferazione di piccole celle (Rappaport et al., 2013; Agiwal, 2016; Al-Saadeh, 2017) e di dispositivi mobili. Ciò aumenterà la probabilità di esposizione umana ai campi a RF. In secondo luogo, verranno utilizzati fasci più stretti come soluzione alla maggiore attenuazione nelle bande di frequenza più elevate (Shakib, 2016; Zhang et al., 2017; Akdeniz et al., 2014). Lunghezze d'onda di segnali MMW molto ridotte, combinate con i progressi nei circuiti a RF, consentono la diffusione di un numero molto elevato di antenne in minatura. Questi sistemi di antenne multiple possono essere utilizzati per ottenere guadagni molto elevati. Gli autori dichiarano che il loro articolo è motivato dal fatto che i lavori precedenti non hanno affrontato in misura sufficiente un tale potenziale aumento del rischio. Di seguito si riporta un estratto, tradotto in italiano, di quanto affermato dagli autori nella conclusione del loro studio:
Il presente articolo ha evidenziato l'importanza del problema dell'esposizione umana a RF nei collegamenti discendenti (downlink) di un sistema di comunicazione cellulare. Il presente documento ha misurato il livello di esposizione in termini di densità di potenza e SAR e lo ha confrontato con quello calcolato nella versione 9 come rappresentativo dell'attuale tecnologia di comunicazione mobile. A differenza dei lavori precedenti che hanno esaminato solo i collegamenti ascendenti (uplink), il presente articolo ha rilevato che i downlink di un 5G producono anche livelli significativamente più alti in termini di densità di potenza e SAR rispetto alla versione 9 [l'attuale scenario di esposizione]. I risultati dello studio hanno evidenziato che l'aumento deriva da due cambiamenti tecnici che probabilmente si verificheranno nel 5G: (i) un maggior numero di punti di accesso (PA) a causa del dispiegamento di celle più piccole e (ii) energia RF più concentrata per fascio RF in downlink a causa dell'uso di sistemi di antenne in fase più grandi. Pertanto, a differenza dei lavori precedenti, il presente articolo afferma che anche i campi a RF generati nei downlink del 5G possono essere pericolosi nonostante la propagazione in campo lontano. Alla luce di tali considerazioni, gli autori chiedono la progettazione di comunicazioni cellulari e schemi di rete che costringano un PA a evitare la generazione di campi a RF, laddove questo sia puntato su un utente umano con un'angolazione che produce un livello pericoloso in termini di densità di potenza e SAR. A tal fine, l'articolo individua, quale futuro ambito di lavoro, lo sviluppo della nozione di tecniche che riducano l'esposizione umana ai campi a RF nei downlink del 5G (Imtiaz e Seungmo, 2017).

È interessante notare che in questo articolo (Imtiaz e Seungmo, 2017) si fa riferimento solo alla frequenza 5G di 28 GHz, una delle frequenze pioniere, con la simulazione di un solo dispositivo utente connesso, utilizzando l'intera banda di frequenza in condizioni statiche e stazionarie.

Un altro articolo (Baracca et al., 2018) del gruppo Nokia, che prende in considerazione le stazioni base (SB) massive MIMO, propone un approccio statistico per valutare le condizioni di esposizione a RF attorno a tali

stazioni basandosi sul modello di canale spaziale 3D sviluppato dal terzo progetto di partenariato generazionale (3GPP) e valuta in che modo la potenza si concentra in un sistema pratico quando vengono prese in considerazione ipotesi realistiche riguardanti la distribuzione delle apparecchiature utente e i modelli di traffico. La metodologia consiste nell'eseguire simulazioni di sistema che tengono conto di scenari di diffusione realistici in termini di altezza dell'installazione, apparecchiature utente, distribuzione dei dispositivi e traffico, per valutare la funzione di distribuzione cumulativa (FDC) della potenza di trasmissione effettiva della SB. *L'approccio statistico proposto contribuisce a migliorare i metodi di calcolo già definiti dalla Commissione elettrotecnica internazionale (IEC, 2017) e a supportare la diffusione di SB massive MIMO per le reti cellulari 5G e oltre.* A conclusione, gli autori sottolineano che *tutti gli approcci statistici compreso quello da loro utilizzato, sebbene basati su ipotesi realistiche, richiedono comunque tecniche complementari, basate ad esempio sul controllo della potenza e sull'adattamento del beamforming* (Sambo et al., 2015)*, al fine di garantire che i vincoli del CEM siano rispettati presso le SB per tutte le possibili configurazioni effettive*.

Per quanto riguarda la valutazione dell'esposizione, Neufeld e Kuster (2018), in un articolo su Health Physics, hanno lanciato un allarme esortando a rivedere gli standard di esposizione esistenti con tempi di media più brevi per affrontare il potenziale danno termico derivante da impulsi brevi e forti: *I dispositivi wireless a banda larga estrema che operano al di sopra dei 10 GHz possono trasmettere dati in raffiche da pochi millisecondi a secondi. Anche se i valori di densità di potenza mediata per il tempo e l'area rimangono entro i limiti di sicurezza accettabili per l'esposizione continua, queste esplosioni possono portare a picchi di temperatura brevi nella pelle delle persone esposte. ... I [presenti] risultati mostrano inoltre che il rapporto picco-media di 1 000 tollerato dalle linee guida ICNIRP può comportare danni permanenti ai tessuti anche dopo esposizioni brevi, evidenziando l'importanza di rivedere le linee guida sull'esposizione esistenti* (Neufeld e Kuster, 2018).

Kenneth Foster, dell'Università della Pennsylvania, ha ribattuto definendo inaccettabili tali affermazioni: *Poiché le tecnologie di comunicazione del mondo reale producono impulsi di fluenza molto inferiore rispetto agli impulsi estremi considerati da Neufeld e Kuster, i transitori termici risultanti saranno in ogni caso molto ridotti* (Foster, 2019).

L'Istituto Superiore di Sanità italiano nel rapporto ISTISAN 2019 (disponibile solo in italiano) riconosce che: *"(…) In base alle caratteristiche previste per i sistemi radianti utilizzati [per il 5G], al fine di valutare correttamente l'esposizione, occorrerà pertanto considerare non solo i valori medi di campo elettromagnetico, ma anche i valori massimi raggiunti per brevi periodi di esposizione. Tale aspetto richiederà un adeguamento della normativa nazionale che, ad oggi, non considera esposizioni di breve durata ma solo esposizioni continuative stabilendo limiti sulla base di valori di campo elettromagnetico mediati su 6 minuti [20 V/m, esposizione occasionale] o su 24 ore [6 V/m, esposizione residenziale/professionale per più di 4 ore al giorno]"* (ISTISAN 19/11, 2019).

L'incertezza riguardo alla valutazione dell'esposizione rimane irrisolta. Gli articoli di cui sopra evidenziano che la questione della valutazione dell'esposizione in seguito all'introduzione del 5G è complicata, soprattutto per quanto riguarda il monitoraggio dei continui cambiamenti di attività delle stazioni base (SB) e degli utenti in relazione alla tecnologia MIMO, mentre la posizione tecnica sull'esposizione nel nuovo scenario in riferimento alle emissioni 2G, 3G, 4G e 5G è ancora in fase di formulazione ed è quindi incerta. La valutazione dell'esposizione costituisce un argomento centrale di discussione prima che la tecnologia MMW e MIMO venga diffusa in tutto il pianeta.

1.3 Panoramica dell'azione strategica a livello internazionale e in Europa

1.3.1 Organizzazioni internazionali

L'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (Baan et al., 2011; IARC, 2013) ha classificato i CRF come "*possibilmente cancerogeni per l'uomo*" (gruppo 2B).

L'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) ha recentemente rilanciato un invito a manifestare interesse per varie revisioni sistematiche (2020). L'OMS sta intraprendendo una valutazione dei rischi per la salute in relazione ai CRF, da pubblicare come monografia nelle serie dei criteri di sanità ambientale. Questa pubblicazione integrerà le monografie sui campi statici (2006) e sui campi a frequenza estremamente bassa (2007), e aggiornerà la monografia sui campi a RF pubblicata nel 1993 (OMS, 1993).

Nel marzo 2020 la Commissione internazionale per la protezione dalle radiazioni non ionizzanti (ICNIRP) ha pubblicato nuove linee guida che coprono diverse nuove tecnologie, tra cui il 5G (ICNIRP, 2020a), e introducono restrizioni nuove e riviste riguardo a quest'ultimo. Sul sito web dell'ICNIRP sono disponibili informazioni esaustive sulle nuove linee guida e sulle differenze tra le versioni del 1998 e del 2020. Le linee guida si riferiscono solo agli effetti termici causati da 6 minuti e 30 minuti di esposizione ai CRF, pertanto riguardano solo l'esposizione a breve termine. Le linee guida di sicurezza per la tecnologia 5G attualmente in uso sono state fissate nonostante le ricerche scientifiche condotte siano ancora insufficienti, inoltre le conoscenze scientifiche sottoposte a revisione inter pares sugli effetti non termici delle RF già in uso non sono state prese in considerazione in tutte le linee guida ICNIRP (ICNIRP, 2020c).

1.3.2 Organizzazioni e governi europei (per anno)

La risoluzione 1815 del Consiglio d'Europa evidenzia che: "*[...] la necessità [di] indipendenza e credibilità è cruciale per compiere una valutazione trasparente ed equilibrata del potenziale impatto negativo per l'ambiente e la salute umana. [...] L'Assemblea raccomanda che gli Stati membri del Consiglio d'Europa: [...] intraprendano tutte le ragionevoli misure per ridurre l'esposizione ai CEM, in particolare alle radiofrequenze emesse dai telefoni mobili, e particolarmente l'esposizione dei bambini e dei giovani che sembrano essere maggiormente a rischio per quanto riguarda i tumori alla testa; riconsiderino le basi scientifiche per gli attuali standard di esposizione ai CEM fissati dall'ICNIRP, che hanno serie limitazioni [...]; mettano in atto campagne di informazione e crescente consapevolezza sul rischio di possibili effetti nocivi a lungo termine sull'ambiente e la salute umana, specialmente indirizzate a bambini, adolescenti e giovani in età riproduttiva; [...] per i bambini in generale e in particolare nelle scuole nelle classi, si dia la preferenza a connessioni Internet cablate, e regolino severamente l'uso dei cellulari da parte degli alunni nei locali della scuola; [...] incrementino i fondi pubblici per la ricerca indipendente [...] per valutare i rischi per la salute.*" (Assemblea parlamentare, 2011)

Nel 2013 l'Agenzia francese per la sicurezza sanitaria dell'alimentazione, dell'ambiente e del lavoro (ANSES) (...) *emette raccomandazioni per limitare l'esposizione alle radiofrequenze dal momento che elementi di prova limitati indicano diversi effetti biologici nell'uomo o negli animali. Inoltre, alcune pubblicazioni suggeriscono un possibile aumento del rischio di tumore al cervello, a lungo termine, per coloro che fanno un uso intensivo di telefoni cellulari. Alla luce di queste informazioni, e in un contesto caratterizzato dal rapido sviluppo di tecnologie e pratiche, l'ANSES raccomanda di limitare l'esposizione della popolazione alle radiofrequenze – in particolare dei telefoni cellulari – segnatamente per i bambini e gli utenti intensivi, e di controllare l'esposizione complessiva derivante dalle antenne ripetitrici. Inoltre, l'Agenzia continuerà ad adoperarsi a favore degli individui elettrosensibili, in particolare esaminando tutti i dati francesi e internazionali disponibili su questo argomento che merita maggiore attenzione. Pertanto, per limitare l'esposizione alle radiofrequenze, soprattutto nei gruppi di popolazione più vulnerabili, l'Agenzia raccomanda: - per gli adulti che fanno un uso intensivo di telefonia mobile (in modalità conversazione): di utilizzare sistemi di vivavoce e più in generale, per tutti gli utenti, di favorire l'acquisto di telefoni con i più bassi valori di SAR;- di ridurre l'esposizione dei bambini favorendo un uso moderato dei telefoni cellulari; di continuare a migliorare la caratterizzazione dell'esposizione della popolazione in ambienti esterni e interni attraverso l'uso di campagne di misurazione; di sottoporre lo sviluppo di nuove infrastrutture di rete di telefonia mobile a studi preliminari in merito alla caratterizzazione delle esposizioni e di condurre uno studio approfondito delle conseguenze di un'eventuale moltiplicazione del numero di antenne ripetitrici al fine di ridurre i livelli di esposizione ambientale; - di documentare le condizioni relative agli impianti esistenti che causano la più alta esposizione della popolazione e di verificare in che misura tali esposizioni possono essere ridotte con mezzi tecnici; - di provvedere affinché tutti i dispositivi comuni che emettono campi elettromagnetici destinati a essere utilizzati in prossimità del corpo (telefoni DECT, tablet, baby monitor, ecc.) consentano di visualizzare il livello massimo di esposizione generata (SAR, ad esempio), come già avviene per i telefoni cellulari; a conclusione, al fine di porre rimedio alle diverse incertezze individuate durante*

lo svolgimento del presente lavoro, e oltre ai progetti di ricerca già avviati nell'ambito del Piano nazionale di ricerca sulla salute ambientale e occupazionale, l'Agenzia si sta adoperando per formulare anche una serie di raccomandazioni di ricerca (ANSES, 2013).

Il comitato scientifico dei rischi sanitari emergenti e recentemente identificati della Commissione europea (CSRSERI) è stato incaricato di analizzare i rischi dei campi elettromagnetici e riesamina periodicamente le prove scientifiche disponibili per valutare se esse sostengano ancora i limiti di esposizione proposti nella raccomandazione del Consiglio 1999/519/CE. Nel suo ultimo parere del gennaio 2015, il CSRSERI ha rilevato la mancanza di prove in merito al fatto che le radiazioni del CEM influenzino le funzioni cognitive degli esseri umani o contribuiscano a un aumento dei casi di cancro negli adulti e nei bambini (CSRSERI, 2015). Tuttavia, l'Alleanza Internazionale sui campi elettromagnetici (IEMFA) ha osservato che molti membri del CSRSERI potevano trovarsi in una situazione di conflitto di interessi, poiché intrattenevano rapporti professionali o ricevevano finanziamenti da varie società di telecomunicazioni.

Successivamente, in una dichiarazione del dicembre 2018, il comitato scientifico dei rischi sanitari, ambientali ed emergenti (CSRSAE), in sostituzione dell'ex CSRSERI, ha presentato una stima preliminare dell'importanza del 5G, reputandola elevata. Inoltre, il comitato valuta la portata, l'urgenza e le interazioni (con ecosistemi e specie) del possibile pericolo come elevate e ha altresì suggerito che un ambiente caratterizzato dalla diffusione del 5G potrebbe comportare conseguenze biologiche a causa della mancanza di *(...) prove su cui basare l'elaborazione di linee guida sull'esposizione alla tecnologia 5G* (CSRSAE, 2018).

In un briefing del giugno 2017, il Servizio di ricerca del Parlamento europeo ha dichiarato: *Infine, le ricerche condotte in merito agli impatti del 5G sulla salute sono poche, poiché la maggior parte degli studi fino ad oggi si è occupata della precedente generazione di tecnologia mobile. Secondo un recente studio, ciò potrebbe rivelarsi un'ulteriore strozzatura qualora il 5G dovesse comportare rischi per la salute a causa della sua concentrazione urbana e della sua struttura cellulare densa, dell'uso di frequenze a microonde molto più elevate e della sua concentrazione altamente direzionale. Nel 2016 uno studio finanziato dal governo statunitense ha destato preoccupazioni poiché nei suoi risultati preliminari ha rilevato tassi significativamente maggiori di tumori rari del cervello e del cuore nei ratti esposti a radiazioni wireless. Altre ricerche e pubblicazioni del 2017 suggeriscono altresì che l'uso a lungo termine del telefono cellulare potrebbe aumentare il rischio di cancro al cervello. Tuttavia, l'ultimo parere pubblicato dal gruppo di esperti della Commissione nel 2015 e l'attività di ricerca dell'Organizzazione mondiale della sanità non riconoscono un collegamento diretto. In Francia, nel frattempo, un riesame delle radiazioni wireless ha concluso che è necessario valutare tutti i dispositivi wireless in relazione al loro impatto sulla salute dei bambini e raccomanda solo un uso moderato e controllato da parte di questi ultimi. La questione, di natura complessa, rimane quindi controversa in attesa dei risultati di ulteriori ricerche* (EPRS, 2017).

Un documento dell'EPRS più recente affermava inoltre che *la recente letteratura accademica evidenzia che le radiazioni wireless continue sembrano avere effetti biologici soprattutto se si tiene conto delle particolari caratteristiche del 5G: la combinazione di MMW, una frequenza maggiore, la quantità di trasmettitori e la quantità di connessioni. Vari studi suggeriscono che il 5G avrebbe effetti sulla salute di esseri umani, piante, animali, insetti e microbi e, poiché il 5G è una tecnologia non testata, un approccio cauto sarebbe prudente (EPRS, 2020).*

L'Ufficio federale tedesco per la protezione dalle radiazioni ha pubblicato un rapporto in cui afferma quanto segue: *tra qualche anno il 5G porterà all'uso di frequenze più elevate. Tuttavia, gli effetti correlati non sono stati oggetto di studi approfonditi. L'Ufficio federale per la protezione dalle radiazioni consiglia un'espansione prudente del 5G e valuterà ulteriormente gli effetti delle nuove bande di frequenza* (FORPG, 2019).

Nel 2020, il consiglio scientifico per i campi elettromagnetici dell'Autorità svedese per la sicurezza radioattiva (SSM), ha pubblicato il suo 14° rapporto. Si tratta di un rapporto di consenso, il che significa che tutti i membri del consiglio scientifico sono d'accordo con il rapporto in tutte le sue parti. Nonostante finora non siano stati accertati rischi per la salute in relazione a campi elettromagnetici deboli, l'Autorità sostiene

che: *È importante condurre ulteriori ricerche, in particolare per quanto riguarda gli effetti a lungo termine, poiché l'esposizione interessa l'intera popolazione. Una questione chiave in tal senso è indagare ulteriormente sulla relazione tra l'esposizione alle onde radio e lo stress ossidativo osservato negli studi sugli animali e stabilire se e in che misura ciò può influire sulla salute umana. È inoltre necessario svolgere ulteriori ricerche riguardo alla diminuzione della conta spermatica, alla vitalità degli spermatozoi e alla diminuzione del testosterone sierico a seguito dell'esposizione alle onde radio dei testicoli, in quanto fenomeni riscontrati negli studi sugli animali, prima di poter trarre conclusioni sulle possibili implicazioni per la salute umana* (SSM, 2020).

L'Istituto austriaco di tecnologia (AIT) afferma quanto segue: *1) I campi elettromagnetici sono già stati considerati un potenziale rischio per la salute con le precedenti generazioni di comunicazioni radiomobili. Nel 2011, l'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC) ha classificato le radiazioni dei telefoni cellulari come "possibilmente cancerogene". Ancora oggi gli esperti continuano a discutere di questo argomento sollevando aspre polemiche. 2) Il 5G, l'ultima generazione di reti di telefonia mobile, promette di trasmettere maggiori quantità di dati con una latenza inferiore. L'Industria 4.0, i giochi in realtà aumentata o l'Internet delle cose si basano su prestazioni più elevate di questo tipo. 3) La valutazione dei rischi e delle lacune conoscitive suggerisce l'adozione di una regolamentazione precauzionale e di un approccio prudente al 5G* (Kastenhofer, 2020).

Il consiglio sanitario dei Paesi Bassi ha pubblicato il suo parere sul tema 5G e salute nel settembre 2020. Di seguito è riportata una selezione di citazioni tratte dal rapporto: *Il lancio delle reti 5G è appena iniziato. Pertanto, non esistono ancora studi in merito agli effetti sulla salute in relazione all'esposizione (a lungo termine) a campi elettromagnetici con le frequenze riservate al 5G; Secondo il comitato, non si può escludere che l'incidenza di cancro, un calo della fertilità maschile, scarsi esiti di gravidanza e difetti alla nascita possano essere associati all'esposizione a campi elettromagnetici a radiofrequenze. Tuttavia, il comitato ritiene che la relazione tra l'esposizione e queste e altre malattie o condizioni non sia provata né probabile; Sono state condotte pochissime ricerche sugli effetti dell'esposizione a frequenze intorno a 26 GHz; Il comitato raccomanda di non utilizzare la banda di frequenza a 26 GHz per il 5G finché non saranno stati valutati i potenziali rischi per la salute; Il comitato raccomanda di basarsi sulle ultime linee guida della Commissione internazionale per la protezione dalle radiazioni non ionizzanti (ICNIRP) ai fini della definizione della politica di esposizione nei Paesi Bassi. Poiché non si può escludere che anche l'esposizione a norma degli ultimi standard ICNIRP possa avere effetti sulla salute, il comitato raccomanda di adottare un approccio cauto e di mantenere le esposizioni al livello più basso ragionevolmente possibile.* In questo rapporto vengono menzionati gli effetti avversi comuni derivanti dall'esposizione alle radiofrequenze, ma in conclusione il comitato raccomanda solo di adottare un approccio cauto (consiglio sanitario dei Paesi Bassi, 2020).

In Svizzera, l'Ufficio federale dell'ambiente (UFAM) è l'organo governativo responsabile del monitoraggio e della valutazione della ricerca sugli effetti sulla salute delle radiazioni non ionizzanti provenienti da sorgenti fisse nell'ambiente. Le sue mansioni includono l'informazione e l'aggiornamento del pubblico sullo stato attuale della ricerca, che costituisce la base per la definizione dei limiti normativi ambientali stabiliti nell'ordinanza svizzera sulla protezione dalle radiazioni non ionizzanti. Laddove emergano nuove conoscenze ed esperienze scientifiche affidabili, l'UFAM formula raccomandazioni al Consiglio federale della Svizzera affinché adegui suddetti limiti normativi ambientali. L'UFAM ha nominato a tal fine un gruppo consultivo di esperti svizzeri di varie discipline con competenza scientifica in materia di campi elettromagnetici e radiazioni non ionizzanti, che ha iniziato i suoi lavori nel luglio 2014. Il gruppo si chiama BERENIS, sulla base di un acronimo del rispettivo termine tedesco. Gli esperti del BERENIS esaminano regolarmente la letteratura scientifica e valutano le pubblicazioni che considerano pertinenti per la tutela dell'uomo da potenziali effetti negativi. Nell'ambito del suo operato, il BERENIS si occupa anche delle radiazioni non ionizzanti a frequenze inferiori a 10 GHz.

Nel numero speciale della newsletter del BERENIS (BERENIS, 2021), viene presentata una valutazione aggiornata di una possibile correlazione tra stress ossidativo ed esposizione a campi elettromagnetici nonché dei loro presunti effetti sulla salute. A tal fine, sono stati individuati e riassunti studi pertinenti su animali e cellule pubblicati tra il 2010 e il 2020. L'UFAM 1 pubblicherà a breve un rapporto completo che presenterà in modo più dettagliato questi recenti studi (non ancora disponibile al momento della presente

relazione). La newsletter contiene una versione ridotta del rapporto, riproposta di seguito: *La maggior parte degli studi sugli animali e più della metà degli studi sulle cellule hanno fornito prove di un aumento dello stress ossidativo causato da CRF (...). Questa nozione si basa sull'osservazione in un ampio numero di tipi cellulari, effettuata applicando tempi di esposizione e dosaggi diversi (SAR [tasso di assorbimento specifico] o intensità di campo), anche nell'intervallo dei limiti normativi.* Da questa revisione della letteratura emerge che uno dei meccanismi alla base degli effetti negativi dei CRF è lo stress ossidativo, il quale produce radicali liberi che compromettono una serie di funzioni diverse (Yakymenko, 2016).

1.4 Effetti biologici diversi da quelli analizzati nella presente revisione (FR1 e FR2)

La presente revisione si limita a esaminare la cancerogenicità e gli effetti avversi per la riproduzione/lo sviluppo correlati all'esposizione alle radiofrequenze osservati in studi epidemiologici e condotti su animali da laboratorio, pubblicati a partire dal 1945. Tuttavia, per comprendere meglio l'impatto delle RF sulla salute umana, non si può ignorare il fatto che sono stati segnalati altri effetti biologici non termici. Basta citare, ad esempio, la preponderanza di ricerche pubblicate dal 1990 al 2020, che hanno riscontrato vari effetti significativi derivanti dall'esposizione alle radiazioni a radiofrequenza. Complessivamente, il 75 % (n=711) dei 944 studi sulle radiazioni a radiofrequenza analizzati ha rilevato la presenza effetti biologici (Moskowitz, 2018).

Il programma nazionale di tossicologia degli Stati Uniti (NTP) ha riscontrato che l'esposizione ai CRF era associata a un aumento dei danni al DNA. In particolare, si è osservato che l'esposizione ai CRF era collegata ad aumenti significativi dei danni al DNA nella corteccia frontale del cervello nei topi maschi, nelle cellule del sangue dei topi femmine e nell'ippocampo dei ratti maschi. I fattori che influenzano la probabilità che il DNA danneggiato porti allo sviluppo tumori sono molteplici. L'NTP intende condurre ulteriori studi per approfondire le conoscenze riguardo alle modalità in cui i CRF potrebbero causare danni al DNA (Smith-Roe et al., 2019). Negli studi dell'NTP sono stati osservati altri effetti avversi, tra cui riduzione del peso alla nascita, rotture dei filamenti del DNA nelle cellule cerebrali, che costituiscono un elemento a supporto dei risultati relativi al cancro (Yakymenko, 2015), aumento dell'incidenza di lesioni proliferative (iperplasia) e aumento correlato all'esposizione dell'incidenza della cardiomiopatia del ventricolo destro nei ratti maschi e femmine (NTP, 2018).

Le MMW, raramente incluse negli studi di cui sopra, presentano caratteristiche specifiche. Tali onde sono per lo più assorbite nei primi 1 o 2 mm della pelle umana e negli strati superficiali della cornea. Pertanto, la pelle o le zone vicine alla superficie dei tessuti sono i bersagli primari di tali radiazioni. Poiché la pelle contiene capillari e terminazioni nervose, gli effetti biologici delle MMW possono essere trasmessi attraverso meccanismi molecolari dalla pelle o attraverso il sistema nervoso. Gli effetti termici (o di riscaldamento) si verificano quando la densità di potenza delle onde è superiore a 5-10 mW/cm2 (Foster, 1998).

Tali MMW ad alta intensità agiscono sulla pelle umana e sulla cornea in funzione della dose, a partire da una sensazione di calore fino a causare dolore e danni fisici a esposizioni più elevate. L'aumento della temperatura influenza la crescita, la morfologia e il metabolismo delle cellule, induce la produzione di radicali liberi e danneggia il DNA. Pochi studi hanno esaminato l'esposizione prolungata alle MMW a bassa intensità e nessuna ricerca si è concentrata sull'esposizione a MMW in combinazione con altre radiazioni a RF. Alcuni studi hanno segnalato che la radiazione inibisce la progressione del ciclo cellulare mentre altri studi non hanno riportato effetti biologici (Le Drean et al., 2013).

(Ramundo-Orlando, 2010) ha rilevato che *un ampio numero di studi cellulari ha indicato che le MMW possono alterare le proprietà strutturali e funzionali delle membrane*. L'esposizione a MMW può colpire la membrana plasmatica modificando l'attività del canale ionico o modificando il doppio strato fosfolipidico. Anche le molecole d'acqua sembrano avere un ruolo in questi effetti. Le terminazioni nervose cutanee sono un probabile bersaglio delle MMW e il possibile punto di partenza di numerosi effetti biologici. Le MMW

possono attivare il sistema immunitario attraverso la stimolazione del sistema nervoso periferico (Ramundo-Orlando, 2010).

Nel 1998, scienziati attivi presso gli istituti di ricerca dell'esercito degli Stati Uniti hanno pubblicato un'importante rassegna della ricerca sulle MMW, riscontrando che *l'aumento della sensibilità e persino l'ipersensibilità dei singoli individui alle MMW possono essere reali. A seconda delle caratteristiche di esposizione, in particolare della lunghezza d'onda, una radiazione MMW a bassa intensità è stata percepita da una percentuale compresa tra l'8 e il 30 % dei soggetti sani (Lebedeva, 1993, 1995). Alcuni studi clinici hanno riportato un'ipersensibilità alle MMW, limitata o non limitata a una determinata lunghezza d'onda (Golovacheva, 1995). È inoltre opportuno considerare che gli effetti biologici di un'esposizione prolungata o cronica dell'intero corpo o di una vasta area del corpo alle MMW non sono mai stati oggetto di studio. I limiti di sicurezza per questi tipi di esposizioni si basano esclusivamente su previsioni di deposito di energia e di riscaldamento da parte delle MMW, ma alla luce di studi recenti questo approccio non è necessariamente adeguato*" (Pakhomov et al., 1998).

Nel 1977, Zalyubovskaya pubblicò uno studio che esaminava gli effetti dell'esposizione dei topi a radiazioni millimetriche (37-60 GHz; 1 milliwatt per centimetro quadrato) per 15 minuti al giorno per 60 giorni. I risultati riscontrati negli animali sono stati confrontati con un campione di persone che lavorava con generatori millimetrici. Di seguito si riporta la sintesi dei rapporti cartacei: *Studi morfologici, funzionali e biochimici condotti sull'uomo e sugli animali hanno rilevato che le onde millimetriche hanno causato cambiamenti nel corpo che si manifestano in alterazioni strutturali della pelle e degli organi interni, cambiamenti qualitativi e quantitativi nella composizione del sangue e del midollo osseo nonché cambiamenti nell'attività riflessa condizionata, nella respirazione dei tessuti, nell'attività degli enzimi che partecipano ai processi di respirazione dei tessuti e nel metabolismo nucleico. Il grado di effetti sfavorevoli delle onde millimetriche dipende dalla durata della radiazione e dalle caratteristiche individuali dell'organismo*" (Zaljubovskaja, 1977).

Le radiazioni MMW hanno un impatto anche sui microbi. Nel 2014 è stata pubblicata una revisione riguardante gli effetti delle MMW sui batteri. Gli autori hanno riassunto i loro risultati come segue: (…) *batteri e altre cellule potrebbero comunicare tra loro mediante il campo elettromagnetico in un intervallo di sub-frequenze estremamente alte. Queste MMW hanno colpito l'Escherichia coli e molti altri batteri, deprimendo principalmente la loro crescita e modificando proprietà e attività. Detti effetti non erano di natura termica e dipendevano da diversi fattori. L'interazione delle MMW con i batteri ha determinato cambiamenti nella loro sensibilità a diverse sostanze chimiche biologicamente attive, inclusi gli antibiotici. Questi effetti sono importanti per comprendere i mutamenti delle vie metaboliche e distinguere il ruolo dei batteri nell'ambiente; potrebbero infatti portare alla resistenza agli antibiotici nei batteri.* (Adebayo et al., 2014).

Una modifica della sensibilità dei batteri agli antibiotici mediante l'irradiazione di MMW può essere importante per la comprensione della resistenza agli antibiotici nell'ambiente. A questo proposito, è interessante osservare che i batteri sopravvissuti in prossimità delle stazioni di telecomunicazione come il Bacillus e il Clostridium spp. sono risultati multiresistenti (Soghomonyan et al., 2016).

Da un articolo di recente pubblicazione è emerso che *nel loro insieme, l'irradiazione con microonde [pulsate a 3,5 GHz ad alta potenza] e l'acqua irradiata da MW possono alterare notevolmente la fisiologia cellulare, mentre i mezzi irradiati e le soluzioni saline bilanciate inducono cambiamenti trascurabili o irrilevanti che non influiscono sulla salute cellulare* (Bhartiya et al., 2021).

L'esistenza di risposte biologiche non termiche è ormai nota. Infatti alcune frequenze sono già utilizzate, in determinate branche della medicina, per scopi terapeutici, tra cui la rigenerazione dei nervi, la guarigione delle ferite, il decorso dei trapianti, il diabete e l'ischemia miocardica e cerebrale (infarto e ictus), tra le altre condizioni. Alcuni studi suggeriscono anche possibili benefici nel controllo della malignità. Campi elettrici alternati a bassa intensità e a frequenza intermedia (campi per la cura del tumore) che colpiscono le cellule in fase di divisione nel glioblastoma multiforme (tumore maligno al cervello) senza danneggiare, in genere, le cellule normali, vengono utilizzati per scopi terapeutici (Guo et al., 2011; Zimmerman et al., 2013; Alphandéry, 2018).

Poiché qualsiasi medicinale può anche comportare alcuni effetti avversi, ai fini della valutazione dei rischi dovrebbero essere considerati anche gli effetti avversi non termici dei CRF. In sintesi, la ricerca sottoposta a revisione inter pares mostra che l'esposizione a breve termine alle radiazioni MMW non colpisce solo le cellule umane, ma può anche comportare cambiamenti nella sensibilità di batteri dannosi per l'uomo in particolare a varie sostanze chimiche biologicamente attive, tra cui gli antibiotici.

Poiché sono state condotte poche ricerche in merito alle conseguenze sulla salute derivanti dall'esposizione a lungo termine alle MMW, l'ampia diffusione dell'infrastruttura 5G costituisce un esperimento di massa che potrebbe avere impatti negativi sulla salute pubblica. Sfortunatamente, pochi studi hanno esaminato l'esposizione prolungata (a lungo termine) alle MMW a bassa intensità e nessuna ricerca di cui gli autori sono a conoscenza si è concentrata sull'esposizione a MMW in combinazione con altre radiazioni a RF.

1.5 Conflitto sociale legato al 5G

Un altro aspetto oggetto di discussione in relazione al 5G è la polarizzazione sociale. Attualmente, sia gli attivisti dei movimenti contro il 5G che i suoi promotori sostengono l'esistenza di migliaia di studi in merito agli effetti sulla salute delle radiofrequenze utilizzate nella comunicazione wireless e del relativo campo elettromagnetico. Gli attivisti affermano che gli studi evidenziano numerosi effetti dannosi sulla salute, mentre i promotori del 5G sostengono che gli studi non mostrano alcun effetto negativo in tal senso. Entrambe le parti fanno riferimento all'EMF-Portal, una banca dati specializzata con sede in Germania: *La piattaforma di informazioni Internet EMF-Portal dell'Università RWTH di Aquisgrana riassume sistematicamente i dati emersi dalla ricerca scientifica sugli effetti dei campi elettromagnetici. Tutte le informazioni sono rese disponibili sia in inglese che in tedesco. L'elemento centrale dell'EMF-Portal è un'ampia banca dati di scoping dotata di un inventario che comprende 32 119 pubblicazioni e 6 805 sintesi di singoli studi scientifici sugli effetti dei campi elettromagnetici* (homepage dell'EMF Portal). Le 32 119 pubblicazioni (al 20 ottobre 2020) comprendono gli studi di tutti i tipi di *endpoint* biologici e tecnici correlati a tutti i campi elettromagnetici generati da RF. Tuttavia, la raccolta di studi relativi alle frequenze MMW del 5G è scarsa (circa 100) e, per la maggior parte, riguarda studi tecnico/dosimetrici. Di conseguenza, sia le dichiarazioni che affermano l'esistenza di effetti avversi riguardo alla sicurezza delle MMW del 5G sia quelle che li negano si basano su ipotesi e non su prove scientifiche.

La questione del conflitto sociale è trattata in modo esaustivo da Leszczynski (2020). È evidente che lo scenario in cui il 5G dovrebbe essere sfruttato è ricco di incertezze da un lato, di smentite dall'altro, nonché di esagerati allarmismi.

2. Obiettivi dello studio e metodologia

La presente revisione mira a valutare lo stato attuale delle conoscenze sugli effetti non termici relativi ai rischi cancerogeni e per la riproduzione/lo sviluppo dei CRF sfruttati dal 5G, come emersi da studi sperimentali in vivo e studi epidemiologici, considerando separatamente le frequenze 700-3 600 MHz e 26 000 MHz.

2.1 Motivazione

La presente revisione delle prove scientifiche attualmente disponibili si concentra sugli effetti cancerogeni e gli effetti sulla riproduzione/lo sviluppo derivanti dalle RF dei sistemi di telecomunicazione dei telefoni cellulari che utilizzano le reti da 2G a 5G, basandosi sia su studi sugli animali in vivo che su studi epidemiologici sull'uomo.

Gli studi valutati sono stati suddivisi in due gruppi:

1) studi che valutano gli effetti sulla salute derivanti dalle RF alla gamma di frequenza più bassa (FR) (FR1: da 450 a 6 000 MHz), che include anche le frequenze utilizzate nelle attuali generazioni da 2G a 4G della rete cellulare a banda larga. Le prove attuali fornite dagli studi sulle generazioni da 1G a 4G sono al momento le migliori disponibili. Gli studi sono stati valutati utilizzando metodi narrativi;

2) studi che valutano gli effetti sulla salute derivanti dalle RF alla gamma di frequenza più alta (FR2: da 24 a 100 GHz - MMW). Le frequenze più elevate sono nuove, il loro utilizzo è inedito per la comunicazione mobile, e sono specifiche della nuova tecnologia 5G, che presenta particolari caratteristiche fisiche e interazioni di natura biologica (minore penetrazione, maggiore energia, ecc.). Dette frequenze sono state considerate separatamente utilizzando un metodo di *scoping review*.

Le *scoping review* sono estremamente utili per valutare le prove risultanti dalla ricerca e sono spesso utilizzate per classificare o raggruppare le prove scientifiche esistenti in un determinato campo in termini di natura, qualità, altre caratteristiche e volume. La presente *scoping review* è stata condotta applicando i principi di trasparenza, riproducibilità e rigore. A tal fine, come quadro metodologico del presente lavoro, sono stati adottati gli elementi di reporting preferiti per le revisioni sistematiche e l'estensione delle meta-analisi per le *scoping review* (PRISMA-ScR). Almeno due revisori hanno lavorato in modo indipendente su ogni fase della presente revisione: l'uniformità e la standardizzazione del processo decisionale sono state garantite attraverso la discussione e il raggiungimento del consenso tra i revisori. Benché venga operata una distinzione tra la revisione narrativa (FR1) e la *scoping review* (FR2), i criteri di selezione e valutazione indicati per le *scoping review* sono stati adottati sia per le ricerche che per l'inclusione/esclusione degli studi sugli *endpoint* biologici relativi al cancro e alla riproduzione/lo sviluppo.

2.1.1 Cancro

Gli studi epidemiologici sono potenzialmente suscettibili di diverse fonti di errore. Nell'ambito del processo di revisione è stata valutata la qualità degli studi e sono stati considerati tutti gli studi informativi. L'informatività di uno studio è la sua capacità di mostrare un'autentica associazione, ove presente, tra l'agente e il cancro, e la mancanza di un'associazione, laddove questa non sussista. I fattori chiave dell'informatività includono: una popolazione di studio di dimensioni sufficienti per ottenere stime precise in merito all'effetto, un lasso di tempo sufficiente tra l'esposizione e la misurazione dell'esito affinché l'effetto, se presente, sia osservabile, la presenza di un adeguato contrasto di esposizione (intensità, frequenza e/o durata), definizioni di esposizione biologicamente rilevanti, e finestre temporali pertinenti e ben definite per l'esposizione e l'esito (preambolo IARC, 2019).

Come illustrato nel preambolo IARC, la maggior parte degli agenti cancerogeni umani sottoposta a studi esaurienti per la cancerogenicità negli animali da esperimento ha prodotto risultati positivi in una o più specie di animali. Per alcuni agenti la cancerogenicità negli animali da esperimento è stata dimostrata prima che gli studi epidemiologici ne identificassero la cancerogenicità nell'uomo. Sebbene da tale

osservazione non possa conseguire che tutti gli agenti che causano il cancro negli animali da esperimento causano anche il cancro nell'uomo, è biologicamente plausibile che gli agenti per i quali vi sono prove sufficienti di cancerogenicità negli animali da esperimento presentino un rischio cancerogeno per l'uomo (preambolo IARC, 2019).

Tutti gli studi a lungo termine disponibili sul cancro negli animali da esperimento in relazione ai CRF sono stati presi in considerazione nella revisione, dopo un'approfondita valutazione delle caratteristiche dello studio. Gli studi giudicati irrilevanti ai fini della valutazione o ritenuti inadeguati (ad esempio, durata troppo breve, numero di animali troppo esiguo, scarsa sopravvivenza, valutazione dell'esposizione, ecc.) sono stati omessi. Sul tema dell'esecuzione di esperimenti sulla cancerogenicità a lungo termine sono state pubblicate varie linee guida (ad es. OCSE, 2018a), i cui criteri sono stati presi come riferimento per valutare l'adeguatezza degli studi.

Nell'ambito degli studi sulle RF in relazione al cancro, negli ultimi decenni sono già state effettuate revisioni esaurienti, sia epidemiologiche che sperimentali, della letteratura; in particolare ci si riferisce qui alla monografia IARC 102, che si è occupata della gamma di RF da 30 kHz a 300 Ghz. Nel maggio 2011, 30 scienziati di 14 paesi si sono riuniti presso l'IARC di Lione, in Francia, per valutare la cancerogenicità dei CRF. Le valutazioni sono state pubblicate come volume 102 delle monografie IARC. Una sintesi delle conclusioni del gruppo di lavoro e la motivazione della valutazione, unitamente agli studi a sostegno delle conclusioni, sono state pubblicate nel maggio 2011 (Baan et al., 2011), mentre la monografia completa è stata pubblicata nell'aprile 2013 (IARC, 2013).

La redazione della monografia IARC sulle RF è stata programmata in modo tale da includere i risultati dell'ampio studio caso-controllo internazionale INTERPHONE sull'uso del telefono cellulare (condotto nel 2003-2004; pubblicato nel 2010). Si è quindi deciso di adottare la pubblicazione della monografia 102 (IARC, 2013) come "riferimento chiave" per aggiornare i dati del 2011 all'anno 2020 e quindi produrre la presente relazione. Dopo aver raccolto ed esaminato i lavori originali relativi all'analisi IARC 2011, pubblicata nel 2013 e citata come (IARC, 2013), e tenuto conto dei relativi criteri di valutazione in modo da conformarsi ad essi nelle valutazioni successive, sono stati raccolti tutti i lavori pertinenti dal 2011 in poi, applicando gli stessi criteri.

Una volta selezionata ed esaminata la letteratura disponibile in base ai criteri descritti di seguito, in linea con una *scoping review*, si è proceduto ad aggiornare le tabelle IARC (2013) al 2020. Gli studi selezionati, in forma di abstract, sono stati inseriti nel testo e nelle tabelle del capitolo "Valutazione dei singoli studi", suddivisi per *endpoint* studiato e per caratteristiche dello studio. Ogni studio è numerato allo stesso modo sia nell'abstract che nella tabella corrispondente. Nelle tabelle riassuntive, gli studi sono classificati senza commenti specifici, ma solo come adeguati/inadeguati per dimensione del campione, disegno di studio, valutazione dell'esposizione e, se adeguati, per risultati positivi/negativi/equivoci:

- *Adeguato*: nessun importante limite qualitativo o quantitativo.
- *Inadeguato*: importanti limiti qualitativi o quantitativi influenzano lo studio, che risulta non valido per dimostrare la presenza o l'assenza di specifici effetti avversi.

Quando si ritiene adeguato:

- *positivo*: aumento statisticamente significativo della patologia specifica in associazione all'esposizione ai CRF.
- *Equivoco:* l'effetto avverso è dimostrato adducendo un aumento marginale (aumento non statisticamente significativo) della patologia specifica che può essere associata ai CRF.
- *Negativo*: nessun aumento di patologie specifiche correlato ai CRF.

2.1.2 Riproduzione/sviluppo

Poiché ad oggi non esiste una revisione adeguata ed estesa degli studi sugli effetti sulla riproduzione/lo sviluppo, è stata eseguita una revisione di tutti gli studi pubblicati tra il 1945 e il 2020. Una volta selezionata ed esaminata la letteratura secondo i criteri descritti di seguito, i dati disponibili fino al 2020 sono stati riassunti in apposite tabelle.

Per quanto riguarda gli studi sugli animali, al fine di selezionare solo gli studi informativi, è stata condotta un'ulteriore selezione basata sulle linee guida dello studio NTP Modified One Generation Study e dell'OCSE 443, valutate nel 2014 (Foster et al., 2014) e ideate al fine di studiare gli animali da esperimento (roditori) per produrre prove in materia di patologia dello sviluppo, interferenti endocrini, riproduzione femminile, riproduzione maschile, apparato riproduttivo. Il disegno di studio, conformemente alle linee guida, prevede l'uso di almeno 10 animali/sesso/gruppo al fine di produrre risultati statisticamente solidi.

Gli abstract degli studi selezionati sono inseriti nel testo e nelle tabelle del capitolo "Valutazione dei singoli studi", suddivisi per *endpoint* studiato e per caratteristiche dello studio. Ogni studio è numerato e inserito con la stessa numerazione nella tabella corrispondente. Nelle tabelle riassuntive, gli studi sono classificati senza commenti specifici, ma solo come adeguati/inadeguati per dimensione del campione, disegno di studio, valutazione dell'esposizione e, se adeguati, per risultati positivi/negativi/equivoci:

- *Adeguato*: nessun importante limite qualitativo o quantitativo.
- *Inadeguato*: importanti limiti qualitativi o quantitativi influenzano lo studio, che risulta non valido per dimostrare la presenza o l'assenza di specifici effetti avversi.

Quando si ritiene adeguato:

- *Positivo*: aumento statisticamente significativo della patologia specifica in associazione all'esposizione ai CRF.
- *Equivoco:* l'effetto avverso è dimostrato adducendo un aumento marginale (aumento non statisticamente significativo) della patologia specifica che può essere associata ai CRF.
- *Negativo*: nessun aumento di patologie specifiche correlato ai CRF.

2.2 Strategia di ricerca

In primo luogo è stata effettuata una selezione delle parole chiave più adeguate:

Exposure (esposizione): EMF (CEM); RF; 5G; radiofrequency radiation (radiazione a radiofrequenza); radiofrequency (radiofrequenza); electromagnetic field (campo elettromagnetico); electromagnetic radiation (radiazione elettromagnetica).

Population (animal) (Popolazione (animale)): in vivo; experimental (sperimentale); animal (animale); rodent(s) (roditore/roditori); rat(s) (ratto/ratti); mouse (topo) mice (topi).

Population (human) (Popolazione (umana)): epidemiological (epidemiologico); observational (osservazionale); cross-sectional (trasversale); case-control (caso-controllo); worker(s) (lavoratore/lavoratori); military (militare); population (popolazione).

Outcome (carcinogenic effects): (Esito (effetti cancerogeni)) cancer (cancro); tumour (tumore).

Outcome (reproductive effects): (Esito (effetti sulla riproduzione)) reproductive (riproduzione); development (sviluppo); fertility (fertilità); sperm (sperma); ovary (ovaia); pregnancy (gravidanza); ano-genital (ano-genitale); estrus (estro).

Sulla base delle parole chiave, sono state elaborate le stringhe di ricerca in appresso al fine di raccogliere qualsiasi studio di interesse da PubMed, un'importante banca dati in cui sono contenute oltre 30 milioni di citazioni di letteratura biomedica tratte da MEDLINE, riviste di scienze della vita e libri online. Le citazioni possono includere collegamenti a contenuti di testo integrale da PubMed Central e da siti web di editori.

Studi sull'uomo, effetti cancerogeni

((epidemiologic* OR observation* OR "cross sectional" OR "case control" OR worker OR military OR population OR child OR employ*) AND (EMF OR RF OR 5G OR "radiofrequency radiation" OR radiofrequency OR "electromagnetic field" OR "electromagnetic radiation") AND (cancer OR tumour)) NOT (therapy OR ablation).

Studi in vivo (roditori), effetti cancerogeni

(("in vivo" OR experimental OR animal OR rodent* OR rat OR mouse OR mice OR hamster* OR rabbit*) AND (EMF OR RF OR 5G OR "radiofrequency radiation" OR radiofrequency OR "electromagnetic field" OR "electromagnetic radiation") AND (cancer OR tumour)) NOT (therapy OR ablation)

Studi sull'uomo, effetti sulla riproduzione e sullo sviluppo

((epidemiologic* OR observation* OR "cross sectional" OR "case control" OR worker OR military OR population OR child OR employ*) AND (EMF OR RF OR 5G OR "radiofrequency radiation" OR radiofrequency OR "electromagnetic field" OR "electromagnetic radiation") AND (reproductive OR development OR fertility OR sperm OR ovary OR pregnancy OR "ano genital" OR estrus)) NOT (therapy OR ablation)

Studi in vivo (roditori), effetti sulla riproduzione e sullo sviluppo

(("in vivo" OR experimental OR animal OR rodent* OR rat OR mouse OR mice OR hamster* OR rabbit*) AND (EMF OR RF OR 5G OR "radiofrequency radiation" OR radiofrequency OR "electromagnetic field" OR "electromagnetic radiation") AND (reproductive OR development OR fertility OR sperm OR ovary OR pregnancy OR "ano genital" OR estrus)) NOT (therapy OR ablation).

È stata effettuata una ricerca sistematica di record potenzialmente idonei nella banca dati accademica elettronica PubMed e nell'EMF-Portal. La ricerca su PubMed è avvenuta il 24 febbraio 2020 per gli studi epidemiologici e sperimentali sulla cancerogenicità e il 20 luglio 2020 per gli studi epidemiologici e sperimentali sugli esiti per la riproduzione. Tutte le ricerche sono state aggiornate sull'EMF-Portal a gennaio 2021. I primi 100 risultati ottenuti da Google e Google Scholar sono stati valutati per verificare la presenza di risultati pertinenti e non duplicati. A tal fine sono anche state controllate le bibliografie degli studi selezionati. Infine, è stato chiesto a esperti del settore di rivedere gli elenchi così ottenuti e suggerire eventuali ulteriori studi pertinenti.

2.3 Selezione della letteratura pertinente

Il criterio "popolazione, esposizione, comparatore ed esito" (PECO Statement, Morgan et al. 2018) è stato il criterio adottato per definire chiaramente l'ambito del presente lavoro e di conseguenza i criteri per la selezione della letteratura in base a:

Popolazione: popolazione esposta a RF in studi in vivo, in particolare saggi biologici sperimentali su roditori, in quanto modelli più predittivi per la salute umana, nonché lavoratori e la popolazione generale inclusi in studi epidemiologici;

Esposizione: esposizione alle RF utilizzate nelle reti 5G, in particolare le frequenze che sono state stabilite come standard per l'uso da parte dell'Unione europea: da 450 MHz a 6 GHz e da 24 a 100 GHz.

Comparatore: popolazione non trattata (controlli) in saggi biologici sperimentali su roditori e, ove disponibile, gruppi di controllo sani o non esposti in studi epidemiologici;

Tipo di esito: effetti sulla salute di particolare interesse che sono stati associati all'esposizione alle RF, in particolare gli effetti cancerogeni e sulla riproduzione (Vornoli et al., 2019).

Ai fini della revisione sono stati valutati tutti i tipi di disegno di studio; studi, lettere e commenti non originali non sono stati presi in considerazione. Sono stati considerati articoli sottoposti a revisione inter pares in lingua inglese, pubblicati dal 1945 al gennaio 2021. L'inglese è la lingua più utilizzata nelle pubblicazioni scientifiche e gli articoli in altre lingue di solito hanno un abstract disponibile in inglese.

2.4 Processo di screening

Il processo di screening è stato eseguito utilizzando l'applicazione di revisione sistematica online Rayyan QCRI. La selezione della letteratura è stata eseguita da due revisori che hanno esaminato in modo indipendente tutti i riferimenti in due fasi: nella prima, la decisione in merito all'esclusione/inclusione si è basata su titolo e abstract; nella seconda, sono stati esaminati in modo approfondito i testi integrali degli articoli potenzialmente pertinenti per verificarne la conformità ai criteri PECO di cui sopra. Nella seconda fase di selezione, tutte le decisioni di inclusione/esclusione e tutti i dubbi sono stati discussi e risolti dai due revisori, che sono giunti a una scelta concordata. I risultati del processo di selezione sono illustrati nelle sezioni seguenti utilizzando i diagrammi di flusso PRISMA (Moher et al., 2009).

2.5 Estrazione delle informazioni dalla letteratura pertinente

Dal momento che gli studi epidemiologici e sperimentali presentano caratteristiche e peculiarità molto diverse che devono essere prese in considerazione, si è deciso di utilizzare due diverse rappresentazioni grafiche per estrarre le informazioni dalla letteratura selezionata. Gli strumenti sono stati selezionati per ottenere una raccolta completa e standardizzata di tutte le informazioni pertinenti al fine di valutare l'esecuzione dello studio, la valutazione dell'esposizione e gli effetti sulla salute. Il grafico dei dati relativo agli studi epidemiologici si è ispirato a quello utilizzato per la serie di revisioni condotte per elaborare, perfezionare e testare la *metodologia congiunta OMS/OIL per la stima del carico di lavoro correlato a malattie e infortuni* (Mandrioli et al, 2018; Sgargi et al., 2020). Il grafico dei dati relativo agli studi sperimentali si è ispirato al formato utilizzato nelle monografie IARC per la valutazione della cancerogenicità.

Entrambi i formati sono strumenti convalidati, in grado di fornire dati esaurienti e affidabili sulla letteratura pertinente. La calibrazione e l'uniformità sono state ottenute attraverso diversi cicli di estrazione indipendente di studi in cieco, nonché di discussione e raggiungimento del consenso tra i revisori.

Per gli studi epidemiologici è stata estratta una vasta serie di informazioni, segnatamente:
ID di riferimento; tipo di studio; modalità di raccolta dei dati; paese; anno; n.; sesso; età; professione; fonte di esposizione; durata dell'esposizione; frequenza di esposizione; intensità di esposizione; altra co-esposizione/aggiustamento; metodo per la valutazione dell'esposizione; effetti sulla salute osservati; misura degli effetti sulla salute osservati; risultati; conclusioni; autori; appartenenza; conflitto d'interessi; finanziamento.

Per gli studi sperimentali, gli elementi estratti dalla letteratura sono stati i seguenti:
ID di riferimento; tipo di studio; ceppo, specie (sesso); durata dell'esposizione; frequenza; intensità; altra co-esposizione; tempo di esposizione - n. animali; aumento dell'incidenza di tumore.

Le informazioni sono state estratte dai revisori in modo indipendente e quindi ricontrollate da tutti i revisori e da un esperto ad alto livello.

2.6 Sintesi delle prove

Al momento di valutare, infine, i risultati della revisione per quanto concerne gli studi epidemiologici e sperimentali e gli esiti per il cancro e la riproduzione/lo sviluppo, sono stati presi in considerazione i parametri indicati nel (preambolo IARC 2019), adattati alle esigenze della presente relazione, e validi per entrambi gli *endpoint* (cioè cancro ed effetti sulla riproduzione/lo sviluppo):

Prova sufficiente: è stata stabilita un'associazione causale tra l'esposizione ai CRF e l'effetto avverso specifico. Si intende con ciò che è stata osservata un'associazione positiva negli elementi di prova sull'esposizione all'agente e l'effetto avverso specifico in studi in cui sono stati esclusi, con ragionevole certezza, casualità, distorsioni e fattori di confondimento.

Prova limitata: un'interpretazione causale dell'associazione positiva osservata negli elementi di prova sull'esposizione ai CRF e l'effetto avverso specifico è credibile, ma non è possibile escludere, con ragionevole certezza, casualità, distorsioni o fattori di confondimento.

Nessuna prova: non ci sono dati disponibili o prove che suggeriscano la mancanza di effetti avversi (da specificare).

2.7 Valutazione complessiva della presente revisione

I risultati della revisione per quanto riguarda gli esiti per il cancro e la riproduzione/lo sviluppo, sono stati infine valutati secondo i criteri indicati nel (preambolo IARC 2019), adattati alle esigenze della presente relazione. La figura 8 illustra i flussi di prove utilizzati dall'IARC per elaborare la classificazione complessiva. La logica adottata dall'IARC per realizzare la sua valutazione è stata spiegata in forma sintetica; pertanto la base utilizzata per la valutazione offerta è trasparente. Il preambolo della monografia IARC integra i principali risultati degli studi in materia di cancro nell'uomo, cancro negli animali da esperimento e prove meccanicistiche (preambolo IARC, 2019).

I criteri dell'IARC riguardano il cancro, ma si applicano altresì alla valutazione degli effetti sui parametri relativi alla riproduzione/lo sviluppo. Le prove meccanicistiche non sono state considerate nella presente revisione; pertanto i risultati relativi al cancro e agli effetti sulla riproduzione/lo sviluppo nell'uomo sono stati integrati esclusivamente con i risultati relativi al cancro e agli effetti sulla riproduzione/lo sviluppo negli animali da esperimento, utilizzando i criteri indicati nella figura 9.

Figura 7 – Criteri dell'IARC per le classificazioni complessive (la prova in grassetto corsivo rappresenta la base della valutazione complessiva) (Fonte: preambolo IARC, 2019)

Flusso di prove			Classificazione basata sulla forza delle prove
Prove di cancro nell'uomo[a]	**Prove di cancro negli animali da esperimento**	**Prove meccanicistiche**	
Sufficienti	Non necessarie	Non necessarie	Cancerogeno per l'uomo (gruppo 1)
Limitate o inadeguate	Sufficienti	Forti (b) (1) (umani esposti)	
Limitate	Sufficienti	Forti (b) (2-3), limitate o inadeguate	Probabilmente cancerogeno per l'uomo (gruppo 2A)
Inadeguate	Sufficienti	Forti (b) (2) (cellule o tessuti umani)	
Limitate	Meno che sufficienti	Forti (b) (1-3)	
Limitate o inadeguate	Non necessarie	Forti (a) (categoria meccanicistiche)	
Limitate	Meno che sufficienti	Limitate o inadeguate	Possibilmente cancerogeno per l'uomo (gruppo 2B)
Inadeguate	Sufficienti	Forti (b) (3), limitate o inadeguate	
Inadeguate	Meno che sufficienti	Forti (b) (1-3)	
Limitate	Sufficienti	Forti (c) (non applicabili agli esseri umani)[b]	
Inadeguate	Sufficienti	Forti (c) (non applicabili agli esseri umani)[b]	Non classificabile per la cancerogenicità nell'uomo (gruppo 3)
Tutte le altre situazioni non elencate sopra			

[a] Cancro nell'uomo con la valutazione più alta.
[b] Devono sussistere *forti prove del fatto che il meccanismo di cancerogenicità negli animali da esperimento non funzioni nell'uomo* specificatamente per i siti tumorali che supportano la classificazione di *prove sufficienti negli animali da esperimento*.

Figura 8 – Criteri per la valutazione complessiva nella presente revisione (FR1 e FR2)

Prove nell'uomo	Prove negli animali da esperimento	Valutazione basata sulla forza delle prove
Sufficienti	Non necessarie	Evidente associazione tra l'esposizione e l'effetto avverso
Limitate	Sufficienti	Probabile associazione tra l'esposizione e l'effetto avverso
Limitate	Meno che sufficienti	Possibile associazione tra l'esposizione e l'effetto avverso
Inadeguate	Inadeguate o limitate	Non classificabile

3. Limiti della presente revisione

3.1 Valutazione dei singoli studi

Gli studi sperimentali adottano una metodologia standardizzata, conformemente a linee guida specifiche, il che rende molto più facile valutare i singoli esiti e la qualità dello studio e dei risultati. La valutazione in cieco degli esiti, l'adeguatezza della dimensione del campione e la correttezza dell'analisi statistica, laddove disponibili, sono state valutate e riportate per ogni studio. Gli studi sugli animali sono stati selezionati e analizzati considerando la loro conformità alle linee guida pertinenti.

Per quanto riguarda gli studi epidemiologici, le distorsioni da ricordo sono un pericolo sistematico dell'epidemiologia che interessa gli studi retrospettivi in cui i partecipanti sono intervistati o compilano questionari su un'esposizione avvenuta in passato. Di solito il problema consiste nel fatto che i ricordi delle persone possono essere imprecisi o incompleti; tale situazione risulta estremamente problematica negli studi caso-controllo, dove i casi, che hanno riscontrato effetti sulla salute, sono probabilmente più consapevoli e sicuri riguardo all'esposizione passata, mentre i controlli sono spesso meno consapevoli e i loro ricordi meno precisi. Ciò può determinare un aumento o una diminuzione della relazione causa-effetto osservata.

3.2 Valutazione dell'esposizione

La valutazione dell'esposizione rappresenta una questione cruciale negli studi epidemiologici sulle RF da comunicazioni mobili, poiché può essere molto impegnativa e, quando non è all'altezza degli standard più elevati, può produrre risultati non informativi. Sono stati esclusi gli studi che non forniscono informazioni utili a causa di carenze nella loro esecuzione e analisi.

La distorsione da ricordo, come menzionato nella sezione precedente, può costituire un problema importante in tutti gli studi caso-controllo con esposizioni auto-dichiarate. Inoltre, il rischio di una classificazione sostanzialmente errata costituisce spesso un problema negli studi in cui la valutazione dell'esposizione si basa esclusivamente sulla denominazione dell'occupazione o su contratti di telefonia mobile; in tali casi, si esprime semplicemente una stima dell'esposizione. Per ottenere un'interpretazione significativa, si è cercato di valutare tutte le relazioni originali in modo obiettivo, completo e coerente, seguendo un metodo standardizzato, ma senza la presunzione che la presente revisione potesse competere con revisioni sistematiche di uno specifico gruppo di lavoro.

Per gli studi sperimentali, al fine di ottenere un'analisi corretta, sono state considerate la comparabilità delle procedure con cui sono stati trattati i gruppi esposti e di controllo, compresa l'esposizione fittizia, la qualità del sistema di esposizione, la dosimetria e la possibilità di effetti termici dovuti al riscaldamento dei tessuti.

Come descritto nella relazione, le frequenze sono (tra le altre cose) correlate alla profondità di penetrazione nei tessuti, ma anche altre dimensioni dell'esposizione possono influenzare gli esiti sulla salute. Alla luce di talune nuove caratteristiche del 5G (MIMO, beamforming) e delle relative e riconosciute incertezze riguardo all'esposizione e la sua valutazione, ci si chiede se gli studi sulle generazioni da 1G a 4G possano essere direttamente generalizzati al 5G (anche usando le stesse frequenze, qui FR1). Tali incertezze nella caratterizzazione dell'esposizione avranno un impatto sulla valutazione dell'esposizione per i nuovi studi (in particolare per gli studi epidemiologici sul 5G, qui FR2) e, in termini di valutazione del rischio, alcune metriche di esposizione ai CRF ed esiti negativi per la salute associati (suggeriti o stabiliti) potrebbero essere diversi. Dette considerazioni nulla dovrebbero togliere al fatto che le prove attuali fornite dagli studi sulle generazioni da 1G a 4G siano le migliori disponibili.

Le indagini sperimentali comprendono anche studi in cui è stato utilizzato un telefono cellulare in modalità GSM con una chiamata attiva a distanza ridotta dal corpo dell'animale. La modalità di chiamata attiva viene generalmente mantenuta durante l'esperimento, mentre il gruppo di controllo (gruppo sottoposto a

esposizione fittizia) viene trattato con il cellulare spento. L'esposizione dipende dalla qualità della connessione con la stazione base ed è oggetto di misurazione durante lo studio; questo tipo di studio è stato ritenuto adeguato in termini di valutazione dell'esposizione in quanto simula la situazione della controparte umana.

3.3 Limiti per una revisione sistematica sulle frequenze 5G

Lo STOA ha chiesto all'autrice di raccogliere le informazioni disponibili in merito all'impatto delle frequenze 5G sulla salute. L'obiettivo originario era quello di seguire i criteri di una revisione sistematica, ma ci si è presto resi conto del fatto che non esistono studi adeguati sulle onde millimetriche per gli *endpoint* pertinenti. Si è quindi concordato di effettuare una revisione narrativa per quanto concerne le frequenze più basse (FR1), già valutate da autorevoli gruppi di lavoro almeno per gli effetti cancerogeni fino al 2011, e una *scoping review* per le onde millimetriche (FR2) che, come previsto, non ha prodotto risultati adeguati. La metodologia di revisione (la *scoping review*) è stata invece mantenuta invariata sia per gli esiti delle FR1 che delle FR2.

3.4 Valutazione complessiva

Una *scoping review* (SR) richiede una solida competenza specifica in diverse discipline. La valutazione dei singoli studi ha rappresentato una grande sfida per gli scienziati coinvolti nella revisione. Una valutazione sistematica richiederebbe una revisione completa e approfondita degli studi di base, il che esula dalla finalità del presente documento, che costituisce materiale informativo destinato ai deputati e al personale del Parlamento europeo per assisterli nelle loro attività parlamentari.

I criteri di valutazione adottati dall'IARC, quali descritti nel suo preambolo (preambolo IARC, 2019), sono stati adattati e utilizzati sia per il cancro che per gli effetti sulla riproduzione/lo sviluppo. Si è scelto di utilizzare questi criteri consolidati per lavorare in totale trasparenza e consentire ai revisori di verificare il lavoro svolto.

La presente relazione è stata redatta dalla dott.ssa Fiorella Belpoggi, esperta di campi elettromagnetici a radiofrequenza, carcinogenesi sperimentale e studi sperimentali sugli esiti per la salute riproduttiva e dello sviluppo. L'autrice è stata affiancata da esperti con conoscenze specifiche in metodologia di revisione sistematica/*scoping review* (DM), biostatistica (DS), ricerca sul cancro (AV), valutazione dell'esposizione (FaB) e riproduzione e sviluppo umano (CF, AG). Il gruppo di esperti, nel suo complesso, dispone di solide conoscenze nella maggior parte dei settori richiesti per questa revisione, forse con qualche margine di miglioramento relativamente all'epidemiologia del cancro.

4. Valutazione dei singoli studi

4.1 Cancerogenicità per gamma di frequenza

4.1.1 Cancro negli studi epidemiologici: studi che valutano gli effetti sulla salute derivanti dalle RF alla gamma di frequenza più bassa (FR1: da 450 a 6 000 MHz), che include anche le frequenze utilizzate nelle reti cellulari a banda larga delle generazioni precedenti (1G-4G)

Gli articoli individuati attraverso la consultazione della banca dati e altre fonti sono stati 950. A seguito della rimozione dei duplicati (20) e dell'esclusione degli articoli non pertinenti (685) in base al titolo e agli abstract, sono rimasti 245 articoli. Sulla base dello screening dei testi integrali, sono poi stati esclusi altri 90 articoli; di conseguenza, gli articoli concernenti le frequenze pertinenti ai fini dell'inclusione nella presente sintesi qualitativa sono stati 155.

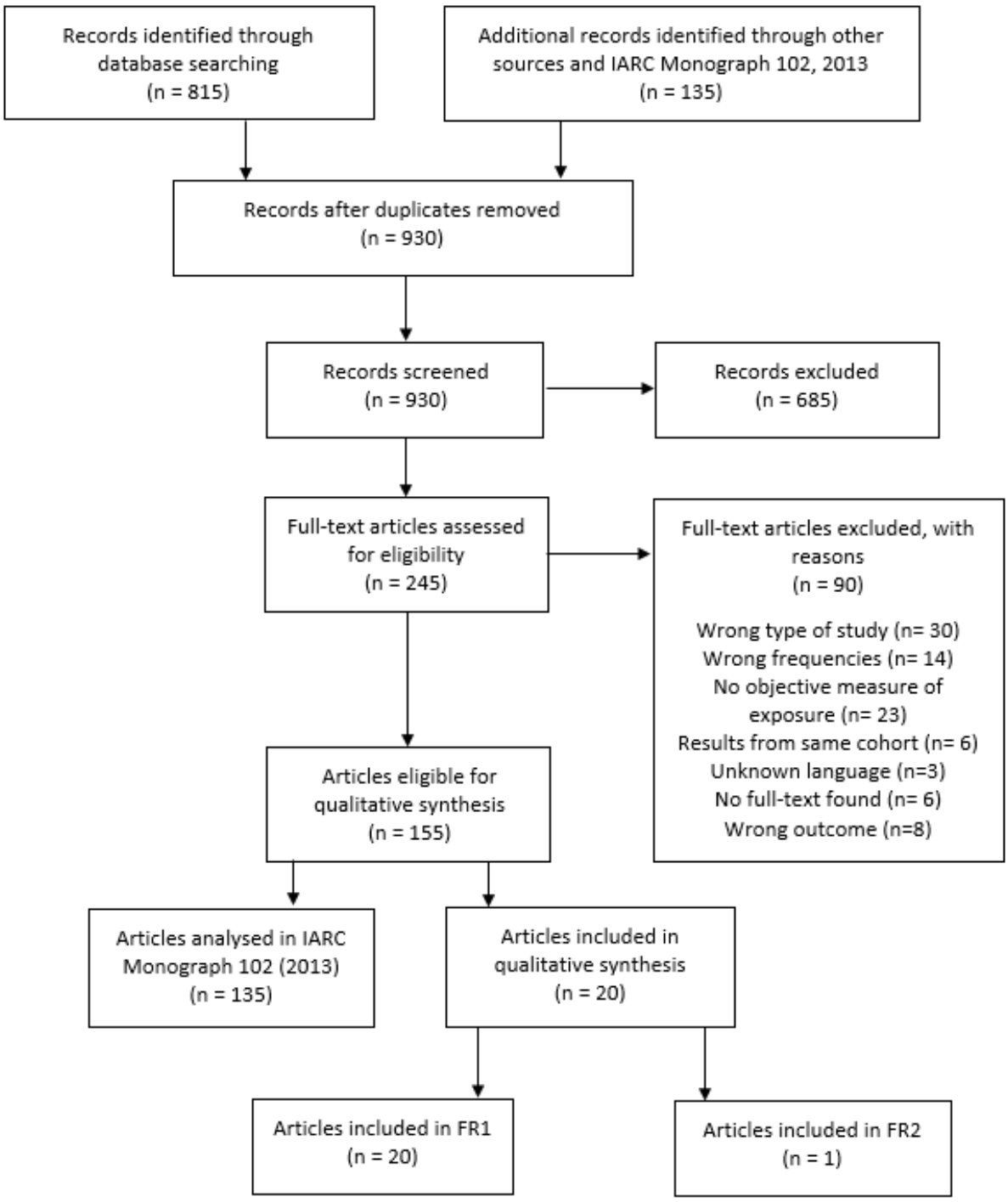
Come illustrato nella sezione sulla metodologia, IARC (2013) è stato considerato come riferimento chiave per tutti gli studi pubblicati fino al 2011: tutti gli articoli originali (135) inclusi nella monografia IARC sono stati analizzati e menzionati anche nella presente relazione. Naturalmente, ai fini della presente relazione è stata considerata solo la classificazione finale dell'IARC. I restanti 20 articoli pubblicati dopo il 2011 sono stati inclusi nella *scoping review*.

In questa fase è stata operata anche una distinzione in base alla gamma di frequenza: tutti i 20 articoli inclusi si occupavano di esposizioni appartenenti alla banda considerata in FR1, e uno di essi trattava anche esposizioni alla banda FR2, in particolare in relazione alle MMW da esposizione professionale a radar.

Per ogni articolo è riportato l'abstract, unitamente a una tabella riassuntiva delle informazioni più importanti. Un esperto ad alto livello ha inoltre valutato l'adeguatezza di ciascun articolo ai fini della valutazione degli effetti cancerogeni (adeguato/inadeguato) e ha prodotto una sintesi complessiva dei risultati (positivi/negativi/equivoci) secondo i criteri descritti nella sezione sulla metodologia.

Il diagramma di flusso relativo alla selezione degli articoli relativi agli studi epidemiologici sul cancro per la gamma FR1 è presentato nella figura 9.

Figura 9 – Diagramma di flusso. Studi epidemiologici sul cancro (FR1)



RIFERIMENTO CHIAVE: IARC 2013

La monografia IARC 102 (IARC, 2013) costituisce il riferimento chiave ai fini della presente valutazione. Nel maggio 2011, dopo un anno di preparazione e revisione di bozze, 30 scienziati di 14 paesi si sono riuniti presso l'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC) a Lione, in Francia, per valutare la cancerogenicità dei campi elettromagnetici a radiofrequenza (CRF). La valutazione risultante è stata pubblicata come volume 102 delle monografie IARC (IARC, 2013). Le prove epidemiologiche di un'associazione tra CRF e cancro sono tratte da studi di coorte, studi caso-controllo e studi di trend temporale. Le popolazioni di detti studi sono state esposte, in contesti professionali, a CRF derivanti da sorgenti nell'ambiente generale e dall'uso di telefoni wireless (cellulari e cordless), che costituiscono la fonte di esposizione più studiata.

Uno studio di coorte (Schüz et al., 2006) e cinque studi caso-controllo (Muscat et al., 2000; Inskip et al., 2001; Auvinen et al., 2002; gruppo di studio INTERPHONE, 2010; Hardell et al., 2011) sono stati giudicati dal gruppo di lavoro per fornire informazioni potenzialmente utili riguardo alle associazioni tra l'uso dei telefoni wireless e l'insorgenza del glioma.

Sebbene sia lo studio INTERPHONE che l'analisi collaborativa svedese siano suscettibili di distorsioni associate al ricordo e alla selezione per la partecipazione, il gruppo di lavoro ha concluso che i risultati non potevano essere ignorati solo in ragione delle distorsioni, e che un'interpretazione causale tra l'esposizione ai CRF da telefoni cellulari e il glioma è possibile. Una conclusione analoga è stata tratta per il neuroma acustico, sebbene i numeri dei casi fossero sostanzialmente inferiori a quelli per il glioma. Inoltre, uno studio giapponese (Sato et al., 2011) ha individuato alcuni elementi di prova che indicano un aumento del rischio di neuroma acustico associato all'uso omolaterale del telefono cellulare.

Per quanto concerne il meningioma, i tumori della ghiandola parotide, la leucemia, il linfoma e altri tipi di tumore, il gruppo di lavoro ha reputato le prove disponibili insufficienti per giungere a una conclusione sulla potenziale associazione con l'uso del telefono cellulare. Studi epidemiologici su individui con potenziale esposizione professionale a CRF si sono occupati di tumori cerebrali, leucemia, linfoma e altri tipi di tumori maligni, tra cui melanoma uveale e tumori del testicolo, della mammella, dei polmoni e della pelle. Il gruppo di lavoro ha riscontrato negli studi limiti metodologici e risultati incoerenti. In sede di revisione degli studi concernenti la possibile associazione tra esposizione ambientale a CRF e cancro, il gruppo di lavoro ha reputato le prove disponibili insufficienti per trarre qualsiasi conclusione. Il gruppo di lavoro ha concluso che vi sono *prove limitate nell'uomo* di cancerogenicità in relazione ai CRF sulla base di associazioni positive tra glioma e neuroma acustico ed esposizione a CRF da telefoni wireless.

All'epoca, alcuni membri del gruppo di lavoro consideravano "inadeguate" le prove disponibili sull'uomo. A loro avviso, i due studi caso-controllo erano incoerenti fra loro e i risultati dello studio INTERPHONE non mostravano una relazione esposizione-risposta; nello studio di coorte danese (Shuz et al., 2006) non era stato osservato alcun aumento dei tassi di glioma o neuroma acustico e, fino a quel momento, i trend temporali riferiti nei tassi di incidenza del glioma non avevano mostrato un andamento parallelo con i trend temporali nell'uso del telefono cellulare (Baan et al., 2011).

REVISIONE DEGLI STUDI EPIDEMIOLOGICI 2011-2020

A partire dal 2011, la presente revisione valuta per tipologia di studio e per anno di pubblicazione (2011-2020) gli studi epidemiologici riassunti anche nelle tabelle 1-4. L'autrice integra i brevi abstract con commenti concisi sui risultati dei diversi studi.

STUDI CASO-CONTROLLO (tabelle 1, a-m)

1. Aydin et al., 2011.

Danimarca, Svezia, Norvegia e Svizzera. 2004-2008. Studio caso-controllo multicentrico CEFALO.

Oggetto di studio è l'associazione tra l'uso del telefono cellulare e il rischio di tumore al cervello tra bambini e adolescenti. CEFALO è uno studio caso-controllo multicentrico condotto in Danimarca, Svezia, Norvegia e Svizzera che coinvolge tutti i bambini e gli adolescenti di età compresa tra 7 e 19 anni cui è stato diagnosticato un tumore al cervello tra il 2004 e il 2008. Durante lo studio sono state condotte interviste di persona a 352 pazienti individuati come casi (tasso di partecipazione: 83 %) e 646 soggetti di controllo (tasso di partecipazione: 71 %) e ai rispettivi genitori. I soggetti di controllo sono stati selezionati casualmente dai registri anagrafici e abbinati per età, sesso e regione geografica. Ai partecipanti è stato chiesto di fornire informazioni sull'uso del telefono cellulare. Si è inoltre tenuto conto dei registri dell'operatore di telefonia mobile, ove disponibili. Gli odds ratio (OR) per il rischio di tumore al cervello e gli intervalli di confidenza (IC) al 95 % sono stati calcolati utilizzando modelli di regressione logistica condizionale. Gli utenti regolari di telefoni cellulari non presentavano una probabilità maggiore statisticamente significativa di ricevere una diagnosi di tumore cerebrale rispetto ai non utenti (OR = 1,36; IC 95 %=da 0,92 a 2,02). I bambini che avevano iniziato a utilizzare i telefoni cellulari almeno 5 anni prima non presentavano un rischio maggiore rispetto a quelli che non avevano mai usato regolarmente i telefoni cellulari (OR=1,26, IC 95 %=da 0,70 a 2,28). In un sottogruppo di partecipanti allo studio per i quali erano disponibili dati registrati dall'operatore, il rischio di tumore al cervello risultava correlato al tempo trascorso dall'inizio del contratto di telefonia mobile, ma non alla quantità di utilizzo. Non è stato osservato alcun aumento del rischio di tumori cerebrali per le aree del cervello soggette alla quantità di esposizione più elevata. L'assenza di una relazione esposizione-risposta in termini di quantità di utilizzo del telefono cellulare o di localizzazione del tumore al cervello depone contro un'associazione causale.

Commento: la portata dell'esposizione non è stata valutata. Lo studio non è stato statisticamente potenziato per rilevare aumenti dei rischi ridotti. Diversi RR sono aumentati nella categoria di esposizione più elevata, sebbene non in misura statisticamente significativa.

2. Atzmon et al., 2012.

Israele, diagnosi tra il 1989 e il 2007. Studio caso-controllo basato sulla popolazione.

Lo studio è stato avviato per valutare le supposizioni dei residenti del villaggio druso di Isifya, nel nord di Israele, secondo cui gli elevati tassi di cancro riscontrati nella popolazione erano associati a precedenti esposizioni a radiazioni da trasmettitori radio e cellulari. Per indagare sull'associazione tra esposizione passata a trasmettitori RF/MW e rischi oncologici sono stati presi in considerazione l'anamnesi familiare di tumore, le esposizioni professionali e gli indicatori relativi allo stile di vita; Lo studio caso-controllo basato sulla popolazione ha coinvolto 307 residenti, di cui 47 con diversi tipi di cancro diagnosticati tra il 1989 e il 2007 e 260 controlli. Le diagnosi di cancro sono state ottenute dalle cartelle cliniche. Lo stato di esposizione delle singole case è stato determinato con l'uso di una mappa in base alle distanze tra ogni casa e le antenne RF/MW e calcolato utilizzando sistemi di informazione geografica (SIG). I dati riguardanti ulteriori fattori di rischio per il cancro, come il fumo e la professione, sono stati ricavati da questionari individuali. Per tutti i siti e i singoli tipi di cancro con almeno cinque casi documentati, l'analisi è stata adeguata tenendo conto dei dati relativi allo stile di vita e all'esposizione professionale e sono state utilizzate regressioni logistiche multiple binarie. Le esposizioni professionali passate a sostanze chimiche (ad. es., pesticidi) e dispositivi elettronici sono risultate fortemente associate a un aumento dei rischi di cancro (tutti i siti: OR=2,79; IC=1,14/6,82; P<0,05), ma nessuna tendenza osservabile nel rischio complessivo di cancro è stata associata alla vicinanza a sorgenti di precedenti esposizioni a radiazioni RF/MW (n=47 OR=1,00; IC=0,99/1,02; P>0,4). Per il cancro del colon-retto è stato rilevato un trascurabile aumento del rischio aggiustato, associato all'intensità della radiazione (n = 11 OR = 1,03; IC=1,01/1,05; P<0,01). Sono stati individuati elementi di prova che indicavano un aumento del rischio di tumori associati a sostanze chimiche nella produzione e nell'agricoltura e a dispositivi elettronici, laddove potrebbe esserci stata un'esposizione a CEM, ma lo studio non ha confermato il sospetto di un aumento del rischio di cancro associato alle radiazioni per la maggior parte dei tipi di cancro riscontrati nel villaggio in esame. L'errata classificazione delle esposizioni passate potrebbe spiegare il risultato negativo.

Commento*: *non è stata fornita alcuna misurazione appropriata delle radiazioni a RF. I risultati sono inconcludenti.

3. Li et al., 2012.

Taiwan, 1998-2007. Studio caso-controllo basato sulla popolazione (neoplasie infantili).

Questo studio caso-controllo basato sulla popolazione condotto a Taiwan ha considerato casi incidenti di età pari o inferiore a 15 anni e ricoverati dal 2003 al 2007 per tutte le neoplasie (ICD-9-CM: 140-239) (n=2606), tra cui 939 casi affetti da leucemia e 394 casi affetti da neoplasie cerebrali. I controlli sono stati selezionati casualmente, con un rapporto caso/controllo di 1:30 e abbinati per anno di nascita, da tutti i bambini non neoplastici assicurati nello stesso anno di ricovero del caso indice. La potenza riepilogativa annuale (PRA, watt-anno) è stata calcolata per ciascuna delle 71 185 stazioni base di telefonia mobile (MPBS) in servizio tra il 1998 e il 2007. La densità di potenza annuale (DPA, watt-anno/km(2)) di ogni comune (n=367) è stata quindi calcolata come il rapporto tra la PRA totale di tutte le MPBS in un comune e l'area di quel determinato comune. L'esposizione di ogni soggetto di studio alle radiofrequenze (RF) è stata stimata come DPA media nel comune di residenza durante i cinque anni precedenti alla diagnosi di neoplasia (casi) o al 1° luglio dell'anno di ricovero del caso indice (controlli). Per calcolare l'odds ratio aggiustato (AOR) delle neoplasie infantili in relazione all'esposizione a RF è stato impiegato un modello di regressione logistica incondizionata con un'equazione di stima generalizzata. Una DPA media superiore alla mediana (circa 168 Was/km(2)) è stata associata in misura significativa a un aumento del AOR per tutte le neoplasie (1,13; da 1,01 a 1,28), ma non per la leucemia (1,23; da 0,99 a 1,52) o la neoplasia cerebrale (1,14, da 0,83 a 1,55). Questo studio ha rilevato un significativo aumento del rischio di tutte le neoplasie nei bambini con esposizione a RF superiore alla mediana in relazione alle MPBS. È stato osservato un leggero aumento del rischio per la leucemia e la neoplasia cerebrale, ma non in misura statisticamente significativa. Detti risultati possono essere dovuti a diversi limiti metodologici.

Commento*: *gli autori ammettono diversi limiti metodologici. Lo studio è inconcludente.

4. Soderqvist et al., 2012.

Svezia, 2000-2003. Studio caso-controllo.

L'obiettivo di questo studio caso-controllo era valutare l'eventuale associazione tra l'uso di telefoni wireless e un aumento del rischio di tumore nel sito interessato. Lo studio ha coinvolto 69 pazienti con tumori delle ghiandole salivari (63 con un tumore della ghiandola parotide) e 262 controlli selezionati casualmente. La regressione logistica incondizionata, aggiustata per età alla diagnosi, sesso, anno di diagnosi e indice socioeconomico, è stata utilizzata per produrre gli odds ratio e gli intervalli di confidenza al 95 %. L'uso di telefoni wireless non è stato associato a un aumento complessivo del rischio di tumori delle ghiandole salivari, odds ratio 0,8, intervallo di confidenza al 95 % 0,4-1,5. Non sono stati riscontrati né un aumento del rischio per i diversi tipi di telefono, ove considerati separatamente, né un aumento del rischio per diverse latenze o quando l'uso cumulativo è stato diviso in tre gruppi (1-1 000, 1 001-2 000 e >2 000 ore). I risultati complessivi erano simili per il rischio di tumori della ghiandola parotide. In conclusione, i dati emersi dalla presente revisione si aggiungono gli elementi di prova che smentiscono un aumento del rischio di tumori della ghiandola parotide associato a un uso da leggero a moderato di telefoni wireless e per meno di 10 anni di utilizzo, ma forniscono poche informazioni sul rischio correlato a un uso più prolungato e/o un uso intensivo.

Commento*: *esposizione auto-dichiarata da questionario postale. Associazione per tumori della ghiandola parotide e uso da leggero a moderato del telefono cellulare.

5. Carlberg et al., 2013.

Svezia, 2007-2009. Studio caso-controllo.

Oggetto di studio è l'associazione tra uso di telefoni wireless e meningioma. È stato condotto uno studio caso-controllo su casi affetti da tumore al cervello di entrambi i sessi, di età compresa tra 18 e 75 anni e con

diagnosi risalenti al periodo 2007-2009. Per ogni caso è stato utilizzato un controllo basato sulla popolazione ad esso abbinato per genere ed età. Si riportano qui i casi affetti da meningioma unitamente a tutti i controlli disponibili. Le esposizioni sono state valutate mediante un questionario. È stata eseguita un'analisi di regressione logistica incondizionata. In totale hanno risposto al questionario 709 casi affetti da meningioma e 1 368 soggetti di controllo. L'uso del telefono cellulare, nel complesso, ha prodotto un odds ratio (OR) = 1,0, intervallo di confidenza (IC) al 95 % = 0,7-1,4, mentre l'uso del telefono cordless ha prodotto un OR = 1,1, IC al 95 % = 0,8-1,5. Il rischio è aumentato in misura statisticamente significativa per 100 ore di utilizzo cumulativo e l'OR più elevato è stato riscontrato nel quarto quartile (>2 376 ore) di utilizzo cumulativo per tutti i tipi di telefono studiati. Non è stato riscontrato un aumento statisticamente significativo del rischio per l'uso omolaterale del telefono cellulare o cordless, per il meningioma nel lobo temporale o per anno di latenza. Il volume del tumore non risultava correlato alla latenza o all'uso cumulativo in ore di telefoni wireless. Non è stata rilevata alcuna prova conclusiva di un'associazione tra uso di telefoni cellulari e cordless e meningioma. Sono stati osservati elementi che indicano un aumento del rischio nel gruppo con l'uso cumulativo più elevato, tuttavia tali elementi non sono corroborati da un aumento del rischio statisticamente significativo con la latenza. Sarebbe auspicabile disporre di risultati per periodi di utilizzo del telefono wireless con una latenza ancora più prolungata rispetto a questo studio.

Commento*: *esposizione auto-dichiarata*. *Non è stata rilevata alcuna associazione conclusiva fra meningioma e uso del telefono cellulare.

6. Hardell et al., 2013a.

Svezia, 2007-2009. Studio caso-controllo.

Precedenti studi hanno evidenziato un'associazione coerente tra l'uso a lungo termine di telefoni cellulari e cordless e il glioma e il neuroma acustico, ma non è stata riscontrata alcuna associazione per il meningioma. Lo scopo di questo studio era analizzare ulteriormente la relazione tra l'uso particolarmente prolungato (>10 anni) di telefoni wireless e lo sviluppo di tumori cerebrali maligni. È stato condotto un nuovo studio caso-controllo su casi affetti da tumore al cervello di entrambi i sessi, di età compresa tra 18 e 75 anni e con diagnosi risalente al periodo 2007-2009. Per ciascun caso è stato utilizzato un controllo basato sulla popolazione ad esso abbinato per genere ed età (entro cinque anni). Si riportano qui i casi affetti da tumori maligni unitamente a tutti i controlli disponibili. Le esposizioni riguardanti, ad esempio, l'uso di telefoni cellulari e cordless sono state valutate mediante un questionario autosomministrato. È stata eseguita un'analisi di regressione logistica incondizionata, con aggiustamento per età, genere, anno di diagnosi e indice socioeconomico utilizzando l'intero campione di controllo. Dei casi con tumore cerebrale maligno, l'87 % (n=593) ha partecipato e l'85 % (n=1 368) dei controlli dell'intero studio ha risposto al questionario. L'odds ratio (OR) per l'uso del telefono cellulare di tipo analogico era pari a 1,8 e l'intervallo di confidenza (IC) al 95 % ammontava a 1,04-3,3, aumentando con una latenza (tempo dalla prima esposizione) >25 anni a OR = 3,3 e IC 95 % = 1,6-6,9. L'uso di telefoni cellulari digitali 2G ha prodotto un OR = 1,6 e IC 95 % = 0,996-2,7, aumentando con una latenza >15-20 anni a un OR = 2,1 e IC 95 % =1,2-3,6. I risultati per l'uso del telefono cordless erano OR = 1,7 e IC 95 % = 1,1-2,9 e, per una latenza di 15-20 anni, OR = 2,1 e IC 95 % = 1,2-3,8. Pochi partecipanti avevano utilizzato un telefono cordless per >20-25 anni. I telefoni wireless di tipo digitale (telefoni cellulari 2G e 3G, telefoni cordless) hanno determinato un aumento del rischio con latenza >1-5 anni, quindi un rischio inferiore nei gruppi di latenza successivi, ma di nuovo un rischio crescente con latenza >15-20 anni. L'uso omolaterale ha comportato un rischio maggiore rispetto all'uso contro laterale di telefoni cellulari e cordless. OR più elevati sono stati calcolati per i tumori nei lobi temporali e sovrapposti. L'utilizzo dei casi affetti da meningioma nello stesso studio dell'entità di riferimento ha fornito OR leggermente più elevati, indicando che era improbabile che i risultati fossero riconducibili a distorsioni osservazionali o da ricordo. I risultati sostengono l'ipotesi secondo cui i CRF svolgono un ruolo sia nelle fasi di inizio che in quelle di evoluzione della carcinogenesi.

***Commento*: *esposizione auto-dichiarata*. *Lo studio conferma i risultati precedenti che indicavano un'associazione tra uso intensivo di telefoni cellulari e cordless e tumori cerebrali maligni*.**

7. Hardell et al., 2013b, Hardell e Carlberg, 2015.

Svezia, 1997-2003 e 2007-2009. Studio caso-controllo.

Gli autori avevano precedentemente condotto uno studio caso-controllo sul neuroma acustico. Sono stati considerati soggetti di entrambi i sessi, di età compresa tra 20 e 80 anni e con diagnosi risalente al periodo 1997-2003 in alcune regioni della Svezia. I risultati dello studio sono stati pubblicati. È stato poi condotto un ulteriore studio per il periodo 2007-2009 su uomini e donne di età compresa tra 18 e 75 anni selezionati in tutto il paese. Per entrambi i periodi di studio sono stati utilizzati metodi simili. In entrambi gli studi è stato individuato un controllo basato sulla popolazione, abbinato per genere ed età (entro cinque anni), dal registro anagrafico svedese. Le esposizioni sono state valutate mediante un questionario autosomministrato integrato da un'intervista telefonica. Poiché il numero di casi affetti da neuroma acustico nel nuovo studio era basso, sono stati presentati risultati aggregati derivanti da entrambi i periodi di studio basati su 316 casi partecipanti e 3 530 controlli. È stata eseguita un'analisi di regressione logistica incondizionata, aggiustata per età, genere, anno di diagnosi e indice socioeconomico. L'uso di telefoni cellulari di tipo analogico ha prodotto un odds ratio (OR) = 2,9, intervallo di confidenza (IC) al 95 % = 2,0-4,3, che sono aumentati con una latenza (tempo dalla prima esposizione) >20 anni a OR = 7,7, IC al 95 % = 2,8-21. L'uso del telefono cellulare digitale 2G ha prodotto OR = 1,5, IC 95 % = 1,1-2,1, che sono aumentati con una latenza >15 anni a OR = 1,8, IC 95 % = 0,8-4,2. I risultati per l'uso del telefono cordless erano OR = 1,5, IC 95 % = 1,1-2,1 e, per una latenza >20 anni, OR = 6,5, IC 95 % = 1,7-26. I telefoni wireless di tipo digitale (telefoni cellulari 2G e 3G e telefoni cordless) hanno prodotto OR = 1,5, IC 95 % = 1,1-2,0 che sono aumentati a OR = 8,1, IC 9 5% = 2,0-32 con una latenza >20 anni. Per quanto riguarda l'utilizzo totale del telefono wireless, il rischio più elevato è stato calcolato per il tempo di latenza più lungo, vale a dire >20 anni: OR = 4,4, IC 95 % = 2,2-9,0. Molti dei calcoli nella categoria a lunga latenza si sono basati su un numero ridotto di casi esposti. L'uso omolaterale ha determinato un rischio maggiore rispetto a quello controlaterale sia per i telefoni cellulari che per quelli cordless. L'OR è aumentato per 100 ore di utilizzo cumulativo e per anno di latenza in relazione ai telefoni cellulari e telefoni cordless, sebbene l'aumento non sia stato statisticamente significativo per questi ultimi. Il volume percentuale del tumore è aumentato per anno di latenza e per 100 ore di utilizzo cumulativo, in misura statisticamente significativa per i telefoni analogici. Lo studio ha confermato i risultati precedenti che dimostravano un'associazione tra uso di telefoni cellulari e cordless e neuroma acustico.

È stata eseguita un'analisi combinata dei due studi caso-controllo sui tumori cerebrali maligni con pazienti diagnosticati nei periodi 1997-2003 e 2007-2009. Tali pazienti avevano, rispettivamente, un'età compresa tra 20 e 80 anni e 18 e 75 anni al momento della diagnosi. Sono stati inclusi solo i casi con verifica istopatologica del tumore. Sono stati utilizzati controlli basati sulla popolazione, abbinati per età e genere. Le esposizioni sono state valutate mediante questionario. L'intero gruppo di riferimento è stato utilizzato nell'analisi di regressione incondizionata aggiustata per genere, età, anno di diagnosi e indice socioeconomico. In totale, hanno partecipato 1 498 (89 %) casi e 3 530 (87 %) controlli. L'uso del telefono cellulare ha comportato un aumento del rischio di glioma, con OR = 1,3 e IC 95 % = 1,1-1,6 in generale, che sono aumentati a OR = 3,0 e IC 95 % = 1,7-5,2 nel gruppo con una latenza >25 anni. L'uso di telefoni cordless ha aumentato il rischio a OR = 1,4, IC 95 % = 1,1-1,7, con il rischio più elevato nel gruppo con latenza >15-20 anni che ha prodotto OR = 1,7, IC 95 % = 1,1-2,5. L'OR è aumentato in modo statisticamente significativo sia per 100 ore di utilizzo cumulativo, sia per anno di latenza in relazione all'utilizzo di telefoni cellulari e cordless. Gli OR complessivi più elevati sono stati riscontrati per l'uso omolaterale di telefoni cellulari o cordless, OR = 1,8, IC 95 % = 1,4-2,2 e OR = 1,7, IC 95 % = 1,3-2,1, rispettivamente. Il rischio più elevato è stato rilevato per il glioma nel lobo temporale. Il primo utilizzo del telefono cellulare o cordless prima dei 20 anni di età ha prodotto un OR maggiore per il glioma rispetto ai gruppi di età avanzata.

Commento*: *esposizione auto-dichiarata. Gli studi confermano i risultati precedenti che dimostrano un'associazione tra uso intensivo di telefoni cellulari e cordless, da un lato, e neuroma acustico e glioma, dall'altro.

8. Coureau et al., 2014.

Francia. 2004-2006. CERENAT. Studio caso-controllo.

L'obiettivo dello studio era analizzare l'associazione tra esposizione al telefono cellulare e tumori primari del sistema nervoso centrale (gliomi e meningiomi) negli adulti. CERENAT è uno studio caso-controllo multicentrico condotto in quattro aree della Francia nel periodo 2004-2006. I dati sull'uso del telefono cellulare sono stati raccolti attraverso un questionario dettagliato consegnato di persona. Per la stima degli OR aggiustati e degli IC al 95 % è stata utilizzata una regressione logistica condizionale per gruppi abbinati. Sono stati analizzati un totale di 253 gliomi, 194 meningiomi e 892 controlli ad essi abbinati selezionati dalle liste elettorali locali. Dal confronto tra gli utenti regolari di telefoni cellulari e i non utenti non è stata osservata alcuna associazione con i tumori cerebrali (OR=1,24; IC 95 % = da 0,86 a 1,77 per i gliomi, OR=0,90; IC 95 % = da 0,61 a 1,34 per i meningiomi). Tuttavia, l'associazione positiva risultava statisticamente significativa nei soggetti che facevano un uso intensivo del telefono cellulare se si teneva conto della durata cumulativa lungo tutto l'arco di vita (≥896 ore, OR=2,89; IC 95 % = da 1,41 a 5,93 per i gliomi; OR=2,57; IC 95 % = da 1,02 a 6,44 per i meningiomi) e del numero di chiamate per i gliomi (≥18 360 chiamate, OR=2,10, IC 95 % = 1,03-4,31). I rischi risultavano maggiori per i gliomi, i tumori temporali e l'uso professionale e urbano di telefoni cellulari. Questi dati aggiuntivi suffragano i risultati precedenti relativi a una possibile associazione tra uso intensivo di telefoni cellulari e tumori cerebrali.

Commento: esposizione auto-dichiarata con intervista in presenza svolta da personale qualificato. Lo studio conferma i risultati precedenti che mostravano una possibile associazione tra uso intensivo di telefoni cellulari e tumori cerebrali maligni.

9. Pettersson et al., 2014.

Svezia, 2002-2007. Studio caso-controllo basato sulla popolazione.

È stato condotto uno studio caso-controllo basato sulla popolazione, a livello nazionale, sul neuroma acustico in Svezia. I casi ammissibili erano persone di età compresa tra 20 e 69 anni, con diagnosi risalente al periodo tra il 2002 e il 2007. I controlli sono stati selezionati casualmente dal registro anagrafico, abbinati per età, sesso e area residenziale. I questionari postali sono stati compilati da 451 casi (83 %) e 710 controlli (65 %). L'uso regolare di telefoni cellulari (definito come uso settimanale per almeno 6 mesi) è stato associato a un odds ratio (OR) di 1,18 (intervallo di confidenza al 95 % = da 0,88 a 1,59). L'associazione è risultata più debole per il tempo di induzione più lungo (≥10 anni) (1,11 [da 0,76 a 1,61]) e per l'uso regolare sul lato del tumore (0,98 [da 0,68 a 1,43]). L'OR per il quartile più alto di tempo di chiamata cumulativo (≥680 ore) era pari a 1,46 (da 0,98 a 2,17). La limitazione delle analisi ai casi con conferma istologica ha comportato una riduzione di tutti gli OR; l'OR per ≥680 ore ammontava a 1,14 (da 0,63 a 2,07). Un modello simile è stato osservato per i telefoni fissi cordless, sebbene con OR leggermente più alti. L'esame complessivo degli studi precedenti sulla lateralità del telefono cellulare ha rilevato notevoli distorsioni nelle analisi in materia. I risultati non corroborano l'ipotesi secondo cui l'uso a lungo termine del telefono cellulare aumenterebbe il rischio di neuroma acustico. Lo studio suggerisce che l'uso del telefono potrebbe aumentare la probabilità che venga rilevato un caso di neuroma acustico e che potrebbero esserci distorsioni nelle analisi di lateralità eseguite in studi precedenti

Commenti: esposizione auto-dichiarata. Deboli prove di associazione tra uso intensivo di telefoni cellulari e neuroma acustico.

10. Yoon et al., 2015.

Corea; 2002- 2007; studio caso-controllo.

I metodi di studio si sono basati sullo studio internazionale Interphone, che mirava a valutare i possibili effetti avversi dell'uso del telefono cellulare. Lo studio ha considerato 285 pazienti coreani di età compresa tra 15 e 69 anni, con gliomi confermati istologicamente diagnosticati tra il 2002 e il 2007 in nove ospedali. I 285 controlli abbinati individualmente erano individui sani sottoposti a visita medica preventiva negli

stessi ospedali. Per il calcolo degli odds ratio aggiustati (AOR) e degli intervalli di confidenza (IC) al 95 % per l'uso dei telefoni cellulari è stata utilizzata la regressione logistica incondizionata. Per l'intero gruppo non è stata rilevata alcuna relazione significativa tra gliomi e uso regolare di telefoni cellulari, tipi di telefoni cellulari, anni di utilizzo nell'arco di vita, canone mensile di servizio e altri indici di esposizione. Le analisi limitate ai partecipanti che hanno fornito un'autodichiarazione hanno mostrato risultati simili. Per gli utenti omolaterali, il cui lato del corpo per l'uso abituale del telefono cellulare corrispondeva alla posizione del glioma, gli AOR (IC al 95 %) per anni di utilizzo nell'arco di vita e ore cumulative di utilizzo erano pari a 1,25 (da 0,55 a 2,88) e 1,77 (da 0,32 a 1,84), rispettivamente. Gli utenti controlaterali hanno evidenziato invece un rischio leggermente inferiore rispetto agli utenti omolaterali. I risultati non corroborano l'ipotesi secondo cui l'uso dei telefoni cellulari aumenterebbe il rischio di glioma; tuttavia, è stato riscontrato un aumento non significativo del rischio tra gli utenti omolaterali. Questi risultati suggeriscono la necessità di svolgere un'ulteriore valutazione del rischio di glioma tra gli utenti di telefoni cellulari a lungo termine.

Commento: esposizione auto-dichiarata. Tra gli utenti omolaterali si riscontrano prove deboli di associazione tra l'uso del telefono cellulare e il tumore al cervello.

11. Al-Qahtani, 2016.

Arabia Saudita; 1996-2013; studio retrospettivo caso-controllo.

Un totale di 26 pazienti con diagnosi di tumore della ghiandola parotide e 61 controlli sani sono stati oggetto di uno studio caso-controllo retrospettivo ospedaliero. I pazienti sono stati visitati e ricoverati in un ospedale terziario fra il gennaio 1996 e il marzo 2013. Gli odds di esposizione erano 3,47 volte più alti tra i pazienti rispetto ai relativi controlli. L'IC al 95 % ha suggerito che il vero odds ratio (OR) a livello di popolazione poteva essere compreso tra 1,3 e 9,23 e quindi l'OR osservato era statisticamente rilevante a livello di significatività 5 %. Nel complesso, è stata osservata un'associazione tra l'esposizione all'uso del telefono cellulare per più di 1 ora al giorno e il tumore della parotide. Tale associazione deve tuttavia essere interpretata con cautela a causa della dimensione relativamente ridotta del campione.

Commento: dimensione del campione ridotta, metodologia carente. Studio inconcludente.

12. Satta et al., 2018.

Italia; 1998-2004; studio caso-controllo basato sulla popolazione nell'ambito dello studio multicentrico europeo EPILYMPH.

Lo studio caso-controllo, condotto in Sardegna, Italia, nel periodo 1998-2004, ha considerato 322 pazienti e 444 persone in qualità di controlli. Le informazioni del questionario includevano la distanza auto-dichiarata dei tre indirizzi di residenza detenuti più a lungo dai trasmettitori radiotelevisivi fissi e dalle stazioni base di telefonia mobile. Per ogni indirizzo entro un raggio di 500 metri da una stazione base di telefonia mobile, l'intensità del CRF è stata stimata utilizzando le previsioni dei modelli spaziali, mentre per il sottoinsieme degli indirizzi detenuti più a lungo entro un raggio di 250 metri le misurazioni del CRF sono state eseguite all'ingresso delle abitazioni. Il rischio di linfoma e dei suoi principali sottotipi è stato associato alle metriche di esposizione ai CFR mediante regressione logistica incondizionata, effettuando aggiustamenti per età, genere e anni di istruzione. Il rischio associato alla residenza in prossimità (entro 50 metri) di trasmettitori radiotelevisivi fissi è risultato similmente elevato per il linfoma in generale [odds ratio = 2,7, intervallo di confidenza al 95 % = 1,5-4,6] e per i principali sottotipi di linfoma. Per quanto riguarda le stazioni base di telefonia mobile, gli autori non hanno osservato un'associazione con la distanza auto-dichiarata dai partecipanti o geocodificata da tali stazioni. Le misurazioni dei CRF non hanno subito variazioni in base allo stato caso-controllo. Confrontando i dati auto-dichiarati con i dati geocodificati, è emerso che i casi tendevano a sottovalutare la distanza dalle stazioni base di telefonia mobile in modo diverso dai controlli (P = 0,073). L'interpretazione dei risultati è compromessa dalle dimensioni limitate dello studio, in particolare nell'analisi dei singoli sottotipi di linfoma, e dalla mancata disponibilità delle coordinate spaziali dei trasmettitori radiotelevisivi. I risultati non avvalorano l'ipotesi di un legame tra l'esposizione ambientale ai CRF generato dalle stazioni base di telefonia mobile e il rischio di insorgenza di sottotipi di linfoma.

Commento*: *le dimensioni dello studio sono limitate e la valutazione dell'esposizione è poco chiara (campo lontano, stazioni radio base). Lo studio non avvalora l'ipotesi di un legame tra l'esposizione ambientale ai CRF generati dalle stazioni base di telefonia mobile e il rischio di sottotipi di linfoma.

13. Balekouzou et al., 2017.

Repubblica Centrafricana. Studio caso-controllo.

Il tumore al seno è riconosciuto come un importante problema di salute pubblica nei paesi in via di sviluppo; tuttavia, vi sono pochissime prove di fattori comportamentali associati al rischio di tale tumore. Lo studio in oggetto è stato condotto al fine di individuare gli stili di vita che costituiscono fattori di rischio per il tumore al seno tra le donne della Repubblica Centrafricana. È stato condotto uno studio caso-controllo su 174 casi confermati istologicamente dall'unità di patologia del laboratorio nazionale e 348 controlli abbinati in base all'età. Gli strumenti per la raccolta dei dati includevano un questionario con interviste e le cartelle cliniche dei pazienti. I dati sono stati analizzati utilizzando il software SPSS versione 20. L'odd ratio (OR) e gli intervalli di confidenza al 95 % (IC 95 %) sono stati ottenuti mediante regressione logistica incondizionata. In totale, lo studio ha interessato 522 donne con un'età media di 45,8 (SD = 13,4) anni. In base al modello di regressione logistica incondizionata, le donne con tumore al seno avevano maggiori probabilità di presentare le seguenti caratteristiche: analfabetismo e livello di istruzione elementare [11,23 (IC 95 %, 4,65 ± 27,14) e 2,40 (IC 95 %, 1,15 ± 4,99)], matrimonio [2,09 (IC 95 %I, 1,18±3,71], anamnesi familiare positiva [2,31 (IC 95 %, 1,36±3,91)], esposizione a radiazioni [8,21 (IC 95 %, 5,04±13,38)], consumo di salumi [10,82 (IC 95 %, 2,39) ±48,90)], consumo di pesce fresco [4,26 (IC 95 %, 1,56±11,65)], consumo di arachidi [6,46 (IC 95 %, 2,57± 16,27)], consumo di soia [16,74 (IC 95 %I, 8,03±39,84)], alcol [2,53 (IC 95 %, 1,39±4,60)], abitudine di tenere il denaro nel reggiseno [3,57 (IC 95 %, 2,24±5,69)], sovrappeso [5,36 (IC 95 %, 4,46±24,57)] e obesità [3,11(IC 95 %, 2,39±20,42)]. La riduzione del rischio di tumore al seno era associata invece all'occupazione [0,32 (IC 95 %, 0,19±0,56)], alla residenza urbana [0,16 (IC 95 %, 0,07±0,37)], al consumo di olio di arachidi [0,05 (IC 95 %, 0,02±0,14)], al consumo di vino [0,16 (IC 95 %, 0,09±0,26)], all'abitudine di non tenere il cellulare nel reggiseno [0,56 (IC 95 %, 0,35±0,89)] e all'attività fisica [0,71 (IC 95 %, 0,14±0,84)]. Lo studio ha evidenziato che fattori quali la mancanza di istruzione o la presenza di un'istruzione scarsa, il matrimonio, l'anamnesi familiare positiva di cancro, l'esposizione a radiazioni, il consumo di salumi, pesce fresco, arachidi, soia e alcol, l'abitudine di tenere denaro nel reggiseno, il sovrappeso e l'obesità erano associati al rischio di tumore al seno tra le donne della Repubblica Centrafricana residenti a Bangui. Le donne residenti a Bangui dovrebbero essere più caute riguardo ai rischi comportamentali associato al tumore al seno.

Commento*: *limitazioni nell'auto-dichiarazione dei dati. Molti fattori di confondimento. Alcuni risultati conclusivi mostrano un'associazione tra l'abitudine di tenere il cellulare nel reggiseno e il cancro mammario.

14. Vila et al., 2018.

Australia, Canada, Francia, Germania, Israele, Nuova Zelanda e Regno Unito; 2000-2004; studio INTEROCC: studio internazionale caso-controllo sull'uso del telefono cellulare e il rischio di cancro al cervello in sette paesi.

Lo studio esamina la relazione tra l'esposizione professionale a CRF e a campi a frequenza intermedia (FI) e il rischio di tumore cerebrale (glioma e meningioma) nello studio caso-controllo multinazionale INTEROCC basato sulla popolazione (quasi 4 000 casi e oltre 5 000 controlli), utilizzando un nuovo approccio alla valutazione dell'esposizione. Ai partecipanti allo studio sono stati assegnati indici individuali di esposizione cumulativa ai CRF e ai campi a FI (in generale e in finestre temporali di esposizione specifiche) utilizzando una matrice sorgente-esposizione e dati dettagliati ricavati dalle interviste sul lavoro con sorgenti di CEM o nelle loro prossimità. Per esaminare le associazioni con il rischio di glioma e meningioma è stata utilizzata la regressione logistica condizionale. Complessivamente, circa il 10 % dei partecipanti allo studio è stato esposto a RF mentre solo l'1 % è stato esposto a CEM-FI. Non sono emerse prove chiare di un'associazione positiva tra i CRF e CEM-FI, da un lato, e i tumori cerebrali studiati, dall'altro; la maggior parte dei risultati non ha infatti evidenziato alcuna associazione o odds ratio (OR) inferiori a 1,0. Gli OR aggiustati più elevati sono stati ottenuti per l'esposizione cumulativa a campi magnetici a RF (come A/m-anni) nella categoria di esposizione più alta (≥90° percentile) per la finestra temporale di esposizione più recente (1-4 anni prima della diagnosi o della data di riferimento) sia per il glioma, OR = 1,62 (intervallo di confidenza (IC) al 95 %: 0,86, 3,01) che per il meningioma (OR = 1,52, IC 95 %: 0,65, 3,55). Nonostante il migliore approccio alla valutazione dell'esposizione utilizzato in questo studio non sono state individuate associazioni chiare. Tuttavia, i risultati ottenuti per l'esposizione recente a campi elettrici e magnetici a RF suggeriscono un potenziale ruolo nella promozione/progressione del tumore al cervello e dovrebbero essere sottoposti a ulteriori studi.

Commento*: *lo studio suggerisce un potenziale ruolo nella promozione/progressione del tumore al cervello.

15. Luo et al., 2019.

Stati Uniti. 2010-2011. Studio caso-controllo basato sulla popolazione.

Lo studio si propone di esaminare l'associazione tra l'uso del telefono cellulare e il tumore alla tiroide. Tra il 2010 e il 2011 in Connecticut è stato condotto uno studio caso-controllo basato sulla popolazione su 462 casi affetti da tumore alla tiroide confermato istologicamente e 498 controlli basati sulla popolazione. Ai fini della stima degli odds ratio (OR) e degli intervalli di confidenza al 95 % (IC 95 %) per le associazioni tra l'uso del telefono cellulare e il tumore alla tiroide si è ricorso alla regressione logistica multivariata incondizionata. L'uso del telefono cellulare non è stato associato al tumore alla tiroide (OR: 1,05, IC 95 %: 0,74-1,48). Un aumento indicativo del rischio di microcarcinoma tiroideo (dimensione del tumore ≤10 mm) è stato osservato negli utenti a lungo termine e più frequenti. Rispetto ai non utenti di telefoni cellulari, diversi gruppi presentavano un aumento del rischio statisticamente non significativo di microcarcinoma tiroideo: individui con uso del telefono cellulare >15 anni (OR: 1,29, IC 95 %: 0,83-2,00), con uso del telefono cellulare >2 ore al giorno (OR: 1,40, IC 95 %: 0,83-2,35), con le maggiori ore di utilizzo cumulativo (OR: 1,58, IC 95 %: 0,98-2,54) e con le maggiori chiamate cumulative (OR: 1,20, IC 95 %: 0,78-1,84). L'uso cumulativo del telefono cellulare è stato stimato moltiplicando le ore di utilizzo del telefono cellulare o le chiamate al giorno per la durata dell'uso. Ogni variabile è stata classificata in terzili in base alla sua distribuzione tra i controlli. Lo studio non ha rilevato alcuna associazione significativa tra l'uso del telefono cellulare e il tumore alla tiroide. È necessario svolgere ulteriori analisi in merito a un rischio elevato indicativo di microcarcinoma tiroideo associato a usi a lungo termine e più frequenti.

Commento*: *esposizione auto-dichiarata. Non è stata rilevata alcuna associazione significativa, ma si riscontra un rischio elevato suggestivo di microcarcinoma tiroideo associato a utenti a lungo termine e più frequenti.

STUDI ECOLOGICI (Tabella 2, a)

16. Gonzalez Rubio et al., 2017.

Spagna. 2012-2015. Studio ecologico caso-controllo.

L'articolo presenta i risultati di uno studio epidemiologico preliminare, che combina epidemiologia, statistica e sistemi di informazione geografica (SIG), in cui viene analizzata la correlazione tra l'esposizione ai CRF nella città di Albacete (166 000 abitanti, sud-est della Spagna) e l'incidenza di diversi tumori con cause aspecifiche (linfomi e tumori cerebrali). Mediante strumenti statistici sono stati analizzati i modelli di punti spaziali e i dati aggregati al fine di studiare la casualità spaziale e determinare le zone con la più alta incidenza dei 95 tumori studiati (65 linfomi, 12 gliomi e 18 meningiomi). Si tratta di uno studio di correlazione (Spearman) tra l'esposizione personale ai CRF in 14 bande di frequenza, rilevata da un esposimetro EME Spy 140 (Satimo) nelle sezioni amministrative della città, e l'incidenza dei tumori registrati da gennaio 2012 a maggio 2015. I casi di cancro studiati hanno una distribuzione spaziale casuale all'interno della città. Da uno studio ecologico emerge che l'esposizione ai CRF registrata nella città di Albacete mostra invece una limitata correlazione con l'incidenza dei tumori studiati (gliomi (ρ=0.15), meningiomi (ρ=0.19) e linfomi (ρ=-0,03)). La metodologia proposta inaugura un percorso di analisi inesplorato in questo campo.

Commento: limitata correlazione tra esposizione ambientale ai CRF e insorgenza di gliomi, meningiomi e linfomi. La valutazione dell'esposizione non è chiara.

STUDI DI COORTE (Tabelle 3, a-d)

17. Frei et al., 2011.

Danimarca. Titolari e non titolari di contratti di telefonia mobile prima del 1995.

Tutti i cittadini danesi di età ≥30 anni e nati in Danimarca dopo il 1925, suddivisi in titolari e non titolari di contratti di telefonia mobile prima del 1995. Principali misure di esito. Rischio di tumori del sistema nervoso centrale, individuato dalla consultazione integrale del registro danese dei tumori. Rapporti tra tassi di incidenza specifici per sesso stimati con modelli log-lineari di regressione di Poisson aggiustati per età, periodo di calendario, istruzione e reddito disponibile. Risultati. 358 403 titolari di contratti di telefonia mobile hanno accumulato 3,8 milioni di anni-persona. Nel periodo di follow-up 1990-2007 si sono verificati 10 729 casi di tumori del sistema nervoso centrale. Il rischio di tali tumori era vicino all'unità sia per gli uomini che per le donne. Una volta limitato ai soggetti che mostravano l'uso più prolungato del telefono cellulare, ovvero ≥13 anni di contratto, il rapporto tra tassi di incidenza ammontava a 1,03 (intervallo di confidenza al 95 % 0,83-1,27) negli uomini e a 0,91 (0,41-2,04) nelle donne. Tra i soggetti con contratti di telefonia mobile di ≥10 anni, i rapporti erano 1,04 (0,85-1,26) negli uomini e 1,04 (0,56-1,95) nelle donne per il glioma e 0,90 (0,57-1,42) negli uomini e 0,93 (0,46-1,87) nelle donne per il meningioma. Non è stato rilevato alcun elemento che indichi una relazione dose-risposta né per anni dal primo contratto di telefonia mobile né per posizione anatomica del tumore, cioè nelle regioni del cervello più vicine al sito in cui l'apparecchio telefonico è solitamente tenuto sulla testa. Conclusioni. In questo aggiornamento di un ampio studio di coorte a livello nazionale sull'uso del telefono cellulare, non è stato rilevato alcun aumento del rischio di tumori del sistema nervoso centrale che fornisca prove limitate di un'associazione causale.

Commento: limiti nella valutazione dell'esposizione. Non è stato riscontrato nessun aumento del rischio di tumori del sistema nervoso centrale.

18. Benson et al., 2013.

Regno Unito. Million Women Study. 1999-2005 e 2005-2009. Studio prospettico di coorte.

La relazione tra l'uso del telefono cellulare e l'incidenza di tumori del sistema nervoso centrale (SNC) intracranici e di altri tumori è stata esaminata in 791 710 donne di mezza età in una coorte prospettica del Regno Unito, il Million Women Study. Sono stati utilizzati modelli di regressione di Cox per calcolare i rischi

relativi (RR) aggiustati e gli intervalli di confidenza (IC) al 95 %. Le donne hanno riferito in merito all'utilizzo del telefono cellulare dal 1999 al 2005 e di nuovo nel 2009. Risultati. Durante il follow-up di 7 anni, sono stati rilevati 51 680 tumori incidenti invasivi e 1 261 tumori incidenti del SNC intracranici. Dal confronto tra utenti e non utenti di telefoni cellulari non è emerso alcun aumento del rischio di tumori totali del SNC intracranici (RR=1,01, IC 95 %=0,90-1,14, P=0,82), di tipi specifici di tumore del SNC e di tumori in altri 18 siti specifici. Per quanto riguarda gli utenti a lungo termine, rispetto ai non utenti non vi si riscontrava alcuna associazione apprezzabile per il glioma (10þ anni: RR¼0,78, IC 95 %¼0,55-1,10, P¼0,16) o il meningioma (10+ anni: RR=1,10, IC 95 %=0,66–1,84, P=0,71). Per quanto riguarda il neuroma acustico, si è riscontrato un aumento del rischio con l'uso a lungo termine rispetto al non utilizzo (oltre 10 anni: RR=2,46, IC 95 %=1,07-5,64, P=0,03), dove il rischio aumentava di pari passo con la durata dell'uso (trend tra gli utenti, P=0,03). Conclusioni. In questo ampio studio prospettico, l'uso del telefono cellulare non è stato associato a un aumento dell'incidenza di glioma, meningioma o tumori non riguardanti il SNC.

Commento: esposizione auto-dichiarata. Per il neuroma acustico, è stato rilevato un aumento del rischio con l'uso a lungo termine rispetto al non utilizzo; il rischio è inoltre aumentato con la durata dell'uso.

19. Poulsen et al., 2013.

Danimarca, 1982-1995, follow-up fino al 2007. Studio di coorte: studio CANULI sulla disuguaglianza sociale e sull'incidenza e sopravvivenza del cancro.

In uno studio di coorte condotto a livello nazionale, 355 701 titolari di contratti privati di telefonia mobile attivi in Danimarca dal 1987 al 1995 sono stati sottoposti a follow-up fino al 2007. Gli autori del presente studio hanno calcolato i rapporti tra tassi di incidenza (IRR) per il melanoma, il carcinoma basocellulare e il carcinoma a cellule squamose utilizzando modelli di regressione di Poisson aggiustati per età, periodo di calendario, livello di istruzione e reddito. Sono stati confrontati IRR separati per tumori della testa/collo e tumori del busto/gamba (rapporti IRR) per tenere conto ulteriormente di potenziali fattori di confondimento. Non è stato osservato alcun aumento del rischio complessivo di carcinoma basocellulare, carcinoma a cellule squamose o melanoma della testa e del collo. Dopo un periodo di follow-up di almeno 13 anni, gli IRR per il carcinoma basocellulare e il carcinoma a cellule squamose sono rimasti vicini all'unità. Tra gli uomini l'IRR per il melanoma della testa e del collo era pari a 1,20 (intervallo di confidenza al 95 %: 0,65, 2,22) dopo un follow-up minimo di 13 anni, mentre l'IRR corrispondente per il busto e le gambe era pari a 1,16 (intervallo di confidenza al 95 %: 0,91, 1,47), dando luogo a un rapporto IRR di 1,04 (intervallo di confidenza al 95 %: 0,54, 2,00). Tra le donne è stato ossevato un modello di rischio simile, sebbene basato su numeri di ordine inferiore. In questo ampio studio di coorte basato sulla popolazione, sono state rilevate scarse prove di un aumento del rischio di cancro della pelle tra gli utenti di telefoni cellulari.

Commento: l'entità dell'esposizione non è stata valutata. Sono state rilevate scarse prove di un aumento del rischio di cancro della pelle tra gli utenti di telefoni cellulari.

20. Hauri et al., 2014.

Svizzera. 2000-2008. Studio di coorte basato su censimento (campo lontano, stazioni radio base).

Lo studio ha analizzato l'associazione tra esposizione a campi elettromagnetici a radiofrequenze (CRF) da trasmettitori di radiodiffusione e cancro infantile. È stata eseguita un'analisi *time-to-event* su bambini di età inferiore a 16 anni residenti in Svizzera al 5 dicembre 2000. Il follow-up è durato fino al 31 dicembre 2008. Tutti i bambini residenti in Svizzera per un periodo compreso tra il 1985 e il 2008 sono stati inclusi in una coorte di densità di incidenza. L'esposizione a CRF da trasmettitori di radiodiffusione è stata oggetto di modellizzazione. Sulla base di 997 casi con cancro, i rapporti di rischio aggiustati nell'analisi *time-to-event* per la categoria di esposizione più alta (>0,2 V/m) rispetto alla categoria di riferimento (<0,05 V/m) ammontavano a 1,03 (intervallo di confidenza (IC) al 95 %: 0,74, 1,43) per tutti i tumori, a 0,55 (IC 95 %: 0,26, 1,19) per la leucemia infantile e a 1,68 (IC 95 %: 0,98, 2,91) per i tumori infantili del sistema nervoso centrale (SNC). I risultati dell'analisi della densità di incidenza, basata su 4 246 casi di cancro, erano simili per tutti i tipi di cancro e per la leucemia, ma non indicavano un rischio di tumore al SNC (rapporto tra tassi di

incidenza = 1,03, IC 95 %: 0,73, 1,46). Questo ampio studio di coorte basato su censimento non ha suggerito un'associazione tra l'esposizione prevista ai CRF derivanti da trasmettitori di radiodiffusione e la leucemia infantile. I risultati per i tumori del SNC sono stati meno coerenti, ma l'analisi più completa non ha comunque suggerito un'associazione.

Commenti: limiti nella valutazione dell'esposizione residenziale. Non viene suggerita alcuna associazione tra CRF e cancro infantile.

Tabella 1 – Cancro negli studi epidemiologici caso-controllo (450-6 000 MHz) (a)

Informazioni sullo studio	Popolazione	Tipo di esposizione e metodo di valutazione	Categoria o livello di esposizione	Misure ed esiti sulla salute	Stima del rischio (IC 95 %)		Altra co-esposizione/aggiustamento	Commenti
1. Aydin et al. 2011. Danimarca, Svezia, Norvegia e Svizzera; 2004-2008; studio caso-controllo multicentrico CEFALO.	352 casi; 646 controlli abbinati basati sulla popolazione (M e F). Età compresa tra 7 e 19 anni. Dati ricavati da rapporti dei reparti di pediatria, oncologia e neurochirurgia e dai registri nazionali basati sulla popolazione.	Uso dei telefoni cellulari, valutato mediante interviste in presenza con i soggetti e i rispettivi genitori.	Uso del telefono cellulare.	Tumori del sistema nervoso centrale intracranici.	**Odds ratio (OR) e intervalli di confidenza al 95 % (IC 95 %) ottenuti dalla regressione logistica condizionale. Trend dal test di Wald a due code OR (IC 95 %) per i tumori cerebrali**	**Valore p per trend**	Istruzione, anamnesi familiare di cancro, precedente esposizione medica a radiazioni nella testa, tabagismo materno durante la gravidanza, precedenti lesioni alla testa, uso di baby monitor vicino alla testa, uso di telefoni cordless, contatto con animali, luogo di residenza prima dell'età rilevante ai fini dello studio, fratelli/sorelle, peso alla nascita, nascita pretermine, diagnosi di asma, diagnosi di eczema atopico e diagnosi di febbre da fieno.	Adeguato/ equivoco (tumore al cervello) Bambini e adolescenti
			Uso regolare (almeno una volta alla settimana, > 6 mesi)					
			No		1,0 (rif.)			
			Si		1,36 (0,92 -2,02)			
			Tempo dal primo utilizzo (anni)					
			Utente non regolare		1,0 (rif.)	0,37		
			≤3,3		1,35 (da 0,89 a 2,04)			
			3,3-5,0		1,47 (da 0,87 a 2,49)			
			>5,0		1,26 (da 0,70 a 2,28)			
			Durata cumulativa delle chiamate (ore)					
			Utente non regolare		1,0 (rif.)	0,42		
			≤35		1,33 (da 0,89 a 2,01)			
			36-144		1,44 (da 0,85 a 2,44)			
			>144		1,55 (da 0,86 a 2,82)			

Tabella 1 - Cancro negli studi epidemiologici caso-controllo (450-6 000 MHz) (continuazione b)

Informazioni sullo studio	Popolazione	Tipo di esposizione e metodo di valutazione	Categoria o livello di esposizione	Misure ed esiti sulla salute	Stima del rischio (IC 95 %)					Altra co-esposizione/aggiustamento	Commenti
2. Atzmon et al 2012. Israele, diagnosi tra il 1989 e il 2007. Studio caso-controllo basato sulla popolazione/ La presente analisi è uno studio di follow-up retrospettivo svolto al momento della diagnosi.	307 soggetti, di cui 47 casi (M e F), età mediana 48. Casi individuati da documenti medici con diagnosi confermata di cancro. Colloqui in presenza nell'abitazione del partecipante.	Esposizione a trasmettitori radio e cellulari situati nel villaggio prima del 2000. L'esposizione individuale (E) è stata stimata utilizzando la seguente formula: E=1/D2, dove D è la distanza (in metri) tra un'abitazione e il trasmettitore più vicino.	Esposizione individuale e anni di residenza.	Cancro: colon-retto (11), seno (10), linfoma (6), leucemia (3), polmoni (2), utero (2), fegato (2), stomaco (2), ovaia (2), pancreas (2), prostata (2), cervice (1), cervello (1) e vescica (1). Odds ratio e intervalli di confidenza (OR, IC 95 %) ottenuti dal modello di regressione logistica binaria.	**OR (IC 95 %), colon-retto**	**OR (IC 95 %), linfoma**	**OR (IC 95 %), utero**	**OR (IC 95 %), prostata**	**OR (IC 95 %), cervello**	Durata di residenza nella stessa abitazione; consumo di bevande alcoliche; abitudini alimentari; frequenza dell'esercizio fisico; uso di telefoni cellulari; esposizione ad apparecchiature wireless nell'abitazione; uso di contraccettivi orali o terapia ormonale sostitutiva e reddito	**Inadeguato**
			Intensità della radiazione		1,03 (1,01-1,05)	0,95 (0,86-1,06)	0,99 (0,91-1,07)	1,67 (0,04-61,04)	12,45 (0,34-453,54)	**Nessuna misurazione adeguata dell'esposizione RF**	
			Anni di esposizione alla radiazione		0,97 (0,877-1,082)	0,95 (0,82-1,11)	1,12 (0,88-1,42)	0,97 (0,86-1,10)	0,96 (0,84-1,11)		

Tabella 1 - Cancro negli studi epidemiologici caso-controllo (450-6 000 MHz) (continuazione c)

Informazioni sullo studio	Popolazione	Tipo di esposizione e metodo di valutazione	Categoria o livello di esposizione	Misure ed esiti sulla salute	Stima del rischio (IC 95 %)			Altra co-esposizione/aggiustamento	Commenti
3. Li et al. 2012. Taiwan; 2003-2007; Studio caso-controllo basato sulla popolazione.	2 606 casi con neoplasie infantili (M e F), 78 180 controlli abbinati (939-28 170 per leucemia; 394-11 820 per neoplasie cerebrali). Età <15 anni. Dati clinici ricavati dal National Health Insurance Research Database (NHIRD).	La metrica di esposizione alle RF è stata stimata sulla base della densità di potenza media annuale durante i cinque anni precedenti alla diagnosi di neoplasia nel comune in cui il soggetto risiedeva al momento della diagnosi. Informazioni sulle MPBS fornite dal Consiglio nazionale per le comunicazioni di Taiwan (NCC).	Esposizione a stazioni base di telefonia mobile (MPBS): 800-900 MHz; 1 800-2 200 MHz. Stima DPA	Tutte le neoplasie; leucemia; neoplasie cerebrali. Odds ratio (OR) e intervalli di confidenza al 95 % (IC 95 %) ottenuti da modelli multipli di regressione logistica incondizionata	**OR (IC 95 %) per tutte le neoplasie**	**OR (IC 95 %) per leucemia**	**OR (IC 95 %) per neoplasie cerebrali**	Età, genere, anno di calendario della diagnosi di neoplasia, livello di urbanizzazione del comune e densità della linea di trasmissione ad alta tensione (69/161/345 kV) del comune. Limiti nella valutazione dell'esposizione	Inadeguato
			Livello di esposizione (rispetto alla mediana = 167,02 Was/km2						
			<Mediana		1,00 (rif.)	1,00 (rif.)	1,00 (rif.)		
			≥Mediana		1,13 (1,01-1,28)	1,23 (0,99-1,52)	1,14 (0,83-1,55)		
			Valore p		0,048	0,052	0,426		
4. Soderqvist et al. 2012. Svezia, 2000-2003. Studio caso-controllo.	78 casi; 312 controlli (M e F), età 22-80, mediana 69. I pazienti sono stati inseriti nello studio in base alle informazioni segnalate dal Centro oncologico regionale di Uppsala/Orebro e Linkoping, che comprendevano nove delle 21 contee svedesi. I controlli sono stati selezionati a caso dal registro anagrafico.	Uso di telefoni wireless, sia cellulari che cordless. Esposizione auto-dichiarata da questionario postale.	Il numero cumulativo di ore di utilizzo è stato calcolato considerando il numero di anni e il tempo medio di utilizzo giornaliero. Le ore cumulative di utilizzo sono state suddivise in tre gruppi, 1-1 000, 1 001-2 000 e più di 2 000 ore. I soggetti che hanno riferito un uso di telefoni wireless limitato all'anno precedente alla diagnosi sono stati trattati come non esposti.	Tumore delle ghiandole salivari. Odds ratio e intervalli di confidenza al 95 % ottenuti dalla regressione logistica incondizionata.	**OR (IC 95 %) per telefoni cellulari**	**OR (IC 95 %) per telefoni cordless**	**OR (IC 95 %) per telefoni wireless, totale**	Nessuna informazione disponibile. Limiti nella valutazione dell'esposizione	Inadeguato
			Utilizzo cumulativo (ore)						
			Non esposto		1 (Rif.)	1 (Rif.)	1 (Rif.)		
			1-1 000		0,9 (0,4-1,7)	0,6 (0,3-1,3)	0,8 (0,5-1,6)		
			1 001-2 000		0,7 (0,1-3,6)	1,2 (0,2-7,8)	0,7 (0,2-2,7)		

Tabella 1 - Cancro negli studi epidemiologici caso-controllo (450-6 000 MHz) (continuazione d)

Informazioni sullo studio	Popolazione	Tipo di esposizione e metodo di valutazione	Categoria o livello di esposizione	Misure ed esiti sulla salute	Stima del rischio (IC 95 %)				Altra co-esposizione/aggiustamento	Commenti
5. Carlberg et al. 2013. Svezia; 2007-2009; studio caso-controllo.	709 casi; 1 368 controlli abbinati basati sulla popolazione (M e F). Età compresa tra 18 e 75 anni. Dati ricavati da un registro dei tumori.	Uso di telefoni wireless (cellulari e cordless), valutato da un questionario telefonico strutturato autosomministrato.	Uso del telefono cellulare (UMTS, 4G); uso del telefono cordless (1 900 MHz).	Meningioma. Odds ratio (OR) e intervalli di confidenza al 95 % (IC 95 %) ottenuti dalla regressione logistica incondizionata.	**OR (IC 95 %) per meningioma, digitale (2G)**	**OR (IC 95 %) per meningioma, digitale (UMTS, 3G)**	**OR (IC 95 %) per meningioma, telefono cordless**	**OR (IC 95 %) per meningioma, tipo digitale**	Genere, età, anno di diagnosi, indice socioeconomico.	Adeguato/ positivo (meningioma)
			Uso cumulativo di telefoni wireless (ore)							
			<39-405		1,0 (0,7-1,4)	0,7 (0,3-1,3)	1,0 (0,7-1,4)	1,1 (0,8-1,6)		
			406-1 091		1,0 (0,7-1,5)	0,4 (0,1-1,2)	0,9 (0,6-1,3)	0,9 (0,6-1,3)		
			1 092-2 376		0,9 (0,6-1,4)	0,6 (0,2-1,8)	1,2 (0,8-1,8)	0,9 (0,6-1,3)		
			>2 376		1,5 (0,9-2,3)	7,3 (1,2-46)	1,8 (1,2-2,8)	1,4 (0,96-2,6)		
			P per trend		0,06	0,04	0,0003	0,002		
6. Hardell et al. 2013a. Svezia, 2007-2009. Studio caso-controllo.	593 casi, 1 368 controlli (M e F), età 18-75. Casi con tumore al cervello recentemente diagnosticato individuati dai registri regionali e nazionali svedesi sui tumori. Per individuare i controlli si è fatto ricorso al registro anagrafico svedese.	Uso di telefoni wireless, sia cellulari che cordless. Esposizione auto-dichiarata da questionario autosomministrato integrato da un'intervista telefonica.	Frequenza d'uso; durata dell'esposizione.	Tumori cerebrali maligni. Odds ratio (OR) e intervallo di confidenza al 95 % (IC) ottenuti dall'analisi di regressione logistica incondizionata.	**OR (IC 95 %) per l'uso del telefono cellulare (analogico, 2G, 3G)**	**OR (IC 95 %) per l'uso del telefono digitale (2G, 3G, cordless)**	**OR (IC 95 %) per tutti i telefoni wireless**		Anamnesi professionale, esposizione a diversi agenti, abitudine al fumo, anamnesi medica compresi fattori di rischio ereditari ed esposizione a radiazioni ionizzanti.	Adeguato/ positivo (Tumori maligni al cervello)
			Frequenza d'uso							
			Non utenti (<1 anni)		1 (Rif.)	1 (Rif.)	1 (Rif.)			
			Utenti (>1 anni)		1,6 (0,99-2,7)	1,7 (1,04-2,8)	1,7 (1,04-2,8)			
			Durata d'uso (anni)							
			1-5		1,8 (1,002-3,4)	2,6 (1,4-4,9)	2,6 (1,4-5,0)			
			5-10		1,7 (0,98-2,8)	1,6 (0,9-2,7)	1,6 (0,98-2,8)			
			10-15		1,3 (0,8-2,2)	1,4 (0,8-2,3)	1,3 (0,8-2,2)			
			15-20		1,5 (0,8-2,6)	2,2 (1,3-3,6)	1,7 (1,02-3,0)			
			20-25		1,9 (1,1-3,5)	1,5 (0,5-4,6)	1,9 (1,04-3,4)			
			>25		2,9 (1,4-5,8)	-	3,0 (1,5-6,0)			

Informazioni sullo studio	Popolazione	Tipo di esposizione e metodo di valutazione	Categoria o livello di esposizione	Misure ed esiti sulla salute	Stima del rischio (IC 95 %)			Altra co-esposizione/aggiustamento	Commenti
7. Hardell et al. 2013b e Hardell e Carlberg 2015. Svezia, 1997-2003 e 2007-2009. Studio caso-controllo combinato.	316 casi con neuroma acustico, 3 530 controlli (M e F), età compresa tra 20 e 80 anni (1997-2003) e tra 18 e 75 anni (2007-2009) al momento della diagnosi. Casi riportati dai registri dei tumori.	Uso di telefoni wireless, sia cellulari che cordless. Esposizione auto-dichiarata da questionario autosomministrato integrato da un'intervista telefonica.		Neuroma acustico. Odds ratio (OR) e intervalli di confidenza al 95 % (IC) ottenuti dall'analisi di regressione logistica incondizionata.	**OR (IC 95 %) per l'uso del telefono cellulare (analogico, 2G, 3G)**	**OR (IC 95 %) per l'uso del telefono digitale (2G, 3G, cordless)**	**OR (IC 95 %) per tutti i telefoni wireless**	Anamnesi professionale, esposizione a diversi agenti, abitudine al fumo, anamnesi medica compresi fattori di rischio ereditari ed esposizione a radiazioni ionizzanti.	Adeguato/ positivo (neuroma acustico e glioma)
			Frequenza d'uso						
			Non utenti (<1 anni)		1 (Rif.)	1 (Rif.)	1 (Rif.)		
			Utenti (>1 anni)		1,6 (1,2-2,2)	1,5 (1,1-2,0)	1,5 (1,1-2,0)		
			Durata d'uso (anni)					Associazione positiva negli utenti intensivi	
			1-5		1,3 (0,9-1,8)	1,4 (1,01-1,9)	1,2 (0,8-1,6)		
			5-10		2,3 (1,6-3,3)	1,6 (1,1-2,3)	1,9 (1,3-2,7)		
			10-15		2,1 (1,3-3,5)	1,6 (0,97-2,8)	2,0 (1,3-3,2)		
			15-20		2,1 (1,02-4,2)	1,1 (0,5-2,5)	1,7 (0,9-3,3)		
			>20		4,5 (2,1-9,5)	8,1 (2,0-32)	4,4 (2,2-9,0)		
	1 380 casi con glioma, 3 530 controlli (M e F), età compresa tra 20 e 80 anni (1997-2003) e tra 18 e 75 anni (2007-2009) al momento della diagnosi. Casi riportati dai registri dei tumori.	Uso di telefoni wireless, sia cellulari che cordless. Esposizione auto-dichiarata da questionario inviato per posta autosomministrato.		Glioma. Odds ratio (OR) e intervalli di confidenza al 95 % (IC) ottenuti dall'analisi di regressione logistica incondizionata.	**OR (IC 95 %) per l'uso del telefono cellulare (analogico, 2G, 3G)**	**OR (IC 95 %) per l'uso del telefono digitale (2G, 3G, cordless)**	**OR (IC 95 %) per tutti i telefoni wireless**	Anamnesi professionale, esposizione a diversi agenti, abitudine al fumo, anamnesi medica compresi fattori di rischio ereditari ed esposizione a radiazioni ionizzanti.	)
			Frequenza d'uso						
			Non utenti (<1 anni)		1 (Rif.)	1 (Rif.)	1 (Rif.)		
			Utenti (>1 anni)		1,6 (1,2-2,0)	1,3 (1,1-1,6)	1,3 (1,1-1,6)		
			Durata d'uso (anni)						
			1-5		1,1 (0,7-1,7)	1,2 (0,9-1,4)	1,1 (0,9-1,4)		
			5-10		1,1 (0,8-1,6)	1,6 (1,3-2,0)	1,5 (1,2-1,9)		
			10-15		2,2 (1,5-3,7)	1,4 (1,1-1,9)	1,4 (1,1-1,8)		
			15-20		2,4 (1,5-3,7)	2,0 (1,5-2,8)	1,7 (1,2-2,3)		
			20-25		3,2 (1,9-5,5)	1,6 (0,6-4,4)	1,9 (1,3-2,9)		
			> 25		4,8 (2,5-9,1)	-	3,0 (1,7-5,2)		

Tabella 1 - Cancro negli studi epidemiologici caso-controllo (450-6 000 MHz) (continuazione f)

Informazioni sullo studio	Popolazione	Tipo di esposizione e metodo di valutazione	Categoria o livello di esposizione	Misure ed esiti sulla salute	Stima del rischio (IC 95 %)		Altra co-esposizione/aggiustamento	Commenti
8. Coureau et al.2014. Francia. 2004-2006. CERENAT. Studio caso-controllo.	596 casi e 1 192 controlli (M e F) di età superiore ai 16 anni. Casi individuati dai registri dei tumori basati sulla popolazione. Due gruppi di controllo senza anamnesi di tumore al SNC sono stati selezionati casualmente dalle liste elettorali locali e abbinati per età (±2 anni), sesso e dipartimento di residenza.	Esposizione da uso del telefono cellulare. Esposizione auto-dichiarata da questionari standardizzati somministrati come interviste strutturate in presenza non in cieco da intervistatori formati.	Tempo dal primo utilizzo (anni), durata cumulativa delle chiamate (ore)	Gliomi, meningiomi. Per la stima degli OR e degli IC al 95 % è stata utilizzata una regressione logistica condizionale per gruppi abbinati.	**OR (IC 95 %) per glioma**	**OR (IC 95 %) per meningioma**	Livello di istruzione, tabagismo, consumo di alcol. I potenziali fattori di confondimento occupazionali sono stati individuati da calendari di lavoro dettagliati e attraverso domande specifiche sull'esposizione a pesticidi, campi elettromagnetici a frequenze estremamente basse, CRF e radiazioni ionizzanti.	Adeguato/ positivo (glioma, meningioma)
			Uso regolare del telefono cellulare					
			Utente non regolare		1 (Rif.)	1 (Rif.)	Associazione positiva negli utenti intensivi	
			Utente regolare		1,24 (0,86-1,77)	0,90 (0,61-1,34)		
			Tempo dal primo utilizzo (anni)					
			1-4		0,88 (0,56-1,39)	0,79 (0,49-1,27)		
			5-10		1,34 (0,87-2,06)	0,97 (0,58-1,61)		
			>10		1,61 (0,85-3,09)	1,57 (0,64-3,86)		
			Durata cumulativa delle chiamate (ore)					
			<43		0,83 (0,48-1,44)	1,12 (0,61-2,04)		
			43-112		0,77 (0,42-1,41)	0,85 (0,45-1,61)		
			1 13-338		1,07 (0,60-1,90)	0,52 (0,25-1,07)		
			339-895		1,78 (0,98-3,24)	0,52 (0,18-1,45)		
			>896		2,89 (1,41-5,93)	2,57 (1,02-6,44)		

Tabella 1 - Cancro negli studi epidemiologici caso-controllo (450-6 000 MHz) (continuazione g)

Informazioni sullo studio	Popolazione	Tipo di esposizione e metodo di valutazione	Categoria o livello di esposizione	Misure ed esiti sulla salute	Stima del rischio (IC 95 %)		Altra co-esposizione/aggiustamento	Commenti
9. Pettersson et al. 2014. Svezia, 2002-2007. Studio caso-controllo basato sulla popolazione.	422 casi con neuroma acustico, 643 controlli per l'analisi dell'uso del telefono cellulare. 417 casi con neuroma acustico, 635 controlli per analisi dell'uso del telefono cordless (M e F), età 20-69 anni. Casi individuati nelle cliniche, nei registri regionali svedesi dei tumori e nei registri locali dei casi di neuroma acustico. Due controlli abbinati per caso selezionati casualmente dal registro della popolazione svedese.	Utilizzo di telefono cellulare e cordless. Esposizione auto-dichiarata da questionario postale.	Frequenza d'uso; durata dell'esposizione; ore cumulative d'uso	Neuroma acustico. Odds ratio (OR) con IC 95 % ottenuti dalla regressione logistica condizionale	**OR (IC 95 %) per utenti di telefoni cellulari**	**OR (IC 95 %) per utenti di telefoni cordless**	Tabagismo, istruzione, stato civile e parità; per le analisi dei telefoni cordless: uso in vivavoce. Limiti nella valutazione dell'esposizione. Associazione positiva negli utenti intensivi.	Adeguato/ equivoco (Neuroma acustico)
			Frequenza d'uso					
			Mai o raramente		1 (Rif.)	1 (Rif.)		
			Uso regolare		1,18 (0,88-1,59)	1,41 (1,07-1,86)		
			Durata d'uso (anni)					
			<5		1,06 (0,73-1,54)	1,35 (0,97-1,89)		
			da 5 a 9		1,39 (0,97-1,97)	1,74 (1,22-2,46)		
			=>10		1,09 (0,75-1,59)	1,10 (0,73-1,64)		
			Uso cumulativo (ore)					
			<38		1,09 (0,73-1,62)	1,22 (0,82-1,82)		
			39-189		1,12 (0,74-1,69)	1,27 (0,85-1,89)		
			190-679		1,13 (0,75-1,70)	1,42 (0,96-2,09)		
			=>680		1,46 (0,98-2,17)	1,67 (1,13-2,49)		

Tabella 1 - Cancro negli studi epidemiologici caso-controllo (450-6 000 MHz) (continuazione h)

Informazioni sullo studio	Popolazione	Tipo di esposizione e metodo di valutazione		Categoria o livello di esposizione	Misure ed esiti sulla salute	Stima del rischio (IC 95 %)	Altra co-esposizione/aggiustamento	Commenti
10 Yoon et al. 2015. Corea; 2002- 2007; studio caso-controllo.	285 casi, 285 controlli (M e F), età media dei casi 42,3 (±14,1); età media dei controlli 42,5 (±14,0). Pazienti individuati da cinque aree tra cui Seoul e sottoposti a controlli presso il reparto di neurochirurgia di nove ospedali. Le persone del gruppo di controllo hanno ricevuto screening sanitari negli stessi ospedali.	Esposizione da uso del telefono cellulare. Esposizione auto-dichiarata da questionari.		Ore cumulative e anni di utilizzo nell'arco della vita; media giornaliera di chiamate ricevute e media giornaliera di chiamate effettuate; durata media delle chiamate	Glioma; gli odds ratio aggiustati (AOR) e gli IC al 95 % sono stati calcolati utilizzando la regressione logistica	**OR (IC 95 %) per glioma**	Aggiustamento per sesso, età, tipo di intervistato, cinque regioni di residenza, livello di istruzione, uso di coloranti, consumo di alcolici, uso del computer e uso di coperte elettriche	Adeguato/ equivoco (glioma)
				Uso del telefono cellulare				
				Non utenti		1 (Rif.)		
				Utenti		1,17 (0,63-2,14)		
				Anni di utilizzo nell'arco della vita (mesi)				
				< 48		1,28 (0,62-2,64)		
				48-84		1,27 (0,63-2,56)		
				>48		1,04 (0,52-2,09)		
				Ore cumulative di utilizzo (ore)				
				< 300		1,25 (0,64-2,45)		
				300-900		1,59 (0,72-3,21)		
				>900		0,64 (0,30-1,34)		
				Durata media (minuti)				
				<2		1,18 (0,62-2,24)		
				3-4		1,31 (0,65-2,63)		
				>5		1,00 (0,45-2,24)		
11. Al-Qahtani 2016. Arabia Saudita; 1996-2013; studio retrospettivo caso-controllo.	26 casi, 61 controlli (M e F). <30 anni: 28; 30-39 anni: 23; 40-49 anni: 15; > 50 anni: 21. Registri ospedalieri.	Esposizione da uso del telefono cellulare. Esposizione auto-dichiarata da interviste telefoniche e di persona utilizzando un questionario standardizzato.		Uso quotidiano: <=1 ora/giorno: non esposto; >1 ora/giorno: esposto. Latenza: <10 anni di utilizzo; =>10 anni di utilizzo	Tumore della ghiandola parotide. OR e intervallo di confidenza al 95 %	**OR (IC 95 %) per tumore della ghiandola parotide**	Tabagismo Altri fattori di confondimento non considerati. Campione ridotto.	Inadeguato
				Uso quotidiano				
				Non esposto		1 (Rif.)		
				Esposto		3,47 (1,30-9,23)		
				Durata dell'esposizione				

				< 10 anni		3,6 (0,97-13,36)		
				10 anni o più		3,46 (0,77-15,56)		

Tabella 1 - Cancro negli studi epidemiologici caso-controllo (450-6 000 MHz) (continuazione i)

Informazioni sullo studio	Popolazione	Tipo di esposizione e metodo di valutazione	Categoria o livello di esposizione	Misure ed esiti sulla salute	Stima del rischio (IC 95 %)				Altra co-esposizione/aggiustamento	Commenti
12. Satta et al. 2018. Sardegna, Italia; 1998-2004; studio caso-controllo basato sulla popolazione nell'ambito dello studio multicentrico europeo EPILYMPH.	322 casi di linfoma; 444 controlli abbinati (M e F). Casi di età compresa tra 25 e 74 anni. Interviste di persona utilizzando un questionario standardizzato.	Esposizione da trasmettitori radiotelevisivi o da stazioni base di telefonia mobile in prossimità dei tre indirizzi di residenza mantenuti più a lungo in qualsiasi momento della vita. Distanza utilizzata come proxy per l'intensità dell'esposizione; misurazione del CRF all'ingresso degli indirizzi di residenza mantenuti più a lungo disponibili per il sottoinsieme di soggetti residenti entro 250 m dalla stazione base del trasmettitore più vicina, utilizzando un rilevatore a banda larga Microrade.	Stime del campo a radiofrequenza (V/m):	Sottotipi di linfoma: dei linfociti B; dei linfociti T; di Hodgkin; linfoma non-Hodgkin (LNH) non altrimenti specificato; OR e intervallo di confidenza al 95 % ottenuti dalla regressione logistica.	**OR per tutti i linfomi**	**OR per linfoma dei linfociti B**	**OR per leucemia linfatica cronica**		Età, genere, anni di istruzione (classificati come 8 anni, 9-13 anni, 14 anni), livello di istruzione e quartili di traffico veicolare in prossimità degli indirizzi di residenza dei soggetti di studio.	Inadeguato
			Stime del campo a RF (V/m):							
			<0,01		1,00 (rif.)	1,00 (rif.)	1,00 (rif.)		Valutazione dell'esposizione incerta	
			0,01-1,23		0,7 (0,4-1,5)	0,8 (0,4-2,0)	1,5 (0,5-4,4)			
			1,24-1,50		0,7 (0,3-1,5)	0,9 (0,4-2,1)	-			
			1,51-1,7401		1,0 (0,5-2,1)	1,1 (0,5-2,7)	0,6 (0,1-3,1)			
			>1,7401		1,2 (0,6-2,6)	1,4 (0,6-3,4)	0,9 (0,2-4,6)			
13. Balekouzou et al. 2017. Repubblica Centrafricana; 2003-2015; studio caso-controllo.	174 casi; 348 controlli abbinati per età (F). Età >15 anni. Dati ricavati da un registro dei tumori.	Uso di telefoni cellulari, esposizione a radiazioni. Intervistatori formati hanno somministrato un'intervista standardizzata di persona.	Esposizione a radiazioni; abitudine di tenere il telefono cellulare nel reggiseno.	Tumore al seno. Odds ratio (OR) e intervalli di confidenza al 95 % (IC 95 %) ottenuti dalla regressione logistica incondizionata.	**OR (IC 95 %) per il tumore al seno, analisi univariata**	**Valore p**	**OR (IC 95 %) per il tumore al seno, analisi multivariata**	**Valore p**	Età, occupazione, condizione economica, istruzione, residenza, etnia e stato civile, anamnesi familiare, esposizione a radiazioni, consumo di cibo, attività fisica, alcol, tabagismo, uso del reggiseno, abitudine di tenere denaro o il telefono cellulare nel reggiseno, altezza, peso e IMC.	Inadeguato
			Uso giornaliero (ore/giorno)						Abitudine di tenere il telefono cellulare nel reggiseno	

			No		1,00 (rif.)		1,00 (rif.)			
			Sì		8,02 (5,16-12,47)	0,000	8,21 (5,04-13,38)	0,000		
			Abitudine di tenere il telefono cellulare nel reggiseno							
			Sì		1,00 (rif.)		1,00 (rif.)			
			No		0,45 (0,31-0,65)	0,000	0,56 (0,35-0,89)	0,01		

Tabella 1 - Cancro negli studi epidemiologici caso-controllo (450-6 000 MHz) (continuazione j)

Informazioni sullo studio	Popolazione	Tipo di esposizione e metodo di valutazione	Categoria o livello di esposizione	Misure ed esiti sulla salute	Stima del rischio (IC 95 %)		Altra co-esposizione/aggiustamento	Commenti
14. Vila et al. 2018. Australia, Canada, Francia, Germania, Israele, Nuova Zelanda e Regno Unito; 2000-2004; studio INTEROCC: studio internazionale caso-controllo sull'uso del telefono cellulare e il rischio di cancro al cervello in sette paesi. "	2 054 casi con glioma; 1 924 casi con meningioma; 5 601 controlli (M e F). Casi di età compresa tra 30 e 59 anni; fino a 69 anni in Germania; a partire da18 anni in Israele; da 18 a 69 anni nel Regno Unito. Intervista personale con supporto informatico in presenza.	Esposizione professionale auto-dichiarata o vicinanza a radar, antenne di telecomunicazione, trasmettitori, apparecchiature per la produzione di semiconduttori, diagnosi e trattamenti medici, riscaldamento industriale o riscaldamento alimentare. Per assegnare i livelli di esposizione medi a ciascuna sorgente di RF e FI segnalata è stata utilizzata una matrice sorgente-esposizione (SEM). Le intensità di campo per ciascuna sorgente di CEM sono state ponderate utilizzando i livelli di riferimento in funzione della frequenza indicati dalla Commissione internazionale per la protezione dalle radiazioni non ionizzanti (ICNIRP) per l'esposizione professionale. Frequenza di esposizione: 10 MHz-300 GHz.	Campi E (V/m, livelli di esposizione medi aritmetici assegnati tramite SEM. Sorgenti RF organizzate per livello di esposizione al campo E)	Rischio di glioma e meningioma; OR aggiustato e intervalli di confidenza al 95 %.	**OR (IC 95 %) per gliomi**	**OR per meningiomi**	Nessuna informazione disponibile. Lo studio suggerisce un potenziale ruolo nella promozione/progressione del tumore al cervello	Adeguato/negativo (glioma e meningioma)
			Durata dell'esposizione: 1-4 anni					
			Non esposto		1,00 (rif.)	1,00 (rif.)		
			<0,42		0,69 (0,49-0,98)	0,60 (0,38-0,96)		
			0,42-4,47		0,85 (0,54-1,35)	1,13 (0,60-2,14)		
			4,48-18,8		0,77 (0,44-1,37)	0,86 (0,35-2,13)		
			≥18,9		1,38 (0,75-2,54)	1,30 (0,58-2,91)		
			Durata dell'esposizione: 5-9 anni					
			Non esposto		1,00 (rif.)	1,00 (rif.)		
			<0,42		0,84 (0,61-1,17)	0,60 (0,38-0,97)		
			0,42-4,47		0,93 (0,60-1,44)	1,48 (0,84-2,61)		

			4,48-18,8		0,82 (0,46-1,47)	1,08 (0,66-2,39)		
			≥18,9		0,90 (0,44-1,83)	1,03 (0,45-2,63)		

Tabella 1 - Cancro negli studi epidemiologici caso-controllo (450-6 000 MHz) (continuazione l)

Informazioni sullo studio	Popolazione	Tipo di esposizione e metodo di valutazione	Categoria o livello di esposizione	Misure ed esiti sulla salute	Stima del rischio (IC 95 %)			Altra co-esposizione/aggiustamento	Commenti
15. Luo et al. 2019. Connecticut, Stati Uniti, 2010-2011; studio caso-controllo basato sulla popolazione.	462 casi e 498 controlli basati sulla popolazione (M e F), età 21-84.	Uso di telefoni cellulari, esposizione a radiazioni. Intervistatori formati hanno somministrato un questionario standardizzato e strutturato.	Uso del telefono cellulare; durata dell'esposizione.	Tumore alla tiroide (carcinoma papillare, follicolare, midollare, anaplastico). Regressione logistica multivariata incondizionata per stimare gli odds ratio (OR) e gli intervalli di confidenza al 95 % (IC 95 %).	**OR (IC 95 %) per tumore alla tiroide, in generale**	**OR (IC 95 %) per tumore alla tiroide, MM**	**OR (IC 95 %) per tumore alla tiroide, FF**	Età, sesso, istruzione, anamnesi familiare di tumore alla tiroide, consumo di alcol, indice di massa corporea, precedenti patologie tiroidee benigne, esposizione professionale a radiazioni e trattamento con radiazioni.	Adeguato/ equivoco (tumori della tiroide)
			Uso del telefono cellulare						
			Non utenti (uso <6 mesi)		1 (Rif.)	1 (Rif.)	1 (Rif.)		
			Utenti (uso <6 mesi)		1,05 (0,74, 1,48)	1,27 (0,62, 2,61)	0,99 (0,66, 1,47)		
			Uso giornaliero (ore/giorno)						
			≤1		1,10 (0,72, 1,66)	1,76 (0,72, 4,32)	0,97 (0,60, 1,56)		
			1-2		1,51 (0,90, 2,53)	1,66 (0,57, 4,82)	1,45 (0,79, 2,65)		
			>2		1,40 (0,83, 2,35)	1,05 (0,35, 3,14)	1,52 (0,83, 2,80)		
			Età al primo utilizzo (anni)						
			≤20		1,08 (0,53, 2,20)	1,49 (0,34, 6,01)	0,95 (0,42, 2,18)		
			21-50		1,06 (0,72, 1,55)	1,44 (0,65, 3,17)	0,96 (0,62, 1,49)		
			>50		1,03 (0,62, 1,70)	0,99 (0,36, 2,70)	1,05 (0,58, 1,90)		
			Durata d'uso (anni)						
			≤12		0,99 (0,66, 1,49)	0,99 (0,39, 2,48)	0,97 (0,61, 1,53)		
			12-15		0,94 (0,63, 1,42)	0,82 (0,34, 1,97)	0,97 (0,61, 1,55)		
			>15		1,29 (0,83, 2,00)	2,11 (0,91, 4,89)	1,03 (0,62, 1,73)	Alcuni elementi di prova negli utenti a lungo termine	

Tabella 2 – Cancro negli studi caso-controllo epidemiologici ecologici (450-6 000 MHz) (a)

Informazioni sullo studio	Popolazione	Tipo di esposizione e metodo di valutazione	Categoria o livello di esposizione	Misure ed esiti sulla salute	Stima del rischio (IC 95 %)					Altra co-esposizione/aggiustamento	Commenti
16. González Rubio et al. 2017. Spagna. 2012-2015. Studio ecologico caso-controllo.	95 casi: 65 linfomi, 12 gliomi, 18 meningiomi (30 tumori cerebrali); 390 controlli anonimi (M e F). Dati sulla popolazione residente nei 110 distretti amministrativi forniti dall'Istituto nazionale di statistica spagnolo (INE). Indirizzi di tutti i casi oncologici affetti da gliomi, meningiomi e linfomi forniti dal Servizio di oncologia dell'Ospedale universitario di Albacete. Campione casuale rappresentativo di 390 indirizzi anonimi per il gruppo di controllo fornito dal Servizio di statistica del comune di Albacete.	Esposizione residenziale a qualsiasi RF. 14 bande di frequenza (FM, TV3, TETRA, TV4 e 5, GSMTx, GSM Rx, DCS Tx, DCS Rx, DECT, UMTS Tx, UMTS Rx, WiFi 2G,WiMAX e WiFI 5G), da 88 MHz a 6 GHz. Esposizione personale valutata utilizzando un esposimetro EME Spy 140 (Satimo) trasportato in bicicletta. 168 266 misurazioni totali, 12 019 misurazioni per frequenza, 1 540 registrazioni di misurazioni medie per regione amministrativa.	Esposizione totale media a CRF (V/m) per regione amministrativa: min 0,07, max 1,03	Gliomi, meningiomi e linfomi; test di correlazione di Spearman tra esposizione e incidenza dei tumori. Stima dell'effetto non appropriata	**ρ di Spearman per meningioma, (valore p)**	**ρ di Spearman per glioma, (valore p)**	**ρ di Spearman per tutto il cervello, (valore p)**	**ρ di Spearman per linfoma, (valore p)**	**ρ di Spearman per tutti i tumori, (valore p)**	Tabagismo Altri fattori di confondimento non analizzati Disegno non chiaro, in particolare perché la valutazione dell'esposizione sembra essere personale.	Inadeguato
	Disegno non chiaro, in particolare perché la valutazione dell'esposizione sembra essere personale.	Valutazione dell'esposizione non chiara			0,19 (0,04)	0,15 (0,13)	0,28 (0,003)	-0,03 (0,72)	0,13 (0,19)		

Tabella 3 – Cancro negli studi epidemiologici di coorte (450-6 000 MHz) (a)

Informazioni sullo studio	Popolazione	Tipo di esposizione e metodo di valutazione	Categoria o livello di esposizione	Misure ed esiti sulla salute	Stima del rischio (IC 95 %)			Altra co-esposizione/aggiustamento	Commenti
17. Frei et al. 2011. Danimarca; 1990-2007. Studio di coorte nazionale.	Tutti i cittadini danesi di età ≥30 anni e nati in Danimarca dopo il 1925, suddivisi in titolari e non titolari di contratti di telefonia mobile prima del 1995.	Utilizzo di telefoni cellulari in base ai contratti di telefonia mobile; le registrazioni per il periodo 1982-1995 sono state ottenute dagli operatori di rete danesi.	Uso del cellulare, durata del contratto di telefonia mobile.	Tumori nel sistema nervoso centrale. Rapporti tra tassi di incidenza (IRR) specifici per sesso e intervalli di confidenza al 95 % stimati con modelli log-lineari di regressione di Poisson.	**IRR (IC 95 %) per tumori del sistema nervoso centrale, MM**	**IRR (IC 95 %) per tumori del sistema nervoso centrale, FF**	**IRR (IC 95 %) per tumori del sistema nervoso centrale, MM con >12 anni di istruzione**	Età, periodo di calendario, istruzione e reddito disponibile.	Inadeguato
			Uso del telefono cellulare						
			Non titolari		1,0 (rif.)	1,0 (rif.)	1,0 (rif.)		
			Titolari		1,02 (da 0,94 a 1,10)	1,02 (da 0,86 a 1,22)	1,00 (da 0,83 a 1,22)	Valutazione dell'esposizione solo tramite contratti di telefonia mobile	
			Anni di contratto						
			Non titolari		1,0 (rif.)	1,0 (rif.)	1,0 (rif.)		
			1-4		1,07 (da 0,92 a 1,24)	0,97 (da 0,69 a 1,36)	1,29 (da 0,92 a 1,79)		
			5-9		0,95 (da 0,83 a 1,08)	1,05 (da 0,81 a 1,37)	0,95 (da 0,70 a 1,29)		
			10-12		1,08 (da 0,93 a 1,25)	1,05 (da 0,75 a 1,47)	0,82 (da 0,55 a 1,24)		
			≥13		1,03 (da 0,83 a 1,27)	0,91 (da 0,41 a 2,04)	0,94 (da 0,55 a 1,60)		

Tabella 3 – Cancro negli studi epidemiologici di coorte (450-6 000 MHz) (continuazione b)

Informazioni sullo studio	Popolazione	Tipo di esposizione e metodo di valutazione	Categoria o livello di esposizione	Misure ed esiti sulla salute	Stima del rischio (IC 95 %)					Altra co-esposizione/aggiustamento	Commenti
18. Benson et al. 2013. Regno Unito; studio di coorte prospettico, Million Women Study.	1,3 milioni di donne di mezza età sono state inserite nel programma di screening al seno	Uso del telefono cellulare. Questionario postale; domande sull'uso del telefono cellulare sono state poste nel periodo 1999-2005 e di nuovo nel 2009.	Uso del telefono cellulare.	Tumori del sistema nervoso centrale intracranici. Modelli di regressione di Cox per calcolare la stima dei rischi relativi (RR) aggiustati e degli intervalli di confidenza al 95 % (IC)	**RR (IC 95 %) per tutti i tumori del SNC intracranici**	**RR (IC 95 %) per glioma**	**RR (IC 95 %) per meningioma**	**RR (IC 95 %) per ipofisi**	**RR (IC 95 %) per neuroma acustico**	Stato socioeconomico, regione, età di riferimento, altezza, IMC, tabagismo, assunzione di alcol, esercizio fisico, uso della terapia ormonale in menopausa.	Adeguato/ positivo (neurinoma acustico, ghiandola pituitaria)
			Uso del telefono cellulare							Aggiustamento in eccesso per diversi esiti.	
			No		1,00 (rif.)	1,00 (rif.)	1,00 (rif.)	1,00 (rif.)	1,00 (rif.)		
			Sì		1,01 (0,90-1,14)	0,91 (0,76-1,08)	1,05 (0,81-1,38)	1,52 (0,99-2,33)	1,44 (0,91-2,28)		
			Frequenza d'uso								
			Non utente		1,00 (rif.)	1,00 (rif.)	1,00 (rif.)	1,00 (rif.)	1,00 (rif.)		
			<Uso giornaliero		1,02 (0,90-1,15)	0,92 (0,77-1,10)	1,05 (0,80-1,37)	1,53 (0,99-2,36)	1,45 (0,91-2,31)		
			Uso giornaliero		1,00 (0,80-1,26)	0,80 (0,56-1,14)	1,11 (0,67-1,85)	1,45 (0,68-3,10)	1,37 (0,61-3,07)		
			Durata dell'esposizione (anni)					*Valore p per trend = 0,23*	*Valore p per trend = 0,03*		
			Non utente		1,00 (rif.)	1,00 (rif.)	1,00 (rif.)	1,00 (rif.)	1,00 (rif.)		
			<5		1,00 (0,84-1,20)	0,93 (0,71-1,21)	0,88 (0,60-1,31)	2,31 (1,31-4,06)	1,00 (0,54-1,82)		
			5-9		1,02 (0,89-1,17)	0,92 (0,75-1,13)	1,21 (0,89-1,65)	1,08 (0,64-1,82)	1,80 (1,08-3,03)		
			10+		1,02 (0,81-1,27)	0,78 (0,55-1,10)	1,10 (0,66-1,84)	1,61 (0,78-3,35)	2,46 (1,07-5,64)		

Tabella 3 – Cancro negli studi epidemiologici di coorte (450-6 000 MHz) (continuazione c)

Informazioni sullo studio	Popolazione	Tipo di esposizione e metodo di valutazione	Categoria o livello di esposizione	Misure ed esiti sulla salute	Stima del rischio (IC 95 %)				Altra co-esposizione/ aggiustamento	Commenti
19. Poulsen et al. 2013. Danimarca, 1982-1995, follow-up fino al 2007. Studio di coorte: studio CANULI sulla disuguaglianza sociale e sull'incidenza e sopravvivenza del cancro	355 701 (M e F), 30 anni dalla prima diagnosi di cancro, morte, emigrazione.	Uso del telefono cellulare. Contratti di telefonia mobile attivi in Danimarca nel periodo dal 1982 alla fine del 1995. Il tempo-persona entro il primo anno di contratto è stato definito come "non esposto".	Uso del telefono cellulare; durata dell'esposizione.	Carcinoma basocellulare della testa e del collo, carcinoma a cellule squamose e melanoma della testa e del collo. Rapporti tra tassi di incidenza (IRR) e intervalli di confidenza al 95 % stimati con modelli log-lineari di regressione di Poisson.	**IRR (IC 95 %) per carcinoma basocellulare della testa e del collo, FF**	**IRR (IC 95 %) per carcinoma basocellulare della testa e del collo, MM**	**IRR (IC 95 %) per carcinoma a cellule squamose e melanoma della testa e del collo, FF**	**IRR (IC 95 %) per carcinoma a cellule squamose e melanoma della testa e del collo, MM**	Età, anno di calendario, livello di istruzione e reddito. Valutazione dell'esposizione solo tramite contratto di telefonia mobile	Inadeguato
			Uso del telefono cellulare							
			Non utenti (contratto <1 anno)		1 (Rif.)	1 (Rif.)	1 (Rif.)	1 (Rif.)		
			Utenti (contratto >1 anno)		0,93 (0,82-1,05)	0,98 (0,93-1,03)	1,01 (0,88-1,16)	1,05 (0,80-1,37)		
			Durata d'uso (anni)							
			1–4		1,02 (0,80-1,30)	1,01 (0,91-1,13)	0,86 (0,61-1,21)	1,16 (0,69-1,94)		
			5-9		0,78 (0,64-0,95)	0,96 (0,89-1,04)	1,01 (0,81-1,26)	1,01 (0,65-1,57)		
			10-12		1,02 (0,83-1,26)	0,96 (0,87-1,05)	1,17 (0,93-1,48)	0,92 (0,55-1,54)		
			>=13		1,20 (0,79-1,82)	1,02 (0,90-1,15)	0,91 (0,66-1,27)	1,20 (0,65-2,22)		

Tabella 3 – Cancro negli studi epidemiologici di coorte (450-6 000 MHz) (continuazione d)

Informazioni sullo studio	Popolazione	Tipo di esposizione e metodo di valutazione	Categoria o livello di esposizione	Misure ed esiti sulla salute	Stima del rischio (IC 95 %)			Altra co-esposizione/aggiustamento	Commenti
20. Hauri et al. 2014. Svizzera. 2000-2008. Studio di coorte basato su censimento.	997 casi con cancro selezionati dalla coorte nazionale svizzera: 283 con leucemia, 258 con tumori del SNC, 456 con altri tumori; 117 casi selezionati dal registro svizzero dei tumori infantili, non collegati alla coorte nazionale svizzera: 27 con leucemia, 26 con tumori del SNC, 64 con altri tumori (M e F); età ≤15 anni.	Esposizione residenziale a trasmettitori di radiodiffusione con emissione di CEM a onde medie (0,5-1,6 MHz), onde corte (6-22 MHz), frequenza molto elevata (VHF; 174-230 MHz) e frequenza ultraelevata (UHF; 470-862 MHz). I livelli di CRF da trasmettitori VHF e UHF sono stati modellizzati dall'Ufficio federale delle comunicazioni per un'area con un raggio di 10 km attorno a ciascun trasmettitore per gli anni 1990 e 2000.	È stato fissato un valore soglia scelto a priori per distinguere tra esposizione bassa, media e alta. V/m	Leucemia, leucemia linfoblastica acuta e tumori del sistema nervoso centrale, compresi i tumori benigni. Rapporto di rischio (HR) ottenuto dall'analisi *time-to-event* (regressione di Cox), 2000-2008. Rapporto tra tassi di incidenza (IRR) ottenuto dall'analisi di regressione di Poisson, 1985-2008.	**HR (IC 95 %), IRR (IC 95 %), tutti i tumori**	**HR (IC 95 %), IRR (IC 95 %), tutte le leucemie**	**HR (IC 95 %), IRR (IC 95 %), tumori del SNC**	Sesso, benzene, radiazioni γ ionizzanti di fondo naturale, distanza dalla linea elettrica ad alta tensione più vicina e grado di urbanizzazione.	Adeguato/ negativo (tumori infantili)
			Esposizione residenziale						
			Bassa		1 (Rif.)	1 (Rif.)	1 (Rif.)		
			Media		1,14 (0,94-1,38) 1,09 (1,00-1,20)	0,70 (0,46-1,07) 0,92 (0,77-1,10)	1,35 (0,94-1,95) 1,16 (0,95-1,42)		
			Elevata		1,03 (0,74-1,43) 0,90 (0,76-1,06)	0,55 (0,26-1,19) 0,76 (0,55-1,05)	1,68 (0,98-2,91) 1,03 (0,73-1,46)		

Tabella 4 (sintesi 1-3) – Dati raccolti sul cancro negli studi epidemiologici (450-6 000 MHz)

Studi totali FR1*	20			
Studi adeguati	11			
Tumore osservato	Studi adeguati totali	Risultati positivi	Risultati equivoci	Risultati negativi
Glioma	8	3	2	3
Neuroma acustico	3	2	1	
Meningioma	4	2		2
Linfoma	1			1
Ghiandola tiroidea	1		1	
Ghiandola pituitaria	1	1		

*Alcuni studi includono più di un sito tumorale.

1. SINTESI DEI RISULTATI DEGLI STUDI EPIDEMIOLOGICI (FR1: da 450 a 6 000 MHz) (Tabella 4)

Le prove epidemiologiche concernenti possibili associazioni tra l'esposizione a CRF e il cancro sono tratte da studi di diverso disegno che hanno valutato una serie di sorgenti di esposizione: le popolazioni includevano persone esposte in contesti professionali, persone esposte attraverso sorgenti nell'ambiente generale, ad esempio stazioni radio base, e persone esposte attraverso l'uso di telefoni wireless (cellulari e cordless).

Nel capitolo 4 (Limitazioni) sono trattate le questioni metodologiche generali relative alla valutazione dei singoli studi. Gli studi epidemiologici pubblicati dopo la valutazione IARC 2011 (IARC, 2013) e fino al 2020, selezionati ai fini della presente revisione in relazione alle FR1, sono stati in totale 20.

In seguito a ulteriori analisi approfondite dei 20 articoli originali, 11 studi sono risultati adeguati in base alla valutazione dell'esposizione, alla dimensione del campione e all'adeguatezza delle analisi dei fattori di confondimento.

Negli 11 studi ritenuti adeguati gliomi, neuromi acustici, meningiomi, linfomi e tumori della tiroide e della ghiandola pituitaria sono stati analizzati per individuare una possibile associazione con l'esposizione ai CRF, in relazione all'uso del telefono cellulare, o per l'esposizione ambientale/professionale alle emissioni delle stazioni radio base. Di seguito si riporta un riepilogo delle conclusioni tratte in merito all'associazione tra le diverse neoplasie e l'esposizione ai CRF. Tra parentesi sono riportati i numeri utilizzati per contrassegnare i vari studi.

Glioma: dei sette studi ritenuti adeguati riguardanti questo esito, tre hanno mostrato un'associazione positiva con l'esposizione ai CRF (rif: 6, 7, 8), due sono risultati equivoci (1,10) e tre negativi (rif: 14,18, 20).

Neuroma acustico: dei tre studi ritenuti adeguati riguardanti questo esito, due hanno mostrato un'associazione positiva con l'esposizione ai CRF (rif: 7, 18), uno è risultato equivoco (rif: 9).

Meningioma: dei quattro studi ritenuti adeguati riguardanti questo esito, due hanno mostrato un'associazione positiva con l'esposizione ai CRF (rif: 5, 8), e due sono risultati negativi (rif: 14, 18).

Linfoma/leucemia: l'unico studio ritenuto adeguato (infanzia) riguardante questo esito è risultato negativo (rif: 20).

Tumore della tiroide: l'unico studio ritenuto adeguato riguardante questo esito ha mostrato risultati equivoci (rif: 15).

Tumore della ghiandola pituitaria: l'unico studio ritenuto adeguato riguardante questo esito è risultato positivo (rif: 18).

I risultati dei diversi studi per lo stesso esito sono discordanti (evidenziando risultati contrastanti), come riassunto nella Tabella 4. I tumori per i quali sussistono prove di associazione più solide sono il glioma e il neuroma acustico. L'associazione del glioma e del neuroma acustico è più forte tra gli utenti intensivi a lungo termine di telefoni cellulari, che costituiscono anche la sorgente di esposizione più studiata; in alcuni casi l'insorgenza dei tumori è stata inoltre correlata al lato su cui è stato utilizzato il dispositivo.

La valutazione IARC secondo cui vi sono *prove limitate* di cancerogenicità in relazione ai CRF negli studi epidemiologici relativi alle FR1 è confermata.

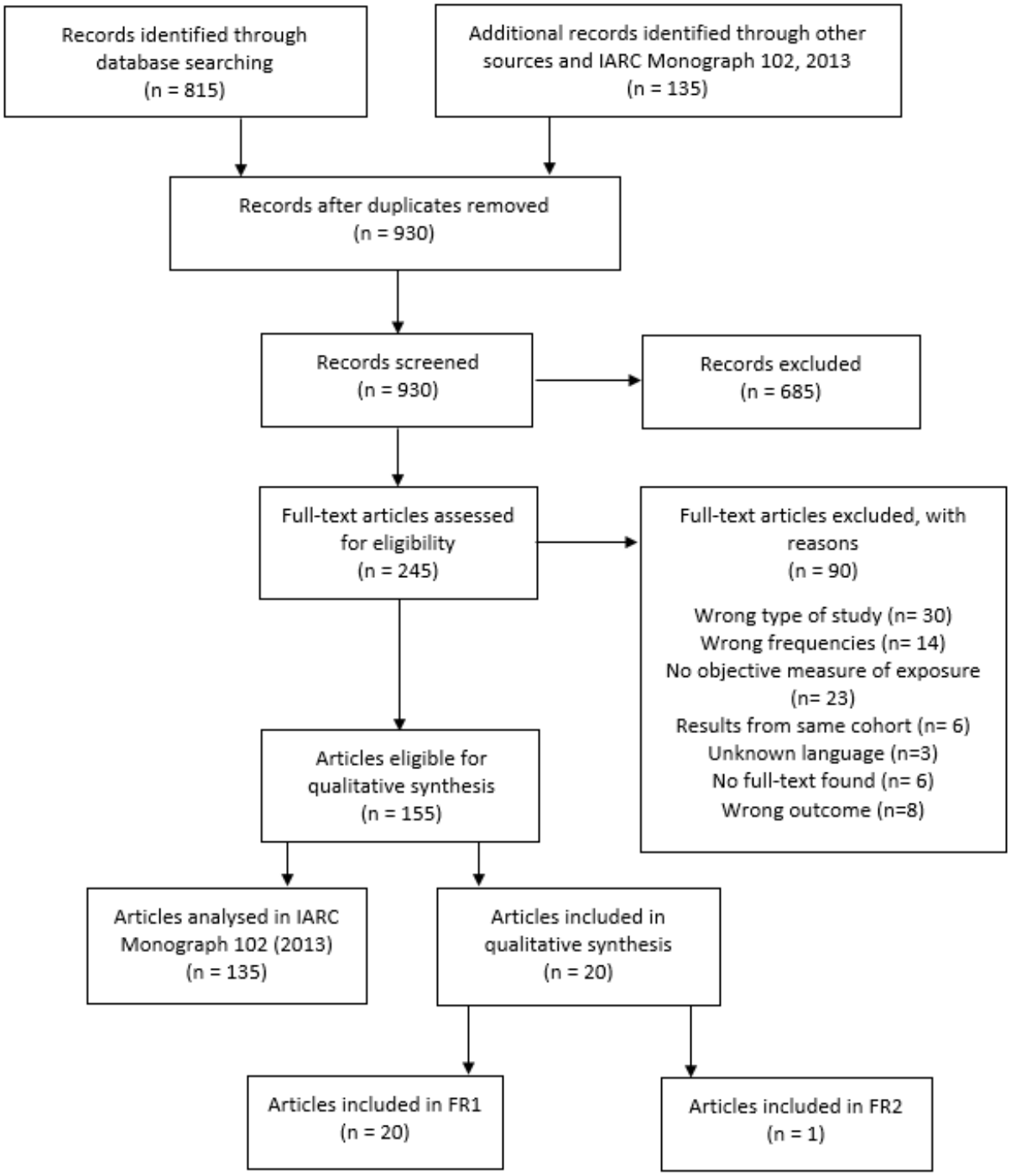
4.1.2 Cancro negli studi epidemiologici: studi che valutano gli effetti sulla salute derivanti dalle RF alla gamma di frequenza più alta (FR2: da 24 a 100 GHz, MMW)

Il flusso di selezione della letteratura pertinente è lo stesso applicato per le FR1. Come evidenziato nel diagramma di flusso PRISMA, sono stati selezionati 930 articoli in base al titolo e all'abstract e, in questa fase, ne sono stati esclusi 685; 245 studi sono stati selezionati sulla base dei testi integrali e, in questa fase, ne sono stati esclusi 90. Dopo una valutazione più approfondita, solo un articolo pubblicato è risultato idoneo ai fini dell'inclusione nella *scoping review* relativa alla gamma di frequenze più alta (l'articolo in questione riguardava esposizioni professionali sia alla gamma FR1 che FR2, pertanto non si somma al numero complessivo di studi inclusi) (Fig. 10).

Due articoli, inclusi nella monografia IARC 102 (IARC, 2013) (e quindi non descritti in questa sede), trattavano esposizioni relative alla gamma FR2: si è deciso di includere le informazioni più importanti nelle tabelle riassuntive, poiché queste nuove frequenze sono il vero fulcro della presente *scoping review*.

Anche in questo caso, per ogni articolo viene presentato l'abstract, unitamente a una tabella riassuntiva delle informazioni più importanti. Un esperto ad alto livello ha inoltre valutato l'adeguatezza di ciascun articolo ai fini della valutazione degli effetti cancerogeni (adeguato/inadeguato), e ha prodotto una sintesi complessiva dei risultati (positivi/negativi/equivoci), secondo i criteri utilizzati per la valutazione dell'adeguatezza descritti nella sezione sulla metodologia.

Figura 10 – Diagramma di flusso. Studi epidemiologici sul cancro per le FR2



In conclusione, dalla ricerca di studi epidemiologici riguardanti esposizioni da 24 GHz a 100 GHz (FR2) condotta sulle banche dati PubMed e EMF-Portal sono emersi tre studi, dei quali due sono già stati descritti nella monografia IARC 102 (Stang et al., 2001 (1); Baumgardt-Elms et al., 2002 (2)) e uno è stato pubblicato dopo il 2011 (Vila et al, 2018 (3)). Quest'ultimo è stato esaminato anche nell'analisi delle frequenze più basse di cui alla presente revisione. I tre studi riguardano esposizioni professionali di operatori radar o di lavoratori in prossimità di stazioni radar. La gamma di frequenze utilizzata dalle telecomunicazioni radar è indicata nella Tabella 5 (IEEE 521-2002). L'esposizione dei lavoratori non è valutata in modo approfondito,

poiché l'esposizione ai CRF è auto-dichiarata e generalmente quantificata in base alla distanza dal radar o semplicemente alla denominazione dell'occupazione.

Tabella 5 – Gamma di frequenze utilizzata nelle comunicazioni radar

Nome della gamma	Frequenza
L	1-2 GHz
S	2-4 GHz
C	4-8 GHz
[3]	8-12 GHz
Ku	12-18 GHz
K	18-27 GHz
Ka	27-40 GHz
V	40-75 GHz
W	75-110 GHz

Le sintesi degli studi analizzati per queste frequenze sono contenute nelle Tabelle 6 a, b. Lo studio epidemiologico non incluso nella valutazione del gruppo di lavoro IARC 2011 è il seguente:

3. Vila et al., 2018.

Australia, Canada, Francia, Germania, Israele, Nuova Zelanda e Regno Unito; 2000-2004; studio INTEROCC: studio internazionale caso-controllo sull'uso del telefono cellulare e il rischio di cancro al cervello in sette paesi.

Nel 2011, l'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro ha classificato i campi elettromagnetici (CEM) a radiofrequenza (RF) come possibilmente cancerogeni per l'uomo (gruppo 2B), sebbene le prove epidemiologiche di un'associazione tra esposizione professionale ai campi a radiofrequenza (CRF) e cancro siano state giudicate inadeguate a causa, in parte, delle limitazioni nella valutazione dell'esposizione. Lo studio esamina la relazione tra l'esposizione professionale a CRF e a campi a frequenza intermedia (FI) e il rischio di tumore cerebrale (glioma e meningioma) nello studio caso-controllo multinazionale INTEROCC basato sulla popolazione (quasi 4 000 casi e oltre 5 000 controlli), utilizzando un nuovo approccio alla valutazione dell'esposizione. Metodi: ai partecipanti allo studio sono stati assegnati indici individuali di esposizione cumulativa a CRF e campi a FI (in generale e in finestre temporali di esposizione specifiche) utilizzando una matrice sorgente-esposizione e dati dettagliati ricavati dalle interviste sul lavoro con sorgenti CEM o in loro prossimità. La regressione logistica condizionale è stata utilizzata per esaminare le associazioni con il rischio di glioma e meningioma. Complessivamente, circa il 10 % dei partecipanti allo studio è stato esposto a RF mentre solo l'1 % è stato esposto a CEM-FI. Non sono emerse prove chiare di un'associazione positiva tra i CRF e CEM-FI, da un lato, e i tumori cerebrali studiati, dall'altro; la maggior parte dei risultati non ha evidenziato alcuna associazione o odds ratio (OR) inferiore a 1,0. Gli OR aggiustati più elevati sono stati ottenuti per l'esposizione cumulativa a campi magnetici a RF (come A/m-anni) nella categoria di esposizione più alta (≥90° percentile) per la finestra temporale di esposizione più recente (1-4 anni prima della diagnosi o della data di riferimento) sia per il glioma, OR=1,62 (intervallo di confidenza (IC) al 95 %: 0,86, 3,01) che per il meningioma (OR=1,52, IC 95 %: 0,65, 3,55). Nonostante il migliore approccio alla valutazione dell'esposizione utilizzato in questo studio non sono state individuate associazioni chiare. Tuttavia, i risultati ottenuti per l'esposizione recente a campi elettrici e magnetici a RF suggeriscono un

potenziale ruolo nella promozione/progressione del tumore al cervello e dovrebbero essere sottoposti a ulteriori studi.

Commento: migliore valutazione dell'esposizione. Non sono state individuate chiare associazioni per il glioma e il meningioma, ma emerge un ruolo potenziale nella promozione/progressione del tumore al cervello.

Tabella 6 – Cancro negli studi epidemiologici caso-controllo (da 24 a 100 GHz, MMW) (a)

Informazioni sullo studio	Popolazione	Tipo di esposizione e metodo di valutazione	Categoria o livello di esposizione	Misure ed esiti sulla salute	Stima del rischio (IC 95 %)		Altra co-esposizione/aggiustamento	Commenti
1. Stang et al. 2001. Germania. 1994-1997. Studio caso-controllo ospedaliero e basato sulla popolazione.	118 casi, 475 controlli (M e F). 35-74 anni. Studio caso-controllo ospedaliero presso il reparto di oftalmologia dell'Università di Essen. I controlli dello studio basato sulla popolazione sono stati selezionati casualmente da elenchi di residenza obbligatori.	Sorgenti professionali di radiazioni elettromagnetiche. Esposizione auto-dichiarata da intervista in presenza.	Esposizione lungo l'arco della vita: sorgente di esposizione, durata, inizio dell'esposizione.	Melanoma uveale. Odds ratio (OR) e IC 95 % ottenuti da modelli di regressione logistica condizionale.	**OR (IC 95 %), melanoma uveale**		Anamnesi, caratteristiche fenotipiche, fattori legati allo stile di vita. Pochi partecipanti hanno riferito esposizioni a radar.	Adeguato/negativo (melanoma uveale)
			Sorgente CEM					
			Unità radar		0,4 (0,0-2,6)			
2. Baumgardt-Elms et al. 2002. Germania. 1995-1997. Studio caso-controllo basato sulla popolazione.	269 casi, 797 controlli (M). 15-69 anni. I casi sono stati accertati attraverso un sistema di segnalazione attiva dei reparti clinici e di patologia nelle regioni di studio. I controlli sono stati selezionati casualmente dai registri obbligatori dei residenti.	Esposizione professionale a CEM. Esposizione auto-dichiarata da intervista in presenza.	Almeno 6 mesi di esposizione. Esposizioni raggruppate secondo lo spettro elettromagnetico e ipotesi sull'intensità dei campi elettrici e magnetici misurati in specifici luoghi di lavoro.	Cancro ai testicoli; odds ratio e intervalli di confidenza al 95 % (OR, IC 95 %) ottenuti dalla regressione logistica condizionale.	**OR (IC 95 %), cancro ai testicoli**		Fattori di abbinamento per età (dieci fasce di età di 5 anni poiché non vi sono stati casi nella fascia di età più alta) e regione di residenza (cinque strati) mediante stratificazione; analisi dei sottogruppi per operai e impiegati.	Adeguato/negativo (tumori ai testicoli)
			Sorgente CEM					
			Lavoro in prossimità di unità radar		1,0 (0,60-1,75)			

Tabella 6 – Cancro negli studi epidemiologici caso-controllo (da 24 a 100 GHz, MMW) (continuazione b)

Informazioni sullo studio	Popolazione	Tipo di esposizione e metodo di valutazione	Categoria o livello di esposizione	Misure ed esiti sulla salute	Stima del rischio (IC 95 %)		Altra co-esposizione/aggiustamento	Commenti
3. Vila et al. 2018. Australia, Canada, Francia, Germania, Israele, Nuova Zelanda e Regno Unito; 2000-2004; studio INTEROCC: studio internazionale caso-controllo sull'uso del telefono cellulare e il rischio di cancro al cervello in sette paesi.	2 054 casi affetti da glioma; 1 924 casi affetti da meningioma; 5 601 controlli (M e F). Casi di età compresa tra 30 e 59 anni; fino a 69 anni in Germania; a partire da18 anni in Israele; da 18 a 69 anni nel Regno Unito. Intervista personale con supporto informatico in presenza.	Esposizione professionale auto-dichiarata o vicinanza a radar, antenne di telecomunicazione, trasmettitori, apparecchiature per la produzione di semiconduttori, diagnosi e trattamenti medici, riscaldamento industriale o riscaldamento alimentare. Per assegnare i livelli di esposizione medi a ciascuna sorgente di RF e FI segnalata è stata utilizzata una matrice sorgente-esposizione (SEM). Le intensità di campo per ciascuna sorgente di CEM sono state ponderate utilizzando i livelli di riferimento in funzione della frequenza indicati dalla Commissione internazionale per la protezione dalle radiazioni non ionizzanti (ICNIRP) per l'esposizione professionale. Frequenza di esposizione: 10 MHz-300 GHz.	Campi E (V/m, livelli di esposizione medi aritmetici assegnati tramite SEM. Sorgenti RF organizzate per livello di esposizione al campo E)	Rischio di glioma e meningioma; OR aggiustato e intervalli di confidenza al 95 %.	**OR (IC 95 %) per gliomi**	**OR per meningiomi**	Nessuna informazione disponibile. Migliore valutazione dell'esposizione. Non sono state individuate chiare associazioni per il glioma e il meningioma, ma emerge un ruolo potenziale nella promozione/progressione del tumore al cervello.	Adeguato/negativo (glioma e meningioma)
			Durata dell'esposizione: 1-4 anni					
			Non esposto		1,00 (rif.)	1,00 (rif.)		
			<0,42		0,69 (0,49-0,98)	0,60 (0,38-0,96)		
			0,42-4,47		0,85 (0,54-1,35)	1,13 (0,60-2,14)		
			4,48-18,8		0,77 (0,44-1,37)	0,86 (0,35-2,13)		
			≥18,9		1,38 (0,75-2,54)	1,30 (0,58-2,91)		
			Durata dell'esposizione: 5-9 anni					
			Non esposto		1,00 (rif.)	1,00 (rif.)		
			<0,42		0,84 (0,61-1,17)	0,60 (0,38-0,97)		
			0,42-4,47		0,93 (0,60-1,44)	1,48 (0,84-2,61)		
			4,48-18,8		0,82 (0,46-1,47)	1,08 (0,66-2,39)		
			≥18,9		0,90 (0,44-1,83)	1,03 (0,45-2,63)		

Tabella 7 (sintesi 6 a, b) – Tabella riassuntiva degli studi epidemiologici sul cancro, FR2: 24-100 GHz

Studi totali*	3			
Studi adeguati	3			
Tumore osservato	Studi adeguati totali	Risultati positivi	Risultati equivoci	Risultati negativi
Glioma	1			1
Meningioma	1			1
Melanoma uveale	1			1
Cancro ai testicoli	1			1

*uno degli studi include più di un sito tumorale.

➢ SINTESI DEI RISULTATI DEGLI STUDI EPIDEMIOLOGICI SUL CANCRO (FR2: da 24 a 100 GHz, MMW) (Tabella 6 a, b)

Tutti e tre gli studi ritenuti adeguati sottoposti a revisione non hanno mostrato alcuna chiara associazione tra l'esposizione a frequenze più alte (FR2) e il cancro in esame (tabella 7).

Nella sintesi dei dati relativi all'esposizione professionale anche alla gamma FR2, il gruppo di lavoro IARC ha tratto le conclusioni riportate di seguito.

Riguardo ai tumori del cervello ha affermato che *l'errata classificazione dell'esposizione e l'insufficiente attenzione a possibili fattori di confondimento limitano l'interpretazione dei risultati. Pertanto, non vi è alcuna chiara indicazione di un'associazione tra esposizione professionale a radiazioni a RF e il rischio di cancro al cervello.*

Riguardo alla leucemia/il linfoma il gruppo ha illustrato che *in sintesi, pur ravvisando deboli suggerimenti di un possibile aumento del rischio di leucemia o linfoma associato all'esposizione professionale alle radiazioni a RF, la valutazione dell'esposizione limitata e i possibili fattori di confondimento rendono questi risultati difficili da interpretare.*

Altri tipi di tumore sono emersi come potenzialmente associati all'esposizione ad alte frequenze (melanoma uveale, tumore del testicolo, della mammella, del polmone e della pelle), ma molti degli studi hanno evidenziato limiti metodologici e risultati incoerenti (IARC 2013). Successivamente, è stato condotto un altro studio ritenuto adeguato riguardo all'associazione tra questi tipi di tumori e l'esposizione ai CRF (FR2).

La presente revisione avvalora le osservazioni di cui sopra e conferma pertanto che, per quanto riguarda la frequenza 5G (FR2) più alta, gli unici tre studi epidemiologici esaminati per l'esposizione a FR2 risultano *non adeguati* per valutare l'impatto sulla salute.

4.1.3 Cancro negli animali da esperimento: studi che valutano gli effetti sulla salute derivanti dalle RF alla gamma di frequenza più bassa (FR1: 450-6000 MHZ), che include anche le frequenze utilizzate nelle reti cellulari a banda larga delle generazioni precedenti (1G, 2G, 3G e 4G)

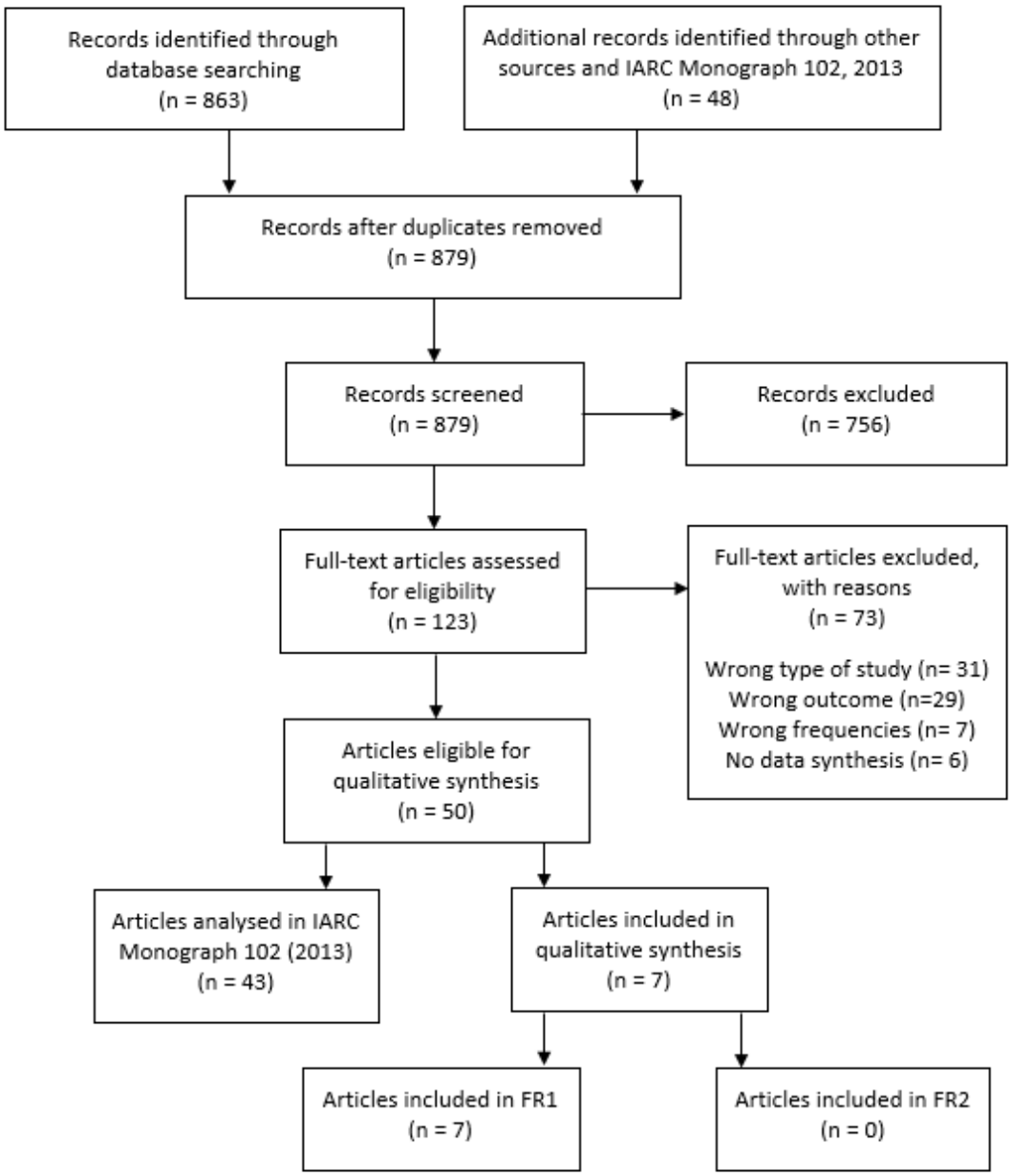
Gli articoli individuati attraverso la consultazione della banca dati e altre fonti sono stati 911. A seguito della rimozione dei duplicati (32) e dell'esclusione degli articoli non pertinenti (756) in base al titolo e agli abstract, sono rimasti 123 articoli. Sulla base dello screening dei testi integrali, sono stati esclusi altri 73 articoli; di conseguenza, gli articoli concernenti le frequenze pertinenti ai fini dell'inclusione nella presente sintesi qualitativa sono stati 50.

Come illustrato nella sezione sulla metodologia, la monografia IARC 102 (IARC, 2013) è stata presa come riferimento chiave per tutti gli studi sul cancro condotti su animali da esperimento pubblicati fino al 2011: tutti gli articoli originali (43) inclusi nella monografia IARC sono stati analizzati e menzionati anche nella presente relazione. Naturalmente, ai fini della presente relazione è stata considerata solo la classificazione finale dell'IARC. Dopo il 2011 sono stati pubblicati sette studi ritenuti adeguati.

In questa fase è stata operata anche una distinzione in base alla gamma di frequenza: tutti i sette articoli inclusi si occupavano di esposizioni appartenenti alla banda considerata in FR1, mentre nessuno di essi trattava esposizioni relative alla banda FR2 (Fig. 11).

Per ogni articolo selezionato è riportato l'abstract, unitamente a tabelle riassuntive delle informazioni più importanti. Un esperto ad alto livello ha inoltre valutato l'adeguatezza di ciascun articolo ai fini della valutazione degli effetti cancerogeni (adeguato/inadeguato) e ha prodotto una sintesi complessiva dei risultati (positivi/negativi/equivoci) secondo i criteri descritti nel capitolo sulla metodologia.

Figura 11 – Diagramma di flusso. Cancro in studi su animali da esperimento FR1



RIFERIMENTO CHIAVE: IARC 2013 (43 studi)

La monografia IARC 102 costituisce il riferimento chiave ai fini della presente revisione. La valutazione degli studi ritenuti adeguati disponibili all'epoca è riportata in appresso (IARC, 2013).

Nel maggio 2011, 30 scienziati di 14 paesi si sono riuniti presso l'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC) a Lione, in Francia, per valutare la cancerogenicità dei campi elettromagnetici a radiofrequenza (CRF). Le valutazioni sono state pubblicate come volume 102 delle monografie IARC (IARC 2013).

Quattro classi di saggi biologici riguardanti il cancro negli animali sono state riviste e valutate dal gruppo di lavoro. Questi studi comprendevano vari modelli animali, metriche di esposizione, durate di esposizione e altri criteri su cui si è basata la valutazione della cancerogenicità.

Il gruppo di lavoro ha valutato:

- sette saggi biologici della durata di due anni sul cancro in relazione alle radiazioni a RF, di cui due riguardanti i topi e cinque i ratti; sono stati condotti sei studi per esaminare gli effetti dell'esposizione a metriche RF di telefoni cellulari e uno studio si è occupato dell'esposizione a radiazioni a RF pulsate. Rispetto ai gruppi di controllo fittizio, in nessuno studio sono stati individuati aumenti statisticamente significativi dell'incidenza di neoplasie benigne o maligne negli organi degli animali esposti a radiazioni a RF emesse da telefoni cellulari. Nello studio con esposizione a radiazioni a RF pulsate è stato osservato un aumento dell'incidenza di tumori maligni totali (tutti i siti combinati) nei ratti; tuttavia, il gruppo di lavoro ha attribuito a tale risultato una rilevanza biologica limitata poiché derivava dall'aggregazione di cambiamenti non significativi nell'incidenza di tumori in diversi siti. L'esposizione alle radiazioni a RF non ha determinato un aumento dell'incidenza totale di tumori in nessuno degli altri sei studi valutati. Il gruppo di lavoro ha concluso che i risultati dei saggi biologici della durata di due anni sul cancro non hanno fornito alcuna prova del fatto che l'esposizione a lungo termine alle radiazioni a RF aumenti l'incidenza di neoplasie benigne o maligne nei topi o ratti di razza standard;

- 12 studi in cui sono stati utilizzati quattro diversi modelli animali con predisposizione allo sviluppo di tumori; due di questi studi hanno dimostrato un aumento dell'incidenza di tumori negli animali esposti a radiazioni a RF. Il primo studio con risultati positivi ha dimostrato un aumento dell'incidenza di linfoma in topi *Eμ-Piml-transgenici* esposti a radiazioni a RF emesse da telefoni cellulari GSM a 900 MHz; tuttavia, due studi successivi condotti da altri ricercatori che hanno utilizzato lo stesso sistema-modello non sono riusciti a confermare il risultato. Nel secondo studio con risultati positivi, è stato osservato un aumento dell'incidenza di tumori della ghiandola mammaria in topi C3H/HeA esposti a radiazioni a RF a 2 450 MHz; due studi successivi con la stessa metrica di esposizione non hanno confermato il risultato, tuttavia tali studi sono stati eseguiti a livelli di esposizione inferiori. Il gruppo di lavoro ha concluso che i risultati degli studi su tre modelli animali con predisposizione allo sviluppo di tumori (il modello murino *Eμ-Piml* di linfoma, il modello murino *AKR* di linfoma e il modello murino *Patchedr -1* di cancro al cervello) non corroborano l'ipotesi secondo cui l'incidenza di tumori nel cervello o nel tessuto linfoide aumenterebbe a causa dell'esposizione alle radiazioni a RF;

- 16 studi di iniziazione e promozione eseguiti con modelli animali di tumorigenesi nella pelle, nella ghiandola mammaria, nel cervello e nel tessuto linfoide. Nessuno dei cinque studi con modelli di cancro della pelle e nessuno dei sei studi con modelli di cancro al cervello ha evidenziato un'associazione con l'esposizione alle radiazioni a RF. Uno dei quattro studi che interessava il modello di tumore della ghiandola mammaria nei ratti Sprague-Dawley ha dato risultati positivi; gli altri tre studi - uno con un protocollo quasi identico - non hanno mostrato alcuna associazione, sebbene utilizzassero lo stesso modello sperimentale e le stesse condizioni di esposizione alle radiazioni a RF. Allo stesso modo, lo studio con il modello di linfoma ha dato risultati negativi. Il gruppo di lavoro ha concluso che gli elementi di prova derivanti da questi studi di iniziazione e promozione non hanno dimostrato un modello coerente di potenziamento della carcinogenesi mediante esposizione a radiazioni a RF in nessuno dei tessuti studiati;

- sei studi di co-carcinogenesi con cinque diversi modelli animali. Sono state riscontrate quattro risposte positive. Due studi che hanno dato risultati positivi, uno su ratti Wistar sottoposti a esposizione costante ad acqua potabile contenente MX - un sottoprodotto della disinfezione dell'acqua - e un altro su topi B6C3F1 gravidi a cui è stata somministrata una dose singola di etil-nitrosourea, prevedevano esposizioni a radiazioni a RF di telefoni cellulari a 900 e 1 966 MHz, rispettivamente. Gli altri due studi con risultati positivi riguardavano la co-esposizione di topi BALB/c a radiazioni a RF a 2 450 MHz e benzo[a]pirene. Sebbene il valore di due di questi studi sia stato indebolito dal fatto che la loro rilevanza in relazione al cancro nell'uomo non sia nota, il gruppo di lavoro ha concluso che gli studi hanno fornito alcune prove aggiuntive a sostegno della cancerogenicità delle radiazioni a RF negli animali da esperimento.

La conclusione tratta dalla valutazione degli studi sugli animali è stata pertanto che *vi sono prove limitate di cancerogenicità in relazione alle radiazioni a radiofrequenza negli animali da esperimento* (IARC, 2013).

REVISIONE DEGLI STUDI SUGLI ANIMALI 2011-2020

A partire dal 2011, la presente revisione valuta per tipologia di studio e per anno di pubblicazione (2011-2020) gli studi sugli animali riassunti anche nella tabella 3 (a, b, c, d). L'autrice integra i brevi abstract con commenti concisi sui risultati dei diversi studi.

SAGGIO BIOLOGICO DELLA DURATA DI DUE ANNI SUL CANCRO NEI TOPI (Tabella 8 a)

1. NTP TR 596, 2018.

Radiazioni a radiofrequenze (RRF) con modulazione GSM, topi B6C3F1/N (M, F), durata di 24 mesi, studio di cancerogenicità.

Gruppi composti da 105 esemplari di topi maschi e 105 esemplari di topi femmine sono stati alloggiati in camere riverberanti ed esposti su tutto il corpo a RRF di telefoni cellulari con modulazione GSM a livelli di potenza pari a 0 (controllo fittizio), 2,5, 5 o 10 W/kg, per 9 ore e 10 minuti al giorno, 7 giorni alla settimana per 106 (maschi) o 108 (femmine) settimane in sequenze continue di 10 minuti, con 10 minuti di pausa tra un'esposizione e la successiva, per un periodo di 18 ore e 20 minuti ogni giorno. Gli animali di controllo fittizio sono stati alloggiati in camere riverberanti identiche a quelle utilizzate per i gruppi esposti, ma senza esposizione a RRF; gruppi condivisi di topi non esposti di ciascun sesso sono stati utilizzati come controlli fittizi per entrambe le modulazioni RRF. Dopo dieci settimane di studio,15 topi per gruppo sono stati selezionati casualmente dal gruppo principale; dieci di detti 15 topi per gruppo sono stati utilizzati per la valutazione intermedia a 14 settimane e cinque topi per gruppo sono stati utilizzati per i test di tossicità genetica a 14 settimane. I restanti 90 animali per gruppo sono stati esposti per un periodo fino a due anni. Nello studio, durato due anni, la percentuale di sopravvivenza è risultata significativamente più alta per i maschi con esposizione a 5 W/kg rispetto al gruppo di controllo fittizio. La sopravvivenza degli altri gruppi esposti di maschi e femmine è stata generalmente simile a quella dei controlli fittizi. Nel corso dello studio i pesi corporei medi dei gruppi esposti di esemplari maschi e femmine sono stati simili a quelli dei controlli fittizi. L'incidenza combinata di fibrosarcoma, sarcoma o istiocitoma fibroso maligno della pelle ha registrato un aumento nei maschi con esposizione a 5 e 10 W/kg, sebbene non in misura significativa o in modo correlato al SAR; tuttavia, le incidenze hanno superato i range di controllo storico complessivi per l'istiocitoma fibroso maligno. A livello polmonare, nei maschi è stata riscontrata una tendenza positiva significativa nell'incidenza di carcinomi o adenomi alveolari/bronchiolari (combinati). Rispetto ai controlli fittizi, tutti i gruppi di femmine esposti hanno presentato un'incidenza maggiore di linfoma maligno e l'incidenza nei gruppi esposti a 2,5 e 5 W/kg è stata significativamente maggiore. Il gruppo di controllo fittizio ha mostrato una bassa incidenza di linfoma maligno rispetto al range osservato nei controlli storici. Non sono state rilevate lesioni non neoplastiche considerate correlate all'esposizione a RRF di telefoni cellulari con modulazione GSM.

2. NTP TR 596, 2018.

Radiazioni a radiofrequenza (RRF) con modulazione CDMA, topi B6C3F1/N (M, F), durata di 24 mesi, studio di cancerogenicità.

Gruppi composti da 105 esemplari di topi maschi e 105 esemplari di topi femmine sono stati alloggiati in camere riverberanti ed esposti su tutto il corpo a RRF di telefoni cellulari con modulazione CDMA a livelli di potenza pari a 0 (controllo fittizio), 2,5, 5 o 10 W/kg, per 9 ore e 10 minuti al giorno, 7 giorni alla settimana per 106 (maschi) o 108 (femmine) settimane in sequenze continue di 10 minuti, con 10 minuti di pausa tra un'esposizione e la successiva, per un periodo di 18 ore e 20 minuti ogni giorno. Gli animali di controllo fittizio sono stati alloggiati in camere riverberanti identiche a quelle utilizzate per i gruppi esposti, ma senza esposizione a RRF; gruppi condivisi di topi non esposti di ciascun sesso sono stati utilizzati come controlli fittizi per entrambe le modulazioni RRF. Dopo dieci settimane di studio,15 topi per gruppo sono stati selezionati casualmente dal gruppo principale; Dieci di detti 15 topi per gruppo sono stati utilizzati per la valutazione intermedia a 14 settimane e cinque topi per gruppo sono stati utilizzati per i test di tossicità genetica a 14 settimane. I restanti 90 animali per gruppo sono stati esposti per un periodo fino a due anni.

Nello studio, durato due anni, la percentuale di sopravvivenza è risultata significativamente più alta nei maschi con esposizione a 2,5 W/kg rispetto a quella dei controlli fittizi. La sopravvivenza di maschi e femmine in tutti gli altri gruppi esposti è stata generalmente simile a quella dei controlli fittizi. Nel corso dello studio i pesi corporei medi dei gruppi esposti di esemplari maschi e femmine sono stati simili a quelli dei controlli fittizi. Si è riscontrato un aumento significativo dell'incidenza di epatoblastoma nei maschi con esposizione a 5 W/kg. Rispetto ai controlli fittizi, l'incidenza di linfoma maligno è aumentata in tutti i gruppi di femmine esposti e l'aumento è stato significativo nel gruppo con esposizione a 2,5 W/kg. Come evidenziato nello studio con modulazione GSM, il gruppo di controllo fittizio condiviso ha presentato una bassa incidenza di linfoma maligno rispetto al range osservato nei controlli storici. Non sono state rilevate lesioni non neoplastiche considerate correlate all'esposizione a RRF di telefoni cellulari con modulazione CDMA.

Riepilogo completo: alle condizioni proposte in questi studi della durata di due anni è emersa una prova equivoca di attività cancerogena in relazione alle RRF di telefoni cellulari con modulazione GSM a 1 900 MHz nei topi maschi B6C3F1/N sulla base dell'incidenza combinata di fibrosarcoma, sarcoma o istiocitoma fibroso maligno nella pelle e dell'incidenza di carcinoma o adenoma alveolare/bronchiolare (combinati) nel polmone. Sono state riscontrate prove equivoche di attività cancerogena in relazione alle RRF di telefoni cellulari con modulazione GSM a 1 900 MHz nei topi femmine B6C3F1/N sulla base dell'incidenza di linfoma maligno (tutti gli organi). Sono state rilevate prove equivoche di attività cancerogena in relazione alle RRF di telefoni cellulari con modulazione CDMA a 1 900 MHz nei topi maschi B6C3F1/N sulla base dell'incidenza di epatoblastoma del fegato. Sono state riscontrate prove equivoche di attività cancerogena in relazione alle RRF di telefoni cellulari con modulazione CDMA a 1 900 MHz nei topi femmine B6C3F1/N sulla base dell'incidenza di linfoma maligno (tutti gli organi).

Commento completo: prove equivoche di cancerogenicità nei topi in relazione a RRF con modulazione GSM e CDMA.

SAGGIO BIOLOGICO DELLA DURATA DI DUE ANNI SUL CANCRO NEI RATTI (Tabella 9 a)

3. NTP TR 595, 2018.

RRF con modulazione GSM, ratti Harlan SD (M, F), esposizione prenatale per 24 mesi, studio di cancerogenicità.

A partire dal GG 5, gruppi composti da 56 esemplari di ratti femmine F0 abbinati temporalmente sono stati alloggiati in camere riverberanti appositamente progettate ed esposti su tutto il corpo a RRF di telefoni cellulari con modulazione GSM a livelli di potenza di 0 (controllo fittizio), 1,5, 3 o 6 W/kg per 7 giorni alla settimana, durante tutta la gestazione e l'allattamento. Il periodo di esposizione è stato di 18 ore e 20 minuti al giorno in sequenze continue di 10 minuti, con 10 minuti di pausa tra un'esposizione e la successiva. Sono stati considerati sette gruppi di esposizione per sesso, composti da un gruppo di controllo fittizio condiviso e tre gruppi di esposizione per ogni modulazione. Allo svezzamento, tre maschi e tre femmine per nidiata sono stati selezionati casualmente dalle 35 nidiate per gruppo di esposizione al fine di continuare l'esperimento. Lo svezzamento è avvenuto il giorno in cui l'ultima nidiata ha raggiunto il GPN 21 e ha segnato l'inizio degli studi della durata di due anni. Gruppi di progenie costituiti da 105 esemplari maschi e 105 esemplari femmine F1 hanno continuato a essere esposti su tutto il corpo a RRF di telefoni cellulari con modulazione GSM agli stessi livelli di potenza e con lo stesso paradigma di esposizione, 7 giorni alla settimana fino a 104 settimane. Dopo 14 settimane di esposizione, dieci ratti per gruppo sono stati selezionati casualmente per la valutazione istopatologica intermedia e cinque sono stati designati per la valutazione della tossicità genetica. Al termine degli studi, durati due anni, sono stati rilevati schwannomi cardiaci maligni (sinonimo di neurinoma) in tutti i gruppi di esemplari maschi esposti e nel gruppo di esemplari femmine con esposizione a 3 W/kg, tale condizione non è stata riscontrata nei controlli fittizi. Si è osservata un'iperplasia delle cellule di Schwann a livello endocardiaco anche in un singolo esemplare maschio con esposizione a 1,5 W/kg e in due esemplari maschi con esposizione a 6 W/kg. È stato altresì

riscontrato un aumento significativo delle incidenze di cardiomiopatia del ventricolo destro in esemplari maschi e femmine con esposizione a 3 e 6 W/kg. Nei maschi di tutti i gruppi esposti, si è osservato a livello cerebrale un aumento dell'incidenza di glioma maligno e iperplasia delle cellule gliali, mentre tale condizione non è stata riscontrata nei controlli fittizi. Si è osservato anche un aumento dell'incidenza di tumori a cellule granulari benigni o maligni in tutti i gruppi esposti. È stato rilevato un aumento significativo delle incidenze di feocromocitoma benigno e feocromocitoma benigno, maligno o complesso (combinati) della midollare surrenale nei maschi esposti a 1,5 o 3 W/kg. Nella midollare surrenale delle femmine esposte a 6 W/kg, si è verificato un aumento significativo dell'incidenza di iperplasia. Per quanto riguarda la ghiandola prostatica dei ratti maschi, si è osservato un aumento dell'incidenza di adenoma o adenoma o carcinoma (combinati) negli esemplari con esposizione a 3 W/kg e di iperplasia dell'epitelio in tutti i gruppi di maschi esposti. Per quanto riguarda la ghiandola pituitaria (pars distalis), è stato rilevato un aumento dell'incidenza di adenoma in tutti i gruppi di maschili esposti. Si è osservato anche un aumento dell'incidenza di adenoma o carcinoma (combinati) delle isole pancreatiche in tutti i gruppi esposti di ratti maschi, ma solo l'incidenza nel gruppo con esposizione a 1,5 W/kg risultava significativa. In riferimento agli esemplari di ratti femmine, è stato rilevato un aumento significativo dell'incidenza di iperplasia delle cellule C della ghiandola tiroidea in tutti i gruppi esposti e dell'incidenza di iperplasia della corteccia surrenale nei gruppi esposti a 3 e 6 W/kg.

RRF con modulazione GSM: alle condizioni proposte in questo studio, che prevedeva un'esposizione a corpo intero nel corso di due anni, è emersa una chiara prova di attività cancerogena in relazione a RRF con modulazione GSM a 900 MHz nei ratti maschi Hsd: Sprague Dawley SD sulla base dell'incidenza di schwannoma cardiaco maligno. Anche l'incidenza di glioma maligno del cervello e di feocromocitoma benigno, maligno o complesso (combinati) della midollare surrenale è stata correlata all'esposizione a RRF. Le incidenze di tumori a cellule granulari benigni o maligni del cervello, di adenoma o carcinoma (combinati) della ghiandola prostatica, di adenoma nella pars distalis della ghiandola pituitaria e di adenoma o carcinoma (combinati) delle cellule delle isole pancreatiche potrebbero essere state correlate all'esposizione a RRF. Sono state riscontrate prove equivoche di attività cancerogena in relazione alle RRF di telefoni cellulari con modulazione GSM a 900 MHz nei ratti femmine Hsd: Sprague Dawley SD sulla base dell'incidenza di schwannoma cardiaco. In relazione alle esposizioni a RRF con modulazione GSM a 900 MHz, sono stati riscontrati aumenti delle lesioni non neoplastiche a livello del cuore, del cervello e della ghiandola prostatica nei ratti maschi e a livello del cuore, della tiroide e della ghiandola surrenale nei ratti femmine.

Commento*: *prove positive di cancerogenicità per lo schwannoma cardiaco maligno (neurinoma) associato all'esposizione a CRF in campo vicino (RRF con modulazione GSM); anche l'incidenza di glioma maligno del cervello e di feocromocitoma benigno, maligno o complesso (combinati) della midollare surrenale è stata correlata all'esposizione a RRF. Nota: negli studi epidemiologici è stato riscontrato anche un aumento dei tumori cerebrali e dei neurinomi.

4. Falcioni et al., 2018.

Ratti SD (M, F), esposizione prenatale fino alla morte spontanea, studio di cancerogenicità.

Esemplari di ratti Sprague-Dawley maschi e femmine sono stati esposti dalla vita prenatale fino alla morte naturale a un campo lontano GSM a 1,8 GHz di 0, 5, 25, 50 V/m con un'esposizione a corpo intero per 19 ore al giorno. Nei ratti maschi trattati alla dose più alta (50 V/m) è stato osservato un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di schwannoma cardiaco. Inoltre, è stato rilevato un aumento dell'incidenza di iperplasia delle cellule di Schwann a livello del cuore negli esemplari di ratti maschi e femmine trattati alla dose più alta (50 V/m), sebbene non in misura statisticamente significativa. Un aumento dell'incidenza di tumori gliali maligni è stato osservato negli esemplari di ratti femmine trattati alla dose più alta (50 V/m), sebbene non in misura statisticamente significativa. I risultati dell'IR sull'esposizione a RRF in campo lontano sono coerenti e rafforzano i risultati dello studio NTP sull'esposizione in campo vicino, poiché entrambi hanno riportato un aumento dell'incidenza di tumori del cervello e del cuore nei ratti Sprague-Dawley esposti a RRF. Detti tumori sono dello stesso istotipo di quelli

osservati in alcuni studi epidemiologici su utenti di telefoni cellulari. Questi studi sperimentali forniscono prove sufficienti per richiedere una rivalutazione delle conclusioni dell'IARC riguardo al potenziale cancerogeno delle RRF nell'uomo.

Commento: prove positive di un'associazione tra CRF nell'esposizione in campo lontano (ambientale) e un aumento dello schwannoma cardiaco (neurinoma) [la pubblicazione dello studio integrale è in corso]. Nota: negli studi epidemiologici è stato riscontrato anche un aumento dei tumori cerebrali e dei neurinomi.

TOPI PREDISPOSTI ALLO SVILUPPO DI TUMORI (Tabella 10 a)

5. Lee et al., 2011

Topi AKR/J (M, F), 42 settimane (~10 mesi), predisposti al linfoma.

Sono stati studiati gli effetti cancerogeni dei CRF con segnali combinati su topi AKR/J utilizzati per il modello animale di linfoma. Topi AKR/J di sei settimane sono stati esposti contemporaneamente a due tipi di segnali RF: accesso multiplo a divisione di codice (CDMA) e accesso multiplo a divisione di codice a banda larga (WCDMA). I topi AKR/J sono stati esposti a CRF combinati per 45 minuti al giorno, 5 giorni a settimana, per un totale di 42 settimane. Il tasso di assorbimento specifico (SAR) medio dei campi CDMA e WCDMA a corpo intero era di 2,0 W/kg ciascuno, per un totale di 4,0 W/kg. In sede di esame della sopravvivenza finale, dell'incidenza di linfoma e dell'incidenza di splenomegalia, non sono state riscontrate differenze tra i topi esposti a radiofrequenza e quelli sottoposti a esposizione fittizia. Tuttavia, il livello di infiltrazione di metastasi cerebrali nei topi portatori di linfoma era significativamente diverso nei topi esposti a RF rispetto ai topi sottoposti a esposizione fittizia, anche se non è stata osservata alcuna correlazione coerente (aumento o diminuzione) tra topi maschi e femmine. Il livello di infiltrazione nel fegato, nei polmoni e nella milza non era invece diverso tra i gruppi. I risultati suggeriscono che l'esposizione simultanea a CRF con modulazione CDMA e WCDMA non ha influenzato lo sviluppo del linfoma nei topi AKR/J.

Commento: periodo di esposizione breve. L'esposizione non ha influenzato lo sviluppo del linfoma nei topi AKR/J.

STUDI DI PROMOZIONE NEI TOPI (Tabella 11 a)

6. Lerchl et al., 2015, topi B6C3F1 (F), 24 mesi, studio promozionale.

Lo studio (Tillmann et al., 2010) suggerisce effetti di promozione del tumore in relazione ai CRF. È stato condotto uno studio di replicazione utilizzando un numero maggiore di animali per gruppo e includendo due livelli di esposizione aggiuntivi (valori di SAR 0 (fittizio), 0,04, 0,4 e 2 W/kg). Il numero di tumori ai polmoni e al fegato negli animali esposti era significativamente più alto rispetto ai controlli sottoposti a esposizione fittizia. Inoltre, è stato anche riscontrato un aumento significativo di linfomi in relazione all'esposizione. Era assente un chiaro effetto dose-risposta. Si ipotizza che questi effetti di promozione del tumore possano essere causati da cambiamenti metabolici dovuti all'esposizione. Poiché molti degli effetti di promozione del tumore illustrati nel presente studio sono stati osservati a livelli di esposizione da bassi a moderati (valori di SAR pari a 0,04 e 0,4 W/kg), quindi ben al di sotto dei limiti di esposizione per gli utenti di telefoni cellulari, si rendono necessari ulteriori studi per analizzare i meccanismi sottostanti. I risultati della presente revisione possono aiutare a comprendere l'aumento dell'incidenza di tumori cerebrali riportato ripetutamente fra gli utenti intensivi di telefoni cellulari.

Commenti: lo studio non replica esattamente lo studio di Tillmann et al., (2010). Esso evidenzia prove positive di associazione tra tumori polmonari, epatici e linfomi, da un lato, e l'esposizione ai CRF, dall'altro.

Tabella 8 – Cancro negli animali da esperimento: saggi biologici della durata di due anni sul cancro nei topi (450-6 000 MHz) (a)

Riferimento, ceppo, specie (sesso), durata, tipo di studio	Frequenze del livello di esposizione RF, intensità; altra co-esposizione	Tempo di esposizione, numero di animali	Aumento dell'incidenza di tumore (rilevanza)	Commenti
1. NTP TR 596, topi B6C3F1/N (M, F), esposizione prenatale per 24 mesi, studio di cancerogenicità, 2018	GSM, (1 900 MHz), 2,5, 5 e 10 W/Kg	9 ore/giorno, 7 giorni/settimana, 105/sesso/gruppo	Incidenze combinate di fibrosarcoma, sarcoma o istiocitoma fibroso maligno nella pelle e incidenze di carcinoma o adenoma alveolare/bronchiolare (combinati) nel polmone. Nelle femmine, aumento dell'incidenza di linfoma maligno (tutti gli organi).	Adeguato, equivoco
2. NTP TR 596, topi B6C3F1/N (M, F), esposizione prenatale per 24 mesi, studio di cancerogenicità, 2018	CDMA (1 900 MHz), 2,5, 5 e 10 W/Kg	9 ore/giorno, 7 giorni/settimana, 105/sesso/gruppo	Epatoblastoma del fegato; nelle femmine aumento dell'incidenza di linfoma maligno (tutti gli organi).	Adeguato, equivoco

Tabella 9 – Cancro negli animali da esperimento: saggi biologici della durata di due anni sul cancro (450-6 000 MHz) (a)

Riferimento, ceppo, specie (sesso), durata, tipo di studio	Frequenze del livello di esposizione RF, intensità; altra co-esposizione	Tempo di esposizione, numero di animali	Aumento dell'incidenza di tumore (rilevanza)	Commenti
3. NTP TR 595, ratti SD (M, F), esposizione prenatale per 24 mesi, studio di cancerogenicità, 2018	GSM, CDMA (900 MHz), 1,5, 3, 5 W/kg	9 ore/giorno, 7 giorni/settimana, 105/sesso/gruppo	Negli esemplari maschi, glioma cerebrale, schwannoma cardiaco e feocromocitoma surrenalico combinato ($p < 0,05$)	Adeguato, positivo per gli schwannomi cardiaci e i tumori cerebrali; positivo per i tumori surrenalici
4. NTP TR 595, ratti SD (M, F), esposizione prenatale per 24 mesi, studio di cancerogenicità, 2018	GSM, CDMA (900 MHz), 1,5, 3, 5 W/kg	9 ore/giorno, 7 giorni/settimana, 105/sesso/gruppo	Negli esemplari maschi, glioma cerebrale, schwannoma cardiaco e feocromocitoma surrenalico combinato ($p < 0,05$)	Adeguato, positivo per gli schwannomi cardiaci e i tumori cerebrali; positivo per i tumori surrenalici
5. Falcioni et al., 2018, ratti SD (M, F), esposizione prenatale fino a morte spontanea, studio di cancerogenicità	GSM (1 800 MHz), 0,1, 0,03, 0,001 W/Kg	19 ore/giorno, 7 giorni/settimana, 200,400 /sesso/gruppo	Schwannoma cardiaco negli esemplari maschi ($p < 0,05$) e glioma cerebrale negli esemplari femmine	Adeguato, positivo per gli schwannomi cardiaci; valori limite per i tumori cerebrali

Tabella 10a - Cancro negli animali da esperimento: topi predisposti al tumore (450-6 000 MHz) (a)

Riferimento, ceppo, specie (sesso), durata, tipo di studio	Frequenze del livello di esposizione RF, intensità; altra co-esposizione	Tempo di esposizione, numero di animali	Aumento dell'incidenza di tumore (rilevanza)	Commenti
6. Lee et al., 2011, topi AKR/J (M, F), 42 settimane (~10 mesi), predisposti al linfoma	CDMA (849 MHz) e WCDMA (1950 MHz), 4 W/kg (combinati)	45 min/giorno, 5 giorni/settimana, 40/sesso/gruppo	Nessun aumento statisticamente significativo dell'incidenza di tumori	Inadeguato (breve esposizione giornaliera)

Tabella 10b - Cancro negli animali da esperimento: studi promozionali nei topi (450-6 000 MHz) (a)

Riferimento, ceppo, specie (sesso), durata, tipo di studio	Frequenze del livello di esposizione RF, intensità; altra co-esposizione	Tempo di esposizione, numero di animali	Aumento dell'incidenza di tumore (rilevanza)	Commenti
7. Lerchl et al., 2015, topi B6C3F1 (F), 24 mesi, studio promozionale	Campi UMTS, 0,04, 0,4 e 2,0 W/kg; ENU prenatale 40mg/kg p.c.	23,5 ore/giorno, 7 giorni/settimana, 96/gruppo	Nelle femmine, linfoma, adenoma e carcinoma polmonare, carcinoma epatico (promozione del tumore) ($p < 0,05$)	Adeguato, positivo

Tabella 11 (tabelle riassuntive 8-10) - Dati raccolti per studi sperimentali sul cancro (FR1: 450-6 000 MHz)

Studi totali FR1*	7							
Studi adeguati	7							
	Ratti				Topi			
Tumore osservato	**Studi adeguati totali[a]**	**Risultati positivi**	**Risultati equivoci**	**Risultati negativi**	**Studi adeguati totali[b]**	**Risultati positivi**	**Risultati equivoci**	**Risultati negativi**
Glioma	3	2	1					
Schwannoma cardiaco	3	3						
Adenoma alveolare-bronchiolare, carcinoma					3	1	2	
Tumori del fegato	2		1		3	1	2	
Feocromocitoma surrenalico	2	2						
Adenoma delle isole pancreatiche+carcinoma	2		2					
Adenoma prostatico+carcinoma	2		2					
Adenoma della ghiandola pituitaria	2		2					
Linfoma					4	1	2	1
Fibrosarcoma, sarcoma fibroistiocitico della pelle					3		2	

*Alcuni studi includono più di un sito tumorale. [a] Uno studio ha pubblicato solo risultati parziali su cervello e cuore. [b]Uno studio su topi predisposti al linfoma

SINTESI DEI RISULTATI RELATIVI AL CANCRO NEGLI STUDI SUGLI ANIMALI DA ESPERIMENTO (FR1: da 450 a 6 000 MHz) (Tabella 11)

Sulla base dello screening dei testi integrali, gli articoli concernenti le frequenze pertinenti ai fini dell'inclusione nella presente sintesi qualitativa sono stati 50. Come illustrato nella sezione sulla metodologia, la monografia IARC 102 (IARC, 2013) è stata presa come riferimento chiave per tutti gli studi sul cancro condotti su animali da esperimento pubblicati fino al 2011: tutti gli articoli originali (43) inclusi nella monografia IARC sono stati analizzati e menzionati anche nella presente relazione. Naturalmente, ai fini della presente relazione è stata considerata solo la classificazione finale dell'IARC. Dopo il 2011 sono stati pubblicati sette studi ritenuti adeguati, che la presente revisione ha selezionato per la cancerogenicità negli animali da esperimento. Sono stati condotti quattro studi sui topi e tre sui ratti. Le sintesi dei risultati sono presentate nella tabella 27.

Di seguito sono riportati i risultati emersi dai sette studi ritenuti adeguati sono i seguenti.

- Cancerogenicità nei topi

Sono stati condotti due studi di cancerogenicità ritenuti adeguati per esaminare i possibili effetti avversi non termici sulla cancerogenicità in relazione all'esposizione ai CRF nei topi. Gli studi sono stati eseguiti dal laboratorio NTP negli Stati Uniti.

Rif.: 1: Le RRF di telefoni cellulari con modulazione GSM a 1 900 MHz nei topi maschi B6C3F1/N hanno mostrato: un'associazione *positiva* tra l'esposizione ai CRF e l'incidenza combinata di fibrosarcoma, sarcoma o istiocitoma fibroso maligno nella pelle e l'incidenza di carcinoma o adenoma alveolare/bronchiolare (combinati) nei polmoni. Sono state riscontrate prove *equivoche* di attività cancerogena nei topi femmine B6C3F1/N sulla base dell'incidenza di linfoma maligno (tutti gli organi).

Rif.: 2: Sono emerse prove *equivoche* di attività cancerogena in relazione alle RRF di telefoni cellulari con modulazione CDMA a 1 900 MHz nei topi maschi B6C3F1/N sulla base dell'incidenza di epatoblastoma del fegato. Sono state riscontrate prove equivoche di attività cancerogena in relazione alle RRF di telefoni cellulari con modulazione CDMA a 1 900 MHz nei topi femmine B6C3F1/N sulla base dell'incidenza di linfoma maligno (tutti gli organi).

Sui topi sono stati eseguiti anche due studi con diversi modelli animali e diverso disegno:

Rif.: 6: uno studio su topi predisposti al linfoma non ha evidenziato alcun aumento del linfoma (*nessuna* prova).

Rif.: 7: uno studio promozionale della durata di due anni ha mostrato un aumento statisticamente significativo dei tumori del polmone e del fegato negli animali esposti. Inoltre, è stato riscontrato un incremento significativo dei linfomi (associazione *positiva*)

- Cancerogenicità nei ratti

Sono stati condotti tre studi di cancerogenicità ritenuti adeguati per esaminare i possibili effetti avversi non termici sulla cancerogenicità in relazione all'esposizione ai CRF nei ratti. Due studi sono stati eseguiti dal laboratorio NTP negli Stati Uniti (rif: 3,4) e uno studio (parzialmente pubblicato) è stato condotto dall'Istituto Ramazzini in Italia (rif: 5).

Le prove più convincenti dei tre studi riguardano l'aumento statisticamente significativo (associazione positiva) di tumori cerebrali (rif: 3, 4) corroborato da un'associazione *equivoca* dello stesso tumore nel terzo studio (rif: 5) e l'aumento statisticamente significativo di un tumore cardiaco molto raro, lo schwannoma maligno, in tutti e tre gli studi (associazione *positiva*). L'aumento del feocromocitoma surrenalico è risultato statisticamente significativo (associazione positiva) e anche l'adenoma delle isole pancreatiche + carcinoma, l'adenoma prostatico + carcinoma e l'adenoma della ghiandola pituitaria hanno registrato un incremento nei gruppi trattati (rif: 3, 4) (associazione *equivoca*).

FR1: La presente revisione degli studi sperimentali su ratti e topi evidenzia una prova sufficiente di cancerogenicità in relazione ai CRF alle frequenze più basse (FR1). Il fatto che si siano osservati tumori del sistema nervoso (centrale e periferico) nei ratti maschi è estremamente importante poiché corrobora i risultati degli studi epidemiologici.

4.1.4 Cancro negli animali da esperimento: studi che valutano gli effetti sulla salute derivanti dalle RF alla gamma di frequenza più alta (FR2: da 24 a 100 GHz, MMW)

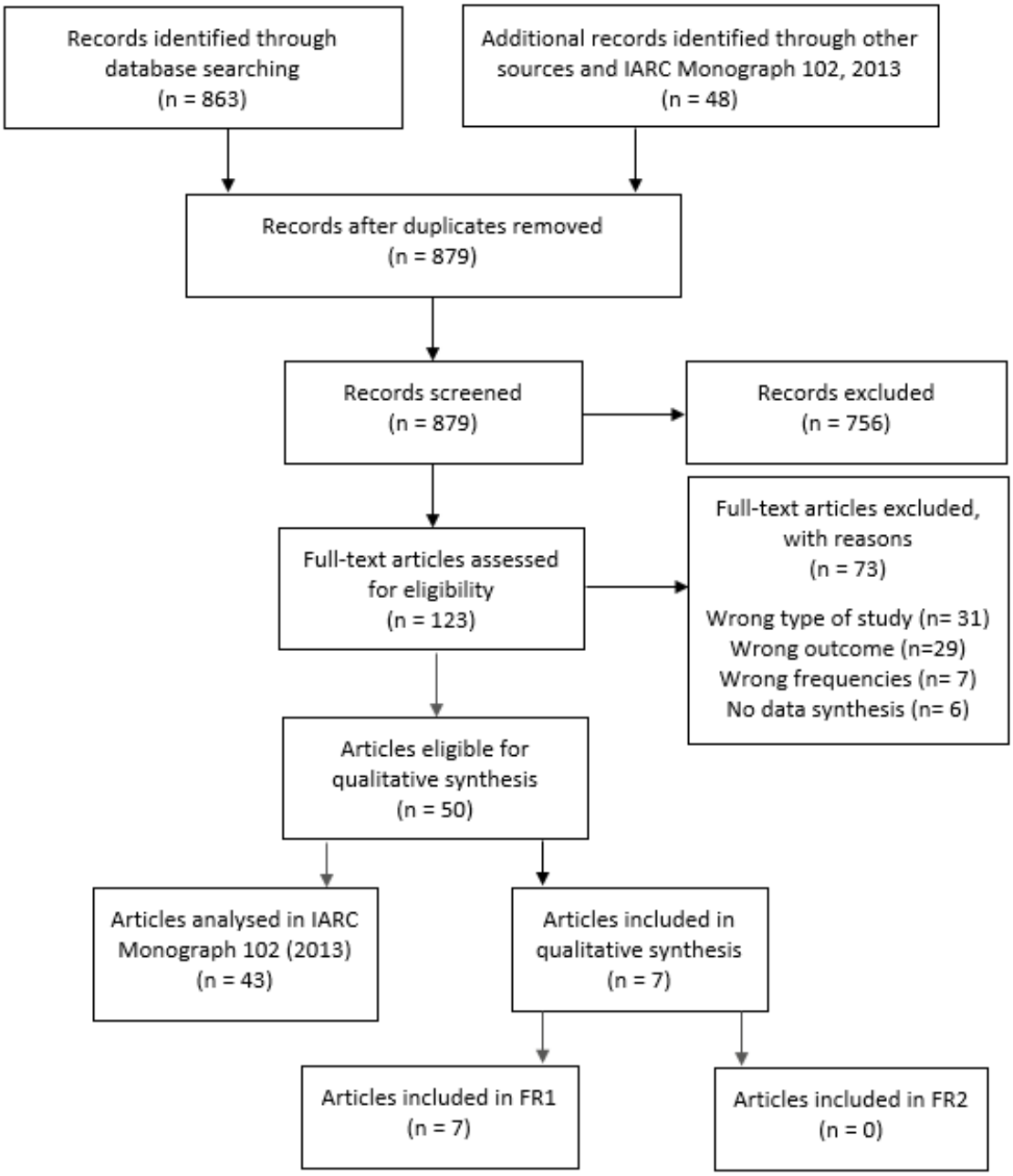
Gli articoli individuati attraverso la consultazione della banca dati e altre fonti sono stati 911. A seguito della rimozione dei duplicati (32) e dell'esclusione degli articoli non pertinenti (756) in base al titolo e agli abstract, sono rimasti 123 articoli. Sulla base dello screening dei testi integrali, sono poi stati esclusi altri 73 articoli; di conseguenza gli articoli concernenti le frequenze pertinenti ai fini dell'inclusione nella presente sintesi qualitativa sono stati 50 (Fig. 12).

Come illustrato nella sezione sulla metodologia, la monografia IARC 102 (IARC, 2013) è stata presa come riferimento chiave per tutti gli studi sul cancro condotti su animali da esperimento pubblicati fino al 2011: tutti gli articoli originali (43) inclusi nella monografia IARC sono stati analizzati e menzionati anche nella presente relazione. Naturalmente, ai fini della presente relazione è stata considerata solo la classificazione finale dell'IARC. Dopo il 2011 sono stati pubblicati sette studi ritenuti adeguati.

In questa fase è stata operata anche una distinzione in base alla gamma di frequenza: tutti i sette articoli inclusi si occupavano di esposizioni appartenenti alla banda considerata in FR1, mentre nessuno di essi trattava esposizioni relative alla banda FR2.

In conclusione, non vi è alcuna letteratura disponibile riguardante l'associazione tra radiazioni RF nella gamma da 24 a 100 GHz (MMW) negli studi sperimentali di cancerogenicità.

Figura 12 – Diagramma di flusso. Cancro in studi su animali da esperimento FR2



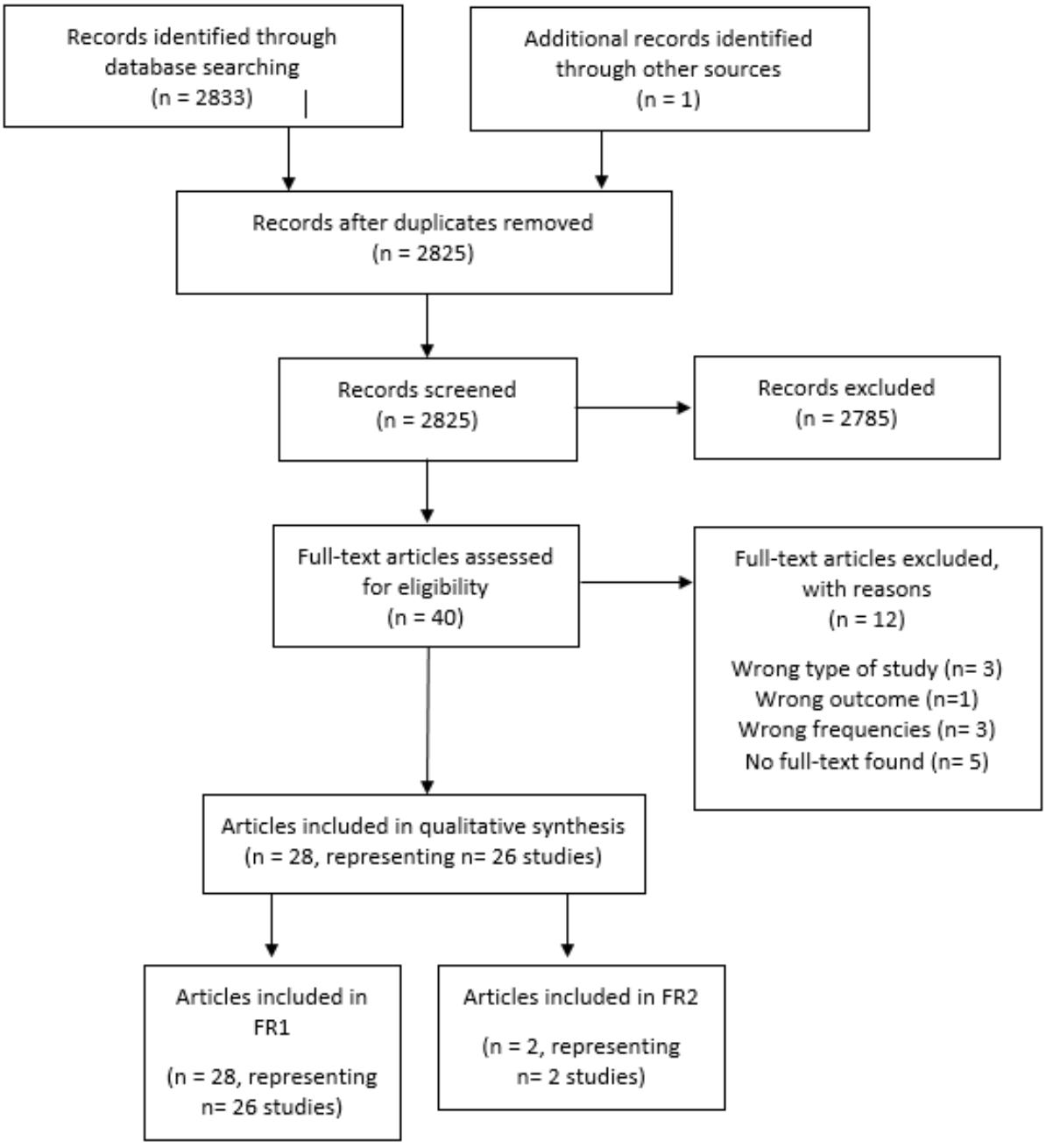
4.2 Effetti avversi sulla riproduzione/lo sviluppo per gamma di frequenza

4.2.1 Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo negli studi epidemiologici: studi che valutano gli effetti sulla salute derivanti dalle RF alla gamma di frequenza più bassa (FR1: 450-6000 MHZ), che include anche le frequenze utilizzate nelle reti cellulari a banda larga delle generazioni precedenti (1G, 2G, 3G e 4G)

Gli articoli individuati attraverso la consultazione della banca dati e altre fonti sono stati 2 834. A seguito della rimozione dei duplicati (9) e dell'esclusione degli articoli non pertinenti (2 785) in base al titolo e agli abstract, sono rimasti 40 articoli. Sulla base dello screening dei testi integrali, sono poi stati esclusi altri 12 articoli; di conseguenza gli articoli pubblicati concernenti le frequenze pertinenti ai fini dell'inclusione nella presente sintesi qualitativa sono stati 28, corrispondenti a 26 studi (in due casi sono stati pubblicati due articoli recanti informazioni sullo stesso studio) (Fig. 13).

In questa fase è stata operata anche una selezione in base alla gamma di frequenza: 28 articoli/26 studi riguardavano esposizioni appartenenti alla gamma FR1 e due trattavano anche la gamma FR2. Questi due articoli si occupano di esposizioni pertinenti sia per la gamma FR1 che per la gamma FR2, quindi non si sommano al numero complessivo di studi inclusi; lo stesso studio viene quindi analizzato due volte, una per ogni gamma di frequenza.

Figura 13 – Diagramma di flusso. Studi epidemiologici riguardanti gli effetti sulla riproduzione/lo sviluppo: FR1



FERTILITÀ MASCHILE

Studi caso-controllo (Tabella 12 a)

1. Al-Quzwini et al., 2016.

Iraq. Studio caso-controllo.

L'analisi del liquido seminale costituisce un marcatore clinico del potenziale riproduttivo maschile. Obiettivo dello studio era capire se il rischio ambientale, posto ad esempio da un ripetitore per telefonia mobile, avesse un effetto sulla capacità riproduttiva maschile. Sono state considerate duecento coppie, cento coppie subfertili come gruppo di studio (n=100) e cento coppie fertili come gruppo di controllo (n=100). L'esposizione ambientale alle radiazioni elettromagnetiche da ripetitori per telefonia mobile e lo stato professionale sono stati valutati mediante un questionario standard. L'analisi del liquido seminale è stata eseguita per i maschi subfertili, poiché i maschi fertili (gruppo di controllo) si sono rifiutati di fornire campioni di sperma. Il rischio professionale ha determinato una differenza significativa tra il gruppo subfertile e il gruppo di controllo (38 % contro 12 %) ($p<0,05$), con odds ratio (OR) =4,5 e intervallo di confidenza (IC) al 95 %: 2,175-9,288, e anche il fattore ambientale (ripetitore per telefonia mobile entro cinquanta metri dalla propria abitazione) ha evidenziato una differenza significativa (29 % contro 12 %) ($p<0,05$), con OR= 3; IC 95 %: 1,426-6,290. L'analisi del liquido seminale dei maschi subfertili presentava un'anomalia del 40 % rispetto a un'analisi normale del seme del 60 %. Queste anomalie sono state classificate nel 35 % dei casi come oligozoospermia, nel 55 % come astenospermia e nel 10 % come teratozoospermia. L'oligozoospermia è stata associata a un maggior rischio professionale (OR= 1,8, IC 95 %: 0,569-5,527). La teratozoospermia è stata associata a un maggior rischio professionale (OR= 5,23, IC 95 %: 0,524-52,204) e a un'esposizione a rischi ambientali (OR = 2,6, IC 95 %: 0,342-19,070) e correlata al rischio di fumo (OR = 1,7, IC 95 %: 0,225-12,353). La fertilità maschile rappresentata dalla qualità del seme potrebbe essere influenzata dalle esposizioni professionali e ambientali, pertanto sembra che la prevenzione dei fattori di rischio professionali e ambientali possa determinare un miglioramento della qualità del seme negli uomini subfertili.

Commento: studio inadeguato/inconcludente.

Studi trasversali (tabelle 13, a-d)

2. Baste et al., 2008.

Norvegia. 2002-2004. Studio trasversale, esposizione professionale.

Gli autori hanno eseguito uno studio trasversale tra i militari uomini arruolati nella marina reale norvegese tenendo conto di informazioni riguardanti il lavoro in prossimità di apparecchiature con emissioni di campi elettromagnetici a radiofrequenza, l'infertilità nel corso di un anno, la presenza di figli e il sesso della progenie. Dei 10 497 intervistati, il 22 % aveva lavorato in prossimità di antenne ad alta frequenza a un livello di esposizione "elevato" o "molto elevato". È stato rilevato un aumento significativo dell'infertilità parallelamente all'aumento dell'esposizione auto-dichiarata ai campi elettromagnetici a radiofrequenza. In una regressione logistica, l'odds ratio (OR) per l'infertilità tra coloro che avevano lavorato a una distanza inferiore a 10 m da antenne ad alta frequenza a un livello di esposizione "molto elevato" rispetto a coloro che non avevano segnalato alcun lavoro in prossimità di antenne ad alta frequenza era pari a 1,86 (intervallo di confidenza al 95 % (IC): 1,46-2,37), aggiustato per età, abitudine al fumo, consumo di alcol ed esposizione a solventi organici, saldatura e piombo. L'OR aggiustato analogamente per i soggetti esposti a un livello "elevato", "parziale" o "ridotto" era pari a 1,93 (IC 95 %: 1,55-2,40), 1,52 (IC 95 %: 1,25-1,84) e 1,39 (IC 95 %: 1,15-1,68), rispettivamente. In tutti i gruppi di età sono stati riscontrati trend lineari significativi con una maggiore prevalenza di assenza di figli involontaria in relazione a una maggiore esposizione auto-dichiarata ai campi a radiofrequenze. Tuttavia, il livello di esposizione alle radiazioni a radiofrequenze e il numero di figli non sono risultati correlati. Per quanto riguarda l'esposizione auto-dichiarata sia alle antenne ad alta frequenza che alle apparecchiature di comunicazione, sono stati riscontrati trend lineari

significativi con un rapporto più basso di maschi rispetto alle femmine alla nascita laddove il padre aveva segnalato un livello più elevato di esposizione elettromagnetica a radiofrequenze.

Commento: livello di esposizione auto-dichiarato. Un maggiore livello di esposizione ai CRF è associato a infertilità e a un rapporto più basso di maschi rispetto alle femmine alla nascita.

3. Mollerlekken e Moen, 2008.

Norvegia. 2002. Studio trasversale, esposizione professionale.

Lo scopo di questo studio era esaminare la relazione tra i lavoratori esposti a campi elettromagnetici e la loro salute riproduttiva. I dati sono stati ottenuti utilizzando un questionario nell'ambito di uno studio trasversale condotto su militari uomini arruolati in marina, con un tasso di risposta del 63 % (n¼1 487). Agli intervistati è stato chiesto di fornire informazioni riguardanti l'esposizione, lo stile di vita, la salute riproduttiva, malattie pregresse, il lavoro e l'istruzione. Un gruppo di esperti ha classificato le categorie di lavoro in relazione all'esposizione ai campi elettromagnetici. Lo studio ha classificato le categorie di lavoro "tele/comunicazione", "elettronica" e "radar/sonar" come esposte a campi elettromagnetici. La regressione logistica aggiustata per età, abitudine al fumo, istruzione militare ed esercizio fisico sul lavoro ha evidenziato un aumento del rischio di infertilità tra l'odds ratio della categoria "tele/comunicazione" (OR≤1,72, intervallo di confidenza al 95 % 1,04-2,85) e l'odds ratio della categoria "radar/sonar" (OR≤2,28, intervallo di confidenza al 95 % 1,27-4,09). Il gruppo "elettronica" non ha presentato un aumento del rischio. Questo studio mostra una possibile relazione tra l'esposizione ai campi a radiofrequenza durante il lavoro con apparecchiature a radiofrequenza e radar e una ridotta fertilità. Tuttavia, i risultati devono essere interpretati con cautela.

Commento*: *esposizione auto-dichiarata. Possibile aumento del rischio di infertilità tra operatori di telecomunicazioni e radar/sonar.

4. Fejez et al., 2005.

Ungheria. Studio trasversale.

L'anamnesi degli uomini presso la clinica universitaria in questione è stata integrata con domande riguardanti le abitudini di utilizzo del telefono cellulare, incluso il possesso, l'uso quotidiano della modalità standby e i tempi di trasmissione giornalieri. Le analisi del liquido seminale sono state eseguite con metodi convenzionali. Le statistiche sono state calcolate con il software statistico SPSS. I soggetti inclusi nello studio sono stati in totale 371. La durata del possesso e il tempo di trasmissione giornaliero sono stati correlati negativamente con la proporzione di spermatozoi mobili progressivi rapidi (r = 0,12 e r = 0,19, rispettivamente), e positivamente con la proporzione di spermatozoi mobili progressivi lenti (r = 0,12 e r = 0,28, rispettivamente). È stata anche rilevata una differenza nella proporzione di spermatozoi mobili progressivi rapidi tra gruppi con trasmissioni basse ed elevate (48,7 % contro 40,6 %). L'uso prolungato dei telefoni cellulari può avere effetti negativi sulle caratteristiche di motilità degli spermatozoi.

Commento*: *esposizione auto-dichiarata. I fattori di confondimento non sono stati analizzati.

5. Jurewicz et al., 2014, Radwan et al., 2016 (hanno pubblicato lo stesso studio).

Polonia. Studio trasversale.

Lo scopo dello studio era esaminare l'associazione tra fattori modificabili correlati allo stile di vita e principali parametri seminali, morfologia spermatica e struttura della cromatina spermatica. La popolazione di studio era costituita da 344 uomini in cura presso una clinica per l'infertilità a fini diagnostici con una normale concentrazione seminale di 20-300 M/ml o con lieve oligozoospermia (concentrazione seminale totale di 15-20 M/ml) [OMS 1999]. I partecipanti sono stati intervistati e hanno fornito campioni di sperma. L'intervista includeva domande relative a dati demografici, contesto socioeconomico, anamnesi medica, fattori legati allo stile di vita (consumo di alcol, tabagismo, assunzione di caffè, uso di telefoni cellulari e sauna) e attività fisica. I risultati dello studio suggeriscono che i fattori associati allo stile di vita possono influenzare la qualità del seme. È stata riscontrata un'associazione negativa tra l'aumento dell'indice di massa corporea (IMC) e il volume dello sperma (p≤0,03). L'attività nel tempo libero è stata associata positivamente alla concentrazione di spermatozoi (p≤0,04) e il consumo di caffè alla percentuale di cellule spermatiche mobili e alla percentuale di anomalie della testa e del collo dello spermatozoo (p≤0,01, p≤0,05 e p≤0,03, rispettivamente). Il consumo di vino rosso 1-3 volte a settimana è stato correlato

negativamente alle anomalie del collo dello spermatozoo (p≤0,01). Inoltre, l'utilizzo del telefono cellulare per più di 10 anni ha determinato una riduzione della percentuale di cellule spermatiche mobili (p≤0,02). Gli uomini che indossavano boxer presentavano una percentuale inferiore di anomalie del collo dello spermatozoo (p≤0,002) e di spermatozoi con danni al DNA (p≤0,02). Questi risultati possono avere importanti implicazioni per la qualità del seme e lo stile di vita.

Commento*: *esposizione auto-dichiarata. Diversi fattori di confondimento potrebbero influenzare i risultati.

6. Yildirim et al., 2015.

Turchia. Studio trasversale.

È stato analizzato lo sperma di pazienti uomini che si sono rivolti al reparto per l'infertilità e a cui è stato chiesto di compilare un questionario anonimo. Ai partecipanti sono state poste domande in merito alla frequenza di utilizzo di Internet wireless e del telefono cellulare per determinare la loro esposizione alle radiazioni elettromagnetiche a radiofrequenza. Un totale di 1 082 pazienti ha compilato il questionario, ma 51 di essi sono stati esclusi dallo studio a causa dell'azoospermia. Non è stata riscontrata alcuna differenza significativa tra la conta spermatica e la morfologia degli spermatozoi, esclusa la motilità degli spermatozoi, a causa del periodo di utilizzo del telefono cellulare (p = 0,074, p = 0,909 e p = 0,05, rispettivamente). La conta degli spermatozoi mobili totali e la conta degli spermatozoi mobili progressivi sono diminuite a causa dell'aumento dell'utilizzo di Internet (p = 0,032 e p = 0,033, rispettivamente). In linea con la conta degli spermatozoi mobili totali, anche la conta degli spermatozoi mobili progressivi è diminuita con l'utilizzo di Internet wireless rispetto all'utilizzo della connessione Internet cablata (p = 0,009 e p = 0,018, rispettivamente). Si è osservata una correlazione negativa tra la durata di utilizzo di Internet wireless e la conta spermatica totale (r = - 0,089, p = 0,039). È stato inoltre esaminato l'effetto negativo dell'uso di Internet wireless sulla motilità degli spermatozoi sulla base dei risultati preliminari disponibili.

Commento*: *esposizione auto-dichiarata. I fattori di confondimento non sono stati analizzati. Eventuali differenze tra i parametri seminali e l'utilizzo del telefono cellulare e di Internet wireless sono conclusioni tratte dagli autori.

7. Zilberlicht et al., 2015.

Israele. Studio trasversale.

L'infertilità maschile costituisce il 30-40 % di tutti i casi di infertilità. Vari studi hanno evidenziato un declino costante della qualità del seme dall'inizio del XX secolo. Un fattore che si ipotizza abbia contribuito a tale tendenza è la radiazione elettromagnetica a radiofrequenza emessa dai telefoni cellulari. Il presente studio esamina l'associazione tra le caratteristiche di utilizzo del telefono cellulare e la qualità del seme. I questionari per l'accesso ai dati demografici e alle caratteristiche di utilizzo del telefono cellulare sono stati compilati da 106 uomini sottoposti ad analisi del liquido seminale. I risultati sono stati analizzati conformemente ai criteri dell'OMS del 2010. L'abitudine di parlare per ≥1 ora al giorno e durante la ricarica del dispositivo è stata associata a tassi più elevati di anomalie nella concentrazione degli spermatozoi (60,9 % contro 35,7 %, P <0,04 e 66,7 % contro 35,6 %, P <0,02, rispettivamente). Tra gli uomini che hanno riferito di tenere il telefono a una distanza ≤50 cm dall'inguine, non è stato riscontrato un tasso significativamente più elevato di concentrazione anormale di spermatozoi (47,1 % contro 11,1 %). L'analisi multivariata ha rivelato che l'abitudine di parlare durante la ricarica del dispositivo e il fumo costituivano fattori di rischio per l'insorgenza di anomalie nella concentrazione degli spermatozoi (OR = 4,13 [IC 95 % 1,28-13,3], P <0,018 e OR = 3,04 [IC 95 % 1,14-8,13], P <0,027, rispettivamente). I risultati dello studio suggeriscono che alcuni aspetti dell'utilizzo del telefono cellulare possono avere effetti negativi sulla concentrazione di spermatozoi. È quindi necessaria un'indagine mediante studi su larga scala.

Commento*: *esposizione auto-dichiarata. È stata riscontrata qualche associazione.

8. Al-Bayyari, 2017.

Giordania. Studio osservazionale trasversale.

Lo studio si proponeva di analizzare l'effetto dell'utilizzo del telefono cellulare sulla qualità del seme e sulla fertilità maschile. È stato condotto uno studio osservazionale trasversale su 159 uomini in cura presso cliniche per l'infertilità nei governatorati del nord, del centro e del sud della Giordania. Tali soggetti, sottoposti a valutazione dell'infertilità, sono stati divisi in due gruppi in base al loro uso attivo del telefono cellulare: gruppo A: ≤1 ora/giorno e gruppo B: >1 ora/giorno. I pazienti non sono stati sottoposti ad alcun intervento e i campioni di sperma sono stati raccolti mediante masturbazione in un contenitore sterile dopo un periodo di astinenza di 5 giorni. Le principali misure di esito erano il volume dello sperma, il tempo di liquefazione, il pH, la viscosità, la conta, la motilità e la morfologia.

Sulla base del tempo di conversazione al telefono cellulare registrato i soggetti sono stati divisi in 2 gruppi; gruppo A ≤ 1 ora/giorno (n = 104); gruppo B > 1 ora/giorno (n = 52). I partecipanti che non facevano uso di telefono cellulare (n = 3) sono stati esclusi dall'analisi statistica relativa allo studio degli effetti associati al tempo trascorso a effettuare o ricevere chiamate. Non sono emerse differenze statisticamente significative (p > 0,05) tra i due gruppi per quanto riguarda i parametri di qualità del seme in base all'uso del telefono cellulare, ma sono state riscontrate differenze statistiche nelle frequenze di concentrazione degli spermatozoi, volume, viscosità, tempo di liquefazione e media di spermatozoi immobili e morfologia anormale. Inoltre, il tempo trascorso guardando la televisione e utilizzando telefoni wireless è stato associato in misura significativa (p ≤0,05) a una diminuzione delle percentuali medie di morfologia normale. La distanza dal ripetitore per telecomunicazioni è stata associata in misura significativa (p ≤0,05) a una diminuzione del volume degli spermatozoi. Al contempo, il tempo impiegato per l'invio o la ricezione dei messaggi è stato associato in misura significativa (p ≤ 0,05) a una diminuzione della conta spermatica e l'abitudine di portare il telefono cellulare nella tasca dei pantaloni è stata associata in misura significativa a un aumento della media di spermatozoi immobili. L'uso del telefono cellulare potrebbe avere un effetto negativo sui parametri di qualità del seme, il che rende necessario svolgere ulteriori studi.

Commento*: *esposizione auto-dichiarata. L'uso del telefono cellulare potrebbe avere un effetto negativo sui parametri di qualità del seme.

9. Shi et al., 2018.

Studio trasversale.

Sono stati considerati 328 soggetti sottoposti ad analisi del liquido seminale. Lo studio ha esaminato l'analisi del liquido seminale di routine, la vitalità degli spermatozoi, il test di reazione acrosomiale (AR) e l'indice di frammentazione del DNA spermatico (DFI). Sono state raccolte informazioni demografiche e sullo stile di vita, tra cui (1) IMC, (2) frequenza attuale di consumo di alcol e fumo, (3) abitudini del sonno, (4) assunzione giornaliera di liquidi, (5) assunzione settimanale di carne, (6) frequenza di attività fisica, (7) uso del telefono cellulare nei pantaloni, (8) età e (9) periodo di astinenza. Per analizzare la possibile associazione non lineare sono stati utilizzati modelli additivi generalizzati. I risultati hanno mostrato un'associazione significativa tra la conta spermatica totale (TSC) e l'età (P = 0,001), il periodo di astinenza (P = 0,001) e l'assunzione giornaliera di caffè (P = 0,044). Il volume dello sperma è stato associato in misura significativa all'età (P <0,001) e all'assunzione giornaliera di caffè (P <0,001). La concentrazione di spermatozoi è stata associata in misura significativa al periodo di astinenza (P = 0,011) e alla durata media del sonno (P = 0,010). La motilità degli spermatozoi è stata associata in misura significativa all'età (P = 0,002) e all'assunzione giornaliera di succhi (P = 0,001). La conta di spermatozoi mobili totali è stata associata in misura significativa all'età (P = 0,003) e al periodo di astinenza (P = 0,009). Il DFI è stato associato in misura significativa all'età (P = 0,002), all'abitudine al sonno irregolare (P = 0,008) e al periodo di astinenza (P = 0,032). La percentuale di spermatozoi con reazione acrosomiale è stata associata in misura significativa all'assunzione giornaliera di succhi (P = 0,013). In conclusione, DFI e TSC sono stati i parametri seminali più sensibili per quanto riguarda le caratteristiche demografiche e dello stile di vita, mentre l'età ha inciso maggiormente sui parametri seminali rispetto ad altre caratteristiche demografiche e dello stile di vita.

L'uso del cellulare nei pantaloni non è stato associato in misura significativa ad alcuna alterazione dei parametri seminali esaminati.

***Commento*: esposizione auto-dichiarata. Molti fattori di confondimento nell'età e nello stile di vita. Associazioni con l'alterazione dello sperma.**

10. Blay et al., 2020.

Ghana. Studio trasversale.

È noto che l'infertilità maschile contribuisce a circa la metà di tutti i casi di infertilità. In Ghana, la prevalenza dell'infertilità maschile è maggiore (15,8 %) rispetto a quella femminile (11,8 %). La qualità del seme è associata alla probabilità di gravidanza ed è nota per essere la causa dei problemi di fertilità maschile nel 90 % dei casi. L'esposizione a determinati fattori ambientali riduce la qualità del seme negli uomini. Lo studio ha esaminato gli effetti dei fattori ambientali e associati allo stile di vita sulla qualità del seme negli uomini del Ghana. Materiali e metodi: è stato condotto uno studio trasversale che coinvolgeva 80 maschi adulti apparentemente sani nella loro età riproduttiva. I partecipanti erano uomini che si sono rivolti al laboratorio (Unità di immunologia della clinica universitaria Korle-Bu) per prove relative all'analisi del liquido seminale e/o spermiocoltura e test di sensibilità. Ai partecipanti è stato chiesto di compilare un questionario che includeva fattori ambientali selezionati (incidenti o traumi, esposizione a sostanze chimiche, radiazioni e calore) e abitudini di vita (incluso consumo di alcol, tabagismo e se i partecipanti rimanevano seduti più o meno di quattro ore al giorno). I campioni di sperma sono stati quindi raccolti mediante masturbazione in contenitori sterili e analizzati conformemente agli orientamenti dell'OMS per l'analisi del liquido seminale entro 60 minuti dall'eiaculazione e dalla raccolta. Risultati: circa il 69 % dei partecipanti presentava un pH dello sperma all'interno dell'intervallo normale a fronte di un 15 % il cui pH era inferiore a 7,2. Si è osservato un numero significativamente elevato di cellule spermatiche immobili (valore p = 0,017) nei partecipanti che rimanevano seduti per più di quattro ore rispetto a quelli che rimanevano seduti per meno di quattro ore al giorno. La motilità e la vitalità degli spermatozoi attivi hanno mostrato un aumento significativo (valore p = 0,002 e 0,009, rispettivamente) nei partecipanti che tenevano i cellulari nelle tasche laterali. Il tabagismo ha prodotto una duplice diminuzione della conta spermatica dal momento che i fumatori presentavano una conta spermatica significativamente più bassa (12:28 ± 10:95 × 106/ml) rispetto ai non fumatori (23:85 ± 22:14 × 106/ml). Per quanto riguarda l'esposizione alle malattie sessualmente trasmissibili, non sono state registrate differenze significative tra i gruppi di studio in relazione alla qualità del seme. Conclusioni: la qualità del seme degli uomini ghanesi è associata alle abitudini di vita. Il fumo e l'abitudine di rimanere seduti per molte ore hanno influenzato rispettivamente la motilità e la conta degli spermatozoi. Conoscere i fattori che influenzano la qualità del seme in questa regione geografica può contribuire all'adozione di decisioni informate sulla gestione efficace dell'infertilità negli uomini del Ghana.

***Commento*: esposizione auto-dichiarata, incerta. Maggiore attività e vitalità associate al telefono cellulare nelle tasche laterali. Molti fattori di confondimento.**

Studi di coorte (Tabelle 14, a-c)

11. Zhang, 2016.

Cina. 2013-2015. Studio di coorte.

La scelta dei partecipanti da una clinica dell'infertilità e non dalla popolazione generale può aumentare la possibilità di una distorsione da selezione. Obiettivo dello studio era esaminare gli effetti dell'uso del telefono cellulare sui parametri seminali in una popolazione generale. Si è provveduto a esaminare e documentare le informazioni sull'uso del telefono cellulare di 794 giovani uomini inclusi nello studio di coorte sulla salute riproduttiva maschile degli studenti dell'Università di Chongqing (MARHCS) nel 2013, seguiti da 666 e 568 soggetti rispettivamente nel 2014 e 2015. Nelle analisi di regressione univariata, si è riscontrato che la durata giornaliera delle conversazioni al telefono cellulare era associata in misura

significativa a una riduzione dei parametri seminali, tra cui concentrazione di spermatozoi [coefficiente β = -6,32 % per durata giornaliera unitaria della conversazione al telefono cellulare (ore); intervallo di confidenza (IC) al 95 %, -11,94, -0,34] e conta spermatica totale (-8,23; IC 95 %, -14,38, -1,63) nel 2013; volume dello sperma (-8,37; IC 95 %, -15,93, -0,13) e conta spermatica totale (-16,59; IC 95 %, -29,91, -0,73) nel 2015. L'uso di Internet tramite reti cellulari è stato anche associato a una diminuzione della concentrazione di spermatozoi e della conta spermatica totale nel 2013 e a una diminuzione del volume dello sperma nel 2015. Sono state utilizzate analisi multivariate per correggere gli effetti di potenziali fattori di confondimento e sono state confermate associazioni negative significative tra l'uso di Internet e i parametri seminali. Associazioni negative coerenti ma non significative tra le conversazioni al telefono cellulare e i parametri seminali sono perdurate durante i tre anni di studio e l'associazione negativa è stata statisticamente significativa in un modello misto che ha considerato i dati di tutti e tre gli anni sulle conversazioni al telefono cellulare e la qualità del seme. I risultati hanno evidenziato che alcuni aspetti dell'uso del telefono cellulare possono influenzare negativamente la qualità del seme negli uomini, determinando una riduzione del volume dello sperma, della concentrazione di spermatozoi o della conta spermatica, compromettendo in tal modo la fertilità maschile.

Commento: esposizione auto-dichiarata. I fattori di confondimento non sono stati analizzati. Associazione con una compromissione della fertilità maschile.

12. Lewis et al., 2017.

Stati Uniti. 2004-2015. Studio di coorte longitudinale, nell'ambito dello studio EARTH.

Lo studio di coorte longitudinale ha preso in considerazione coppie che si sono rivolte al centro per la fertilità del Massachusetts General Hospital (MGH) per avere accesso a trattamenti per l'infertilità; la difficoltà di concepire può essere correlata a un fattore maschile, un fattore femminile o una combinazione di fattori sia maschili che femminili. La relazione tra i modelli d'uso del telefono cellulare e i marcatori della qualità del seme è stata analizzata in uno studio di coorte longitudinale su 153 uomini in cura presso la clinica universitaria per la fertilità di Boston, nel Massachusetts. Allo studio erano ammissibili uomini di età compresa tra 18 e 56 anni. Informazioni riguardanti la durata d'uso del telefono cellulare (nessun uso, <2 ore al giorno, 2-4 ore al giorno, >4 ore al giorno), l'utilizzo di cuffie o auricolari (mai, occasionalmente, a volte, la maggior parte del tempo, sempre) e il luogo in cui il telefono cellulare era tenuto (tasca dei pantaloni, cintura, borsa, altro) sono state accertate tramite questionario somministrato dal personale infermieristico. Campioni di sperma (n = 350) sono stati raccolti e analizzati in loco. Nell'ottica di tenere conto di più campioni di sperma per uomo, sono stati utilizzati modelli misti lineari con intercettazioni casuali per studiare l'associazione tra l'uso del telefono cellulare e i parametri seminali. Nel complesso, non sono emerse prove di una relazione tra l'uso del telefono cellulare e la qualità del seme.

Commento: esposizione auto-dichiarata. Nessuna prova di una relazione tra l'uso del telefono cellulare e la qualità del seme.

STUDI SULLO SVILUPPO

Studi caso-controllo (Tabelle 15 a-f)

13. Tan et al., 2014.

Singapore. Studio caso-controllo.

La minaccia di aborto spontaneo interessa il 20 % delle gravidanze. È stato condotto uno studio caso-controllo per valutare l'associazione tra fattori legati allo stile di vita materno e il rischio di minaccia di aborto spontaneo. In qualità di casi sono state prese in esame 154 donne che avevano avuto una minaccia di aborto spontaneo tra la quinta e la decima settimana di gestazione; il gruppo di controllo era costituito da 264 donne che non avevano avuto alcuna minaccia di aborto spontaneo visitate in una clinica prenatale

dalla quinta alla decima settimana di gravidanza. Le variabili legate allo stile di vita erano: fumo di sigaretta attuale e passato, esposizione attuale al fumo passivo di sigaretta, uso di computer e telefoni cellulari, stress percepito, uso pregresso di contraccettivi, regolarità mestruale passata e consumo di oli di pesce, caffeina e alcol. È stata eseguita una regressione logistica. Nell'analisi multivariata, è stata riscontrata un'associazione positiva tra la minaccia di aborto spontaneo e l'esposizione al fumo passivo (OR 2,93, IC 95 % 1,32-6,48), l'utilizzo del computer (>4 ore/giorno) (OR 6,03, IC 95 % 2,82-12,88), l'uso del telefono cellulare (>1 ora/giorno) (OR 2,94 IC 95 % 1,32-6,53) e il consumo di caffeina (OR 2,95 IC 95 % 1,57-5,57). Il consumo di olio di pesce è stato associato a una riduzione del rischio di minaccia di aborto spontaneo (OR 0,20, IC 95 % 0,09-0,42). L'uso prolungato di telefoni cellulari e computer e l'integrazione di olio di pesce costituiscono nuovi elementi potenzialmente correlati alla minaccia di aborto spontaneo che meritano di essere trattati in ulteriori studi.

Commento*: *esposizione auto-dichiarata. Lo stress non è stato preso in considerazione come variabile di confondimento. È stata osservata una correlazione tra l'uso del telefono cellulare e del computer e la minaccia di aborto spontaneo.

14. Mahmoudabadi et al., 2015.

Iran. Studio caso-controllo.

L'esposizione ai campi elettromagnetici dei telefoni cellulari è sempre più frequente, tuttavia il suo potenziale impatto sugli aborti spontanei non è stato oggetto di studi approfonditi. Metodologie: nell'ambito di uno studio caso-controllo sono state considerate 292 donne che hanno avuto un aborto spontaneo senza motivazione specifica a <14 settimane di gestazione e 308 donne in gravidanza a >14 settimane di gestazione. Per la raccolta dei dati sono stati compilati due moduli. Uno è stato utilizzato per raccogliere dati sulle caratteristiche socioeconomiche e ostetriche, sull'anamnesi medica e riproduttiva e sugli stili di vita. L'altro è stato invece utilizzato per raccogliere dati sull'uso dei telefoni cellulari durante la gravidanza. Per valutare gli effetti del telefono cellulare si è provveduto a misurare il tempo medio di chiamata al giorno, la posizione dei telefoni cellulari non in uso, l'uso di apparecchiature vivavoce, l'uso di telefoni per altre applicazioni, il tasso di assorbimento specifico (SAR) riportato dal produttore e la media del SAR effettivo (durata media del tempo di chiamata al giorno × SAR). Le analisi sono state effettuate con il software del pacchetto statistico nazionale (SPSS) v.16. L'associazione tra l'uso di telefoni cellulari e il rischio di aborti spontanei rispetto a potenziali fattori di confondimento è stata corroborata dalla prova che, nonostante gli aggiustamenti per molti fattori di rischio noti o sospetti nelle analisi di regressione logistica, la stima non ha subito alterazioni significative. Tutti i dati relativi ai telefoni cellulari erano diversi tra i due gruppi tranne per l'uso di dispositivi vivavoce (p <0,001). I risultati ottenuti suggeriscono che l'uso dei telefoni cellulari può essere correlato agli aborti spontanei precoci.

Commento*: *esposizione auto-dichiarata. L'uso dei telefoni cellulari può essere correlato agli aborti spontanei precoci.

Studi trasversali (tabelle 16, a, b)

15. Col-Araz, 2013.

Turchia. 2009. Studio trasversale.

Lo studio è stato condotto in Turchia presso l'Università di Gazintep nella clinica ambulatoriale della Facoltà di medicina, reparto pediatrico. Lo studio ha considerato 500 pazienti che si sono recate alla clinica da maggio a dicembre 2009. A tutte le partecipanti è stato somministrato un questionario relativo alla loro anamnesi ostetrica. Per l'analisi statistica è stato utilizzato il software SPSS 13. Nell'ambito dello studio, 90 (19 %) pazienti hanno avuto un parto pretermine e 64 (12,9 %) hanno riportato un basso tasso di peso alla nascita. Il peso alla nascita è stato correlato positivamente all'età materna e al peso materno di riferimento (r= 0,115, p= 0,010; r= 0,168, p= 0,000, rispettivamente). La nascita pretermine e il peso alla nascita inferiore a 2 500 g sono stati più comuni nelle madri con un'anamnesi di malattia durante la gravidanza (p=0,046 e

p=0,008, rispettivamente). L'abitudine delle madri di guardare la televisione e di utilizzare telefoni cellulari e computer non ha dimostrato alcuna relazione con il peso alla nascita. Le madri che hanno utilizzato telefoni cellulari o computer durante la gravidanza hanno avuto una maggiore incidenza di parti prima della 37ª settimana (p=0,018, p=0,034; rispettivamente). Analogamente, la durata della gravidanza era più breve nelle madri che hanno usato il telefono cellulare o il computer durante la gravidanza (p=0,005, p=0,048, rispettivamente). Telefoni cellulari e computer possono avere un effetto sulla nascita pretermine.

Commento: esposizione auto-dichiarata. Telefoni cellulari e computer possono avere un effetto sulla nascita pretermine.

16. Zarei S. et al., 2015.

Iran. 2014. Studio trasversale.

Lo scopo dello studio era esaminare il possibile impatto dell'esposizione materna a diverse sorgenti di campi elettromagnetici sul tasso e sulla gravità di problemi del linguaggio nella progenie. In questo studio sono state intervistate madri di 35 bambini sani di età compresa tra tre e cinque anni (gruppo di controllo) e madri di 77 bambini a cui sono stati diagnosticati problemi del linguaggio e che si sono rivolte a un centro di trattamento del linguaggio a Shiraz, in Iran. A queste madri sono state poste domande in merito all'eventuale esposizione a diverse sorgenti di campi elettromagnetici come telefoni cellulari, stazioni base mobili, Wi-Fi, telefoni cordless, laptop e linee elettriche. È stata rilevata un'associazione significativa tra la durata delle chiamate (P=0,002) o la storia d'uso del telefono cellulare (mesi di utilizzo) e i problemi di linguaggio della progenie (P=0,003). Tuttavia, altre esposizioni non hanno avuto alcun impatto sull'insorgenza di problemi del linguaggio. Stando alle informazioni disponibili, lo studio in questione è il primo a esaminare una possibile associazione tra esposizione materna ai campi elettromagnetici e problemi del linguaggio nella progenie. Sebbene una delle sue principali limitazioni sia la dimensione relativamente ridotta del campione, questo studio indica che l'esposizione materna a sorgenti comuni di campi elettromagnetici come i telefoni cellulari può influenzare l'insorgenza di problemi del linguaggio nella progenie.

Commento: dimensione ridotta del campione, limite nella valutazione dell'esposizione. Associazione tra uso materno del telefono cellulare e problemi di linguaggio nella progenie.

17. Abad et al., 2016.

Iran. Studio trasversale.

Indagine sulle associazioni tra esposizione a campi elettromagnetici e aborti spontanei tra le donne di Teheran. A questo studio longitudinale hanno partecipato 462 donne in gravidanza con età gestazionale <12 settimane provenienti dalle sette principali regioni della città di Teheran, in Iran, con condizione sociale e culturale simile. L'età media delle donne era di 28,22±4,53 anni. La frequenza di aborto spontaneo è stata di 56 casi. L'incidenza di aborto è stata del 12,3 %. Le donne sono state intervistate di persona ai fini della raccolta dati. Le informazioni riproduttive sono state raccolte utilizzando la cartella clinica registrata presso gli ospedali in cui i soggetti hanno partorito. Il dispositivo di misurazione Narda Safety Test Solutions ha misurato le onde elettromagnetiche con data di calibrazione valida alla porta di ingresso delle loro case. È emersa una probabilità significativa di aborto spontaneo nelle donne esposte a un livello rilevante di onde elettromagnetiche. Tuttavia, questa associazione non è stata confermata dal test di Wald. Lo studio potrebbe non fornire prove forti o coerenti del fatto che l'esposizione ai campi elettromagnetici sia associata all'aborto spontaneo o possa causarlo. Questo problema potrebbe essere dovuto alla dimensione ridotta del campione considerato nello studio.

Commento: esposizione auto-dichiarata. Campione ridotto. Associazione incerta tra aborto spontaneo e uso del cellulare.

18. Lu et al., 2017.

Giappone. 2012-2014. Studio trasversale da dati di coorte.

Lo scopo dello studio era determinare le associazioni tra l'uso eccessivo del telefono cellulare e il peso alla nascita e lo stato di salute del neonato. Un campione di 461 coppie composte da madre e figlio ha partecipato a un sondaggio riguardante le caratteristiche materne, le caratteristiche del neonato e informazioni sull'uso del telefono cellulare da parte della madre durante la gravidanza. I risultati hanno mostrato che in Giappone le donne in gravidanza tendono a usare eccessivamente i telefoni cellulari. Il peso medio alla nascita del neonato era inferiore nel gruppo di uso eccessivo rispetto al gruppo di uso ordinario e la frequenza del trasporto in emergenza neonatale era significativamente maggiore nel gruppo di uso eccessivo rispetto al gruppo di uso ordinario. L'uso eccessivo di telefoni cellulari durante la gravidanza può essere un fattore di rischio per un peso alla nascita inferiore e un tasso elevato di trasporto in emergenza neonatale.

Commento*: *esposizione auto-dichiarata. Dimensione del campione limitata. Valutazione dell'esposizione delle madri limitata. Inconcludente.

Studi di coorte (Tabelle 17, a-f)

19. Mjøen et al., 2006.

Norvegia. 1976-1995. Studio di coorte sull'esito avverso della gravidanza, esposizione professionale.

L'obiettivo era valutare le associazioni tra l'esposizione professionale paterna ai CRF e gli esiti avversi della gravidanza, compresi i difetti alla nascita, utilizzando dati basati sulla popolazione rilevati in Norvegia. I dati sugli esiti riproduttivi tratti dal registro medico norvegese delle nascite sono stati collegati ai dati sull'occupazione paterna ricavati dai censimenti della popolazione generale. Le professioni marittime, gli addetti alla riparazione e installazione di telefoni e i saldatori sono stati selezionati come tre gruppi separati. Un gruppo di esperti ha classificato le occupazioni in base all'esposizione. Sono stati valutati tre livelli di esposizione professionale, che riflettono la probabilità di esposizione a RRF; un gruppo è stato definito ''probabilmente non esposto" (376 837 nascite), un gruppo ''possibilmente esposto" (139 871 nascite), e un gruppo ''probabilmente esposto'' (24 885 nascite). Utilizzando la regressione logistica sono state analizzate 24 categorie di difetti alla nascita e altri esiti avversi. Nella progenie di padri con maggiori probabilità di essere stati esposti è stato osservato un aumento del rischio di parto pretermine (OR: 1,08, intervallo di confidenza (IC) al 95 %: 1,03, 1,15). In questo gruppo è stata inoltre osservata una riduzione del rischio di cheiloschisi (OR: 0,63, IC 95 %: 0,41, 0,97). Nel gruppo con esposizione media, è stato osservato un aumento del rischio in relazione a una categoria "altri difetti" (OR: 2,40, IC 95 %: 1,22, 4,70) e una riduzione del rischio per una categoria "altre sindromi" (OR: 0,75, IC 95 %: 0,56, 0,99) e difetti del tratto gastrointestinale superiore (OR: 0,61, IC 95 %: 0,40, 0,93). Lo studio è in parte rassicurante per i padri soggetti a esposizione professionale.

Commento*: *livello di esposizione incerto. Nessuna prova di una relazione tra esposizione professionale ai CRF ed esito avverso della gravidanza.

20. Divan et al., 2008; Divan et al., 2011.

Danimarca. Bambini nati tra il 1997 e il 1999, con successivo aggiornamento nel 2002. Studio di coorte.

È stata esaminata l'associazione tra esposizione prenatale e postnatale ai telefoni cellulari e problemi comportamentali nella prima infanzia. Le madri sono state incluse nella coorte di nascita nazionale danese all'inizio della gravidanza. Quando i relativi bambini hanno raggiunto i 7 anni di età, nel 2005 e nel 2006, alle madri è stato chiesto di compilare un questionario riguardante l'attuale stato di salute e comportamentale dei bambini, nonché l'esposizione passata all'uso del telefono cellulare. Le madri hanno valutato i problemi comportamentali dei figli utilizzando il questionario sui punti di forza e di debolezza.

Le madri di 13 159 bambini hanno compilato il questionario di follow-up descrivendo il loro uso dei telefoni cellulari durante la gravidanza e l'uso corrente del telefono cellulare da parte del bambino. Sono stati osservati odds ratio più elevati per problemi comportamentali in relazione ai bambini che hanno avuto una possibile esposizione prenatale o postnatale all'uso del telefono cellulare. Dopo l'aggiustamento per potenziali fattori di confondimento, l'odds ratio per un punteggio più alto dei problemi comportamentali complessivi era pari a 1,80 (intervallo di confidenza al 95 % 1,45-2,23) nei bambini con esposizione sia prenatale che postnatale ai telefoni cellulari. L'esposizione ai telefoni cellulari prima della nascita e, in misura minore, dopo la nascita, è stata associata a difficoltà comportamentali come problemi emotivi e di iperattività intorno all'età dell'ingresso a scuola.

Commento*: *esposizione auto-dichiarata e altri possibili fattori di confondimento. L'esposizione al telefono cellulare prima della nascita e, in misura minore, dopo la nascita, è stata associata a difficoltà comportamentali come problemi emotivi e di iperattività intorno all'età dell'ingresso a scuola.

Danimarca. Bambini nati tra il 1996 e il 2002. Studio di coorte.

Lo scopo del secondo studio era esaminare l'eventuale associazione tra l'uso prenatale di telefoni cellulari da parte delle madri in gravidanza e ritardi nelle tappe di sviluppo tra la progenie fino a 18 mesi di età. Metodi: il lavoro si basa sulla coorte di nascita nazionale danese (DNBC), che ha considerato madri in gravidanza dal 1996 al 2002, ed è stato avviato per raccogliere una serie di informazioni dettagliate sull'esposizione in utero e su vari esiti per la salute. Alla fine del 2008, oltre 41 000 bambini nati da parto singolo sono stati oggetto di follow-up mediante un questionario, somministrato al settimo anno di età, per la raccolta di dati sull'esposizione all'uso del telefono cellulare delle madri durante la gravidanza. Gli esiti in relazione alle tappe di sviluppo sono stati ottenuti da interviste telefoniche somministrate alle madri dopo 6 e 18 mesi dal parto. Risultati: mediante un modello di regressione logistica sono stati stimati gli odds ratio (OR) per i ritardi delle tappe di sviluppo, aggiustati per potenziali fattori di confondimento. Meno del 5 % dei bambini di età compresa tra 6 e 18 mesi presentava ritardi dello sviluppo cognitivo/del linguaggio o motorio. A 6 mesi, l'OR aggiustato era pari a 0,8 [intervallo di confidenza al 95 % (IC 95 %) 0,7-1,0] per il ritardo cognitivo/del linguaggio e a 0,9 (IC 95 % 0,8-1,1) per il ritardo dello sviluppo motorio. A 18 mesi, l'OR aggiustato era pari a 1,1 (IC 95 % 0,9-1,3) e 0,9 (IC 95 % 0,8-1,0) rispettivamente per il ritardo cognitivo/del linguaggio e dello sviluppo motorio. Conclusioni: non è stata osservata alcuna prova di un'associazione tra uso prenatale del telefono cellulare e ritardi dello sviluppo cognitivo/del linguaggio o motorio tra i bambini di età compresa tra 6 e 18 mesi. Anche considerando le associazioni dose-risposta per l'uso del telefono cellulare, le associazioni risultavano assenti.

Commento*: *esposizione auto-dichiarata. Nessuna prova di un'associazione tra uso prenatale del telefono cellulare e ritardi dello sviluppo cognitivo/del linguaggio o motorio.

21. Guxens et al., 2013.

Paesi Bassi. 2003-2004 selezione dei partecipanti; 2008-2009 valutazione dei problemi comportamentali; 2010-2011 valutazione retrospettiva dell'esposizione.

Lo studio è stato integrato in uno studio prospettico di coorte di nascita basato sulla popolazione. Insieme ai telefoni cellulari, i telefoni cordless rappresentano la principale sorgente di esposizione di campi elettromagnetici a radiofrequenza per la testa. Pertanto, è stata valutata l'associazione tra l'uso del telefono cellulare e del telefono cordless da parte delle madri durante la gravidanza e i problemi comportamentali del bambino segnalati da insegnanti e madri all'età di 5 anni. Lo studio è stato integrato nello studio sui bambini nati ad Amsterdam e il loro sviluppo, uno studio di coorte di nascita basato sulla popolazione condotto ad Amsterdam, Paesi Bassi (2003-2004). Insegnanti e madri hanno segnalato problemi comportamentali dei bambini al quinto anno di età utilizzando il questionario sui punti di forza e di debolezza. Quando i bambini hanno compiuto sette anni, alle madri è stato chiesto di fornire informazioni riguardo all'uso del telefono cellulare e del telefono cordless durante la gravidanza. In totale sono stati

considerati 2 618 bambini. Rispetto ai non utenti, i bambini esposti all'uso del telefono cellulare prima della nascita hanno mostrato una maggiore associazione, benché non significativa, a problemi comportamentali complessivi segnalati dagli insegnanti, sebbene senza una relazione dose-risposta con il numero di chiamate (OR=2,12 (IC 95 % da 0,95 a 4,74) per <1 chiamata/giorno, OR=1,58 (IC 95 % da 0,69 a 3,60) per 1-4 chiamate/giorno e OR=2,04 (IC 95 % da 0,86 a 4,80) per ≥5 chiamate/giorno). Gli OR per problemi comportamentali complessivi segnalati dagli insegnanti nelle categorie di utilizzo del telefono cordless erano inferiori a 1 o vicini all'unità. Le associazioni tra l'uso del telefono cellulare e del telefono cordless da parte delle madri e i problemi comportamentali complessivi segnalati dalle madri stesse sono rimaste non significative. Associazioni non significative sono state riscontrate anche per le sottocategorie di problemi comportamentali specifici. I risultati non suggeriscono che l'uso del telefono cellulare o del telefono cordless da parte della madre durante la gravidanza aumenti le probabilità di problemi comportamentali nei figli.

Commento: esposizione auto-dichiarata e altri possibili fattori di confondimento. L'uso del telefono cellulare durante la gravidanza determina un aumento di problemi comportamentali specifici, ma non in misura significativa.

22. Choi et al., 2017.

Corea del Sud. 2006-2016. Studio prospettico di coorte multicentrico (studio sulla salute ambientale dei bambini e delle madri in Corea (MOCEH)).

Gli studi che esaminano l'esposizione prenatale all'uso del telefono cellulare e il suo effetto sullo sviluppo neurologico del bambino mostrano risultati diversi, a seconda delle fasi di sviluppo del bambino. Per esaminare lo sviluppo neurologico nei bambini fino a 36 mesi di età a seguito dell'uso prenatale del telefono cellulare e dell'esposizione a radiazioni a radiofrequenza (CRF), in relazione all'esposizione prenatale al piombo, sono state prese in esame 1 198 coppie madre-figlio incluse in uno studio prospettico di coorte (studio sulla salute ambientale dei bambini e delle madri in Corea). Alle donne in gravidanza a ≤20 settimane di gestazione sono stati forniti questionari per valutare la frequenza e la durata delle chiamate al telefono cellulare. Un esposimetro personale (PEM) è stato utilizzato per misurare l'esposizione ai CRF per 24 ore in 210 donne in gravidanza. Durante la gravidanza è stato misurato il livello di piombo nel sangue materno (PbB). Lo sviluppo neurologico del bambino è stato valutato utilizzando la versione coreana delle scale Bayley dello sviluppo infantile, riviste a 6, 12, 24 e 36 mesi di età. Un'analisi di regressione logistica è stata applicata a gruppi classificati mediante analisi di traiettoria che mostra modelli di sviluppo neurologico nel tempo. L'indice di sviluppo psicomotorio (PDI) e l'indice di sviluppo mentale (MDI) a 6, 12, 24 e 36 mesi di età non sono stati associati in misura significativa all'uso del telefono cellulare da parte della madre durante la gravidanza. Tuttavia, tra i bambini esposti a PbB materna elevata in utero, è stato riscontrato un rischio significativamente maggiore di presentare un PDI basso fino a 36 mesi di età, in relazione a un maggiore tempo medio di chiamata (p per trend=0,008). È stato anche rilevato un rischio di presentare un MDI inferiore fino a 36 mesi di età, in relazione a un aumento del tempo medio o della frequenza media di chiamata durante la gravidanza (p per trend=0,05 e 0,007 per tempo e frequenza, rispettivamente). Non è emersa alcuna associazione significativa tra lo sviluppo neurologico del bambino e l'esposizione prenatale a CRF misurata mediante PEM in tutti i soggetti o in gruppi stratificati per PbB materna durante la gravidanza. Non è stata rilevata alcuna associazione tra l'esposizione prenatale a CRF e lo sviluppo neurologico del bambino durante i primi tre anni di vita; tuttavia, i dati suggeriscono un potenziale effetto combinato di esposizione prenatale al piombo e uso del telefono cellulare.

Commento: il livello di piombo nel sangue materno come principale fattore di confondimento. I dati suggeriscono un potenziale effetto combinato.

23. Papadopoulou et al., 2017.

Norvegia. 1999-2008. Studio di coorte di gravidanza prospettico basato sulla popolazione, studio MoBa, Istituto norvegese di sanità pubblica.

È stata studiata l'associazione tra l'uso del telefono cellulare da parte della madre in gravidanza e le capacità di linguaggio, comunicazione e motorie del bambino a tre e cinque anni. Questo studio prospettico comprende 45 389 coppie madre-figlio, partecipanti allo studio MoBa, selezionate a metà gravidanza dal 1999 al 2008. La frequenza dell'uso del telefono cellulare da parte della madre all'inizio della gravidanza e le capacità di linguaggio, comunicazione e motorie del bambino a tre e cinque anni sono state valutate mediante questionari. Per stimare le associazioni è stata utilizzata la regressione logistica. Risultati: il 9,8 % delle donne non ha segnalato alcun uso del telefono cellulare all'inizio della gravidanza, mentre il 39 %, il 46,9 % e il 4,3 % delle donne sono state classificate come utenti di telefoni cellulari bassi, medi e alti. I figli di madri utenti di telefoni cellulari presentavano un rischio aggiustato minore del 17 % (OR = 0,83, IC 95 %: 0,77, 0,89) di esprimersi con una bassa complessità sintattica a 3 anni, rispetto ai figli di non utenti. Il rischio era inferiore del 13 %, 22 % e 29 % in relazione all'uso basso, medio e alto del telefono cellulare da parte della madre. Inoltre, i figli di utenti di telefoni cellulari presentavano un rischio inferiore di conseguire un punteggio basso in relazione alle capacità motorie a tre anni rispetto ai figli di non utenti, ma tale associazione non è stata riscontrata a cinque anni. Non è stata rilevata alcuna associazione tra uso del telefono cellulare da parte della madre e scarse capacità comunicative. È stato altresì riportato un rischio ridotto di scarse capacità linguistiche e motorie a tre anni in relazione all'uso prenatale del telefono cellulare, che potrebbe essere spiegato da una maggiore interazione madre-figlio tra gli utenti di telefoni cellulari. Non è stata segnalata alcuna prova di effetti negativi sullo sviluppo neurologico in relazione all'uso prenatale del telefono cellulare.

Commento: esposizione auto-dichiarata. Non è stata segnalata alcuna prova di effetti negativi sullo sviluppo neurologico legata all'uso prenatale del telefono cellulare.

24. Sudan et al., 2018.

Danimarca DNBC, Spagna INMA e Corea MOCEH.

Oggetto di studio è la relazione tra l'uso del telefono cellulare da parte della madre durante la gravidanza e le prestazioni cognitive dei bambini all'età di cinque anni. Questo studio ha incluso i dati di tre coorti di nascita: la coorte di nascita nazionale danese (DNBC) (n=1 209), il progetto spagnolo per l'ambiente e l'infanzia (INMA) (n=1 383) e lo studio sulla salute ambientale dei bambini e delle madri in Corea (MOCEH) (n=497). Tutte le coorti hanno raccolto informazioni sull'uso del telefono cellulare da parte della madre durante la gravidanza e sulle prestazioni cognitive dei bambini all'età di cinque anni. È stata eseguita una regressione lineare per calcolare le differenze medie (DM) e gli intervalli di confidenza (IC) al 95 % nei punteggi cognitivi generali, verbali e non verbali dei bambini confrontando la frequenza dell'uso prenatale del telefono cellulare da parte della madre con aggiustamenti per numerosi potenziali fattori di confondimento. I modelli sono stati calcolati separatamente per ciascuna coorte e utilizzando dati aggregati nella meta-analisi. Non sono state rilevate associazioni tra la frequenza dell'uso prenatale del telefono cellulare e i punteggi cognitivi dei bambini. I punteggi tendevano a essere inferiori nella categoria di frequenza d'uso più elevata; le DM (IC 95 %) nei punteggi cognitivi generali ammontavano a 0,78 (-0,76, 2,33) per valori pari a zero, a 0,11 (-0,81, 1,03) per valori medi e a -0,41 (-1,54, 0,73) per valori alti rispetto a una frequenza d'uso bassa. Questo modello è stato osservato in tutte le dimensioni cognitive, ma i risultati sono stati complessivamente imprecisi. Si sono osservati modelli di punteggi cognitivi medi più bassi tra i bambini in relazione all'uso prenatale del telefono cellulare con una frequenza elevata da parte della madre. La natura causale e il meccanismo di questa relazione rimangono sconosciuti.

Commento: esposizione auto-dichiarata. Si sono osservati modelli di punteggi cognitivi medi più bassi tra i bambini in relazione a un'elevata frequenza dell'uso prenatale del telefono cellulare da parte della madre.

25. Tsarna et al., 2019.

Danimarca, Paesi Bassi, Spagna, Corea del Sud. 1996-2011. Quattro studi di coorte di nascita basati sulla popolazione partecipanti al progetto GERoNiMO, ovvero la coorte di nascita nazionale danese (DNBC), lo studio sui bambini nati ad Amsterdam e il loro sviluppo (ABCD), il progetto spagnolo per

l'ambiente e l'infanzia (INMA) e lo studio sulla salute ambientale dei bambini e delle madri in Corea (MOCEH).

I risultati degli studi che valutano i potenziali effetti dell'esposizione prenatale ai campi elettromagnetici a radiofrequenza dei telefoni cellulari sugli esiti della nascita sono stati incoerenti. Utilizzando dati su 55 507 donne in gravidanza e i rispettivi figli provenienti da Danimarca (1996-2002), Paesi Bassi (2003-2004), Spagna (2003-2008) e Corea del Sud (2006-2011) si è valutato se l'uso del telefono cellulare da parte della madre fosse associato alla durata della gravidanza e alla crescita fetale. Sulla base del numero auto-dichiarato di chiamate telefoniche al giorno, l'esposizione è stata raggruppata come assente, bassa (referente), intermedia o alta. Sono stati esaminati i seguenti elementi: durata della gravidanza (età gestazionale alla nascita, parto pretermine/post-termine), crescita fetale (rapporto di peso alla nascita, dimensione piccola/grande per l'età gestazionale), variabili del peso alla nascita (peso alla nascita, peso alla nascita basso/alto) e stime specifiche per coorte oggetto di meta-analisi. Il gruppo con esposizione intermedia presentava un rischio maggiore di parto a un'età gestazionale inferiore (rapporto di rischio = 1,04, intervallo di confidenza al 95 %: 1,01, 1,07) e sono state riscontrate relazioni di risposta all'esposizione per durata della gravidanza più breve (P <0,001) e parto pretermine (P = 0,003). Non è stata osservata alcuna associazione con la crescita fetale o il peso alla nascita. L'uso del telefono cellulare da parte della madre durante la gravidanza può essere associato a una durata più breve della gravidanza e a un aumento del rischio di parto pretermine, ma questi risultati devono essere interpretati con cautela, poiché possono riflettere lo stress durante la gravidanza o altri fattori di confondimento residui piuttosto che un effetto diretto dell'esposizione al telefono cellulare.

Commenti: lo stress è un fattore di confondimento. Associazione incerta.

26. Boileau et al, 2020.

Francia. 2014-2017. Studio di coorte osservazionale prospettico, longitudinale e multicentrico

Lo scopo di questo studio era valutare l'associazione tra l'uso del telefono cellulare da parte delle donne in gravidanza e lo sviluppo fetale durante la gravidanza nella popolazione generale. I dati provengono dalla coorte NéHaVi (follow-up prospettico, dallo sviluppo intrauterino all'età di 18 anni, dei bambini nati nell'Haute-Vienne), una coorte osservazionale prospettica, longitudinale e multicentrica (tre unità di maternità nell'Haute-Vienne) incentrata sui bambini nati tra aprile 2014 e aprile 2017. L'obiettivo principale era studiare l'associazione tra l'uso del telefono cellulare e la crescita fetale. Sono stati generati modelli univariati e multivariati aggiustati per le variabili relative alla categoria socio-professionale della madre e altre variabili che potrebbero influenzare la crescita fetale. Per l'analisi sono state considerate 1 378 cartelle cliniche dalle quali emerge che 1 368 madri (99,3 %) hanno utilizzato il cellulare durante la gravidanza. Il tempo medio trascorso al telefono era di 29,8 minuti (intervallo: 0,0-240,0 minuti) al giorno. In seguito all'aggiustamento è emerso che i neonati le cui madri avevano utilizzato i telefoni cellulari per più di 30 minuti al giorno avevano una probabilità significativamente maggiore di conseguire un punteggio AUDIPOG ≤10° percentile rispetto a quelli le cui madri avevano utilizzato i telefoni cellulari per meno di cinque minuti al giorno durante la gravidanza (AOR = 1,54 [1,03; 2,31], p = 0,0374). Per le donne che avevano usato i telefoni cellulari da cinque a 15 minuti e da 15 a 30 minuti, non è stata rilevata un'associazione significativa con un punteggio AUDIPOG ≤10°, rispettivamente AOR = 0,98 [0,58; 1,65] e AOR = 1,68 [0,99; 2,82]. L'uso di un telefono cellulare per chiamate di durata superiore a 30 minuti al giorno durante la gravidanza può avere un impatto negativo sulla crescita fetale. Sarebbe opportuno svolgere uno studio prospettico per valutare ulteriormente questo potenziale collegamento.

Commento: restrizione di crescita fetale osservata nei casi in cui la madre utilizzava il cellulare per più di 30 minuti al giorno.

Tabella 12 - Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo nell'uomo: fertilità maschile, studi epidemiologici caso-controllo (450-6 000 MHz) (a)

Informazioni sullo studio	Popolazione	Tipo di esposizione e metodo di valutazione	Categoria o livello di esposizione	Misure ed esiti sulla salute	Stima del rischio (IC 95 %)					Altra co-esposizione/aggiustamento	Commenti
1. Al-Quzwini et al., 2016. Iraq, 2014-2015. Studio caso-controllo.	100 coppie subfertili selezionate casualmente in cura presso la clinica per l'infertilità del Babylon Teaching Hospital, reparto di maternità e pediatria, nella città di Al-Hilla, Iraq; 100 coppie fertili selezionate su base volontaria dal personale o parenti nello stesso ospedale, in qualità di gruppo di controllo.	L'esposizione ambientale alle radiazioni elettromagnetiche da ripetitori per telefonia mobile e lo stato professionale sono stati valutati mediante un questionario standard.	Abitazione in prossimità di stazioni base di telefonia mobile (<50 m) e con intensità di potenza di 71,226 mW/m2, durata dell'esposizione alle radiazioni elettromagnetiche. Esposizione professionale a rischi sul lavoro (es. "autisti" seduti a lungo, "operai" pittori e muratori, "militari").	Analisi del liquido seminale dei maschi subfertili. Odds ratio e IC 95 % e test del chi-quadrato per le differenze.	**Oligozoospermia tra i maschi subfertili, OR (IC 95 %)**	**Astenospermia tra i maschi subfertili, OR (IC 95 %)**	**Teratozoospermia tra i maschi subfertili, OR (IC 95 %)**			Tabagismo	Inadeguato L'analisi del liquido seminale è stata eseguita per i maschi subfertili, poiché i maschi fertili (gruppo di controllo) si sono rifiutati di fornire campioni di sperma.
			Tipo di rischio								
			Professionale		**1,8 (0,57-5,53)**	1,07 (0,87-1,32)	**5,23 (0,52-52,20)**				
			Ambientale		1,03 (0,84-1,19)	1,19 (0,43-3,31)	**2,6 (0,34-19,07)**				

Tabella 13 - Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo nell'uomo: fertilità maschile, studi epidemiologici trasversali (450-6 000 MHz) (esposizione professionale) (a)

Informazioni sullo studio	Popolazione	Tipo di esposizione e metodo di valutazione	Categoria o livello di esposizione	Misure ed esiti sulla salute	Stima del rischio (IC 95 %)						Altra co-esposizione/aggiustamento	Commenti
					Infertilità totale - <10 m da antenne ad alta frequenza, OR (IC 95 %)	**Test per trend lineare (chi-quadrato di Mantel-Haenszel)**	**Infertilità totale - <3 m da apparecchiature di comunicazione, OR (IC 95 %)**	**Test per trend lineare (chi-quadrato di Mantel-Haenszel)**	**Infertilità totale - <5 m da radar, OR (IC 95 %)**	**Test per trend lineare (chi-quadrato di Mantel-Haenszel)**		
2. Baste et al., 2008. Norvegia. 2002-2004. Studio trasversale	9 925 militari uomini arruolati attualmente o in passato nella marina reale norvegese, individuati dall'elenco degli impieghi militari (M); età media 49 anni.	Antenne ad alta frequenza, apparecchiature di comunicazione, radar. Esposizione professionale autovalutata e categorie di età valutate tramite questionario postale.	Esposizione a campi elettromagnetici a radiofrequenza: lavoro a una distanza inferiore a 10 m da antenne ad alta frequenza, lavoro a una distanza inferiore a 3 m da apparecchiature di comunicazione e lavoro a una distanza inferiore a 5 m da radar.	Infertilità. Odds ratio e IC 95 % ottenuti da modelli di regressione logistica aggiustati; test di Mantel-Haenszel per trend lineare.							Infertilità. Odds ratio e IC 95 % ottenuti da modelli di regressione logistica aggiustati; test di Mantel-Haenszel per trend lineare.	**Adeguato/ positivo**
			Età <29									
			Non esposto									
			Bassa		1,00 (rif.)	0,013	1,00 (rif.)	0,077	1,00 (rif.)	0,001	Livello di esposizione auto-dichiarato	
			Parziale		1,10 (0,30-4,07)		1,86 (0,54-6,40)		0,87 (0,25-2,99)			
			Elevata		0,71 (0,15-3,34)		3,56 (1,05-12,08)		2,13 (0,64-7,06)			
			Molto elevata		3,84 (1,09-13,52)		3,50 (0,83-14,78)		1,11 (0,20-6,00)			
			Età 30-39		2,70 (0,76-9,53)		2,49 (0,60-10,42)		5,09 (1,59-16,30)			
			Non esposto									
			Bassa		1,00 (rif.)	0,011	1,00 (rif.)	0,007	1,00 (rif.)	0,005		
			Parziale		1,24 (0,83-1,87)		1,53 (1,04-2,26)		1,46 (0,99-2,15)			
			Elevata		1,36 (0,90-2,04)		1,88 (1,25-2,82)		1,32 (0,87-2,02)			
			Molto elevata		1,51 (0,97-2,37)		1,76 (1,11-2,80)		1,79 (1,14-2,82)			
			Età 40-49		1,72 (1,08-2,74)		1,80 (1,10-2,96)		1,91 (1,19-3,07)			
			Non esposto									
			Bassa		1,00 (rif.)	<0,001	1,00 (rif.)	<0,001	1,00 (rif.)	0,002		
			Parziale		1,46 (1,03-2,07)		1,04 (0,75-1,45)		1,22 (0,87-1,71)			
			Elevata		1,43 (0,99-2,07)		1,28 (0,91-1,81)		1,24 (0,87-1,79)			
			Molto elevata		1,82 (1,21-2,75)		1,37 (0,91-2,08)		1,59 (1,05-2,41)			
			Età >50		1,90 (1,20-3,01)		1,86 (1,18-2,94)		1,50 (0,95-2,35)			
			Non esposto									
			Bassa		1,00 (rif.)	<0,001	1,00 (rif.)	<0,001	1,00 (rif.)	0,001		
			Parziale		1,28 (0,96-1,69)		1,02 (0,78-1,34)		1,11 (0,84-1,46)			

			Elevata		1,59 (1,20-2,11)		1,31 (0,99-1,73)		1,58 (1,20-2,09)			
			Molto elevata		2,02 (1,45-2,81)		1,71 (1,23-2,37)		1,39 (0,98-1,97)			

Tabella 13 - Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo nell'uomo: fertilità maschile, studi epidemiologici trasversali (450-6 000 MHz) (esposizione professionale) (continuazione b)

Informazioni sullo studio	Popolazione	Tipo di esposizione e metodo di valutazione	Categoria o livello di esposizione	Misure ed esiti sulla salute	Stima del rischio (IC 95 %)					Altra co-esposizione/aggiustamento	Commenti
					Infertilità - % (valore p da test del chi-quadrato)	**Figli biologici - % (valore p da test del chi-quadrato)**	**Figli con anomalie o errori cromosomici - % (valore p da test esatto di Fisher o del chi-quadrato)**	**Parti pretermine - % (valore p da test esatto di Fisher o del chi-quadrato)**	**Parti di feti morti e morti infantili entro 1 anno - % (valore p da test esatto di Fisher)**		
3. Møllerløkken et al., 2008. Norvegia. 2002. Studio trasversale.	2 265 (M) dipendenti attualmente in servizio in marina, sia militari che civili. Età media di 36 anni, intervallo 20-62.	Esposizione professionale da apparecchiature di comunicazione militari. Informazioni sull'anamnesi professionale ottenute da questionario postale. Un gruppo di esperti ha determinato le categorie di lavoro in relazione all'esposizione ai campi elettromagnetici.	Lavoratori nelle categorie "radar/sonar", "tele/comunicazioni", "elettronica" e "altri lavori" (non esposti).	Infertilità, figli biologici, anomalie, errori cromosomici, parti pretermine e di feti morti o morti infantili. Incidenza dell'esito per gruppo di esposizione (%); test esatto di Fisher o test del chi-quadrato per valutare la rilevanza delle differenze tra i gruppi.						Età, abitudine al fumo, educazione militare ed esercizio fisico sul lavoro.	Adeguato /positivo
			Altri lavori (gruppo non esposto)		8,6	62,0	3,5	7,9	2,3		
			Addetti alle tele/comunicazioni (apparecchiature di comunicazione, radio)		**14,8 (0,01)**	63,5 (0,70)	6,0 (0,18)	10,8 (0,18)	3,6 (0,22)		
			Elettronica (elettronica per armi e sistemi di comunicazione)		12,1 (0,15)	58,6 (0,40)	1,8 (0,19)	9,5 (0,44)	1,8 (0,47)		
			Operatori radar/sonar (radar)		**17,5 (<0,01)**	70,4 (0,10)	7,1 (0,11)	9,1 (0,37)	2,0 (0,61)		

Tabella 13 - Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo nell'uomo: fertilità maschile, studi epidemiologici trasversali (450-6 000 MHz) (continuazione c)

Informazioni sullo studio	Popolazione	Tipo di esposizione e metodo di valutazione	Categoria o livello di esposizione	Misure ed esiti sulla salute	Stima del rischio (IC 95 %)					Altra co-esposizione/aggiustamento	Commenti
4. Fejez et al. 2005. Ungheria. Studio trasversale.	611 uomini caucasici consecutivi in età riproduttiva selezionati dalla clinica per problemi di infertilità.	Auto-dichiarato	Durata del possesso (in mesi), durata della modalità standby a meno di 50 cm dal paziente (in ore) e durata della trasmissione giornaliera (in minuti).	Qualità del seme. Sono stati applicati il test t parametrico e i test di correlazione di Pearson.	**Volume (ml), correlazione, valore p**	**Concentrazione di spermatozoi (mln/ml)**	**Motilità totale (%)**	**Conta spermatica totale (min/ eiaculazione)**	**Conta di spermatozoi mobili totali (min/ eiaculazione)**	Esposizione professionale ad alcuni pesticidi chimici, petrolio, solventi, piombo e nitrosammine, consumo di tabacco.	Inadeguato
			Durata del possesso (mesi)		-0,02, 0,64	-0,01, 0,91	-0,08, 0,14	-0,01, 0,81	-0,03, 0,53.	Molti fattori di confondimento non analizzati	
			Durata in standby giornaliera (ore)		0,05, 0,42	-0,01, 0,39	-0,03, 0,64	-0,05, 0,41	-0,07, 0,22		
			Durata di trasmissione giornaliera (min)		-0,01, 0,84	0,04, 0,84	-0,07, 0,16	0,03, 0,58	0,00, 0,54		
5. Jurewicz et al. 2014, e Radwan et al. 2016. Polonia. Studio trasversale.	344 uomini, età <45 anni, in cura presso cliniche per l'infertilità a Lodz, Polonia, nel periodo 2008-2011 a fini diagnostici.	Fattori legati allo stile di vita modificabili, tra cui l'uso del telefono cellulare, valutati mediante questionario autosomministrato.	Durata dell'esposizione da uso di telefoni cellulari valutata in anni.	Qualità del seme (valori di riferimento dell'OMS 1999) e frammentazione del DNA. Sono state utilizzate regressioni lineari multiple per valutare l'associazione.	**Coeff. per uso del telefono cellulare, 0-5 anni (valore p)**	**Coeff. per uso del telefono cellulare, 6-10 anni (valore p)**	**Coeff. per uso del telefono cellulare, 11-25 anni (valore p)**			L'uso del telefono cellulare per più di 10 anni ha determinato una riduzione della percentuale di cellule spermatiche mobili	Adeguato/ positivo
				Volume	1,16 (rif.)	-0,06 (0,32)	-0,01 (0,84)				
				Concentrazione	3,03 (rif.)	0,29 (0,22)	0,42 (0,13)				
				Motilità	60,77 (rif.)	-4,13 (0,30)	**-11,27 (0,01)**				
				Sperma atipico	45,73 (rif.)	4,44 (0,42)	**19,00 (0,01)**				
				Anomalie della testa dello spermatozoo	32,42 (rif.)	2,28 (0,69)	**17,58 (0,01)**				
				Anomalie del collo dello spermatozoo	12,04 (rif.)	-0,25 (0,86)	0,12 (0,94)				
				Anomalie della coda dello spermatozoo	2,02 (rif.)	-0,01 (0,96)	-0,02 (0,93)				
				Indice di frammentazione del DNA	2,52 (rif.)	0,01 (0,97)	0,20 (0,22)				

Tabella 13 - Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo nell'uomo: fertilità maschile, studi epidemiologici trasversali (450-6 000 MHz) (continuazione d)

Informazioni sullo studio	Popolazione	Tipo di esposizione e metodo di valutazione	Categoria o livello di esposizione	Misure ed esiti sulla salute	Stima del rischio					Altra co-esposizione/ aggiustamento	Commenti
6. Yildirim et al., 2015. Turchia, 2013-2014. Studio trasversale.	1 031 uomini sani selezionati dal reparto di andrologia del dipartimento di urologia (Università Turgut Ozal)	Uso del telefono cellulare (850-1 800 MHz) e di Internet wireless (2 400 MHz) valutato mediante questionario anonimo.	Durata d'uso giornaliero del telefono cellulare, abitudini di trasporto del telefono cellulare, durata d'uso di Internet wireless e tipo di utilizzo di Internet.	Parametri seminali. Correlazione di Pearson. Coefficienti, test t di Student (2 code) e analisi della varianza unidirezionale (ANOVA).	**Volume**	**Conta spermatica totale (min)**	**Conta di spermatozoi mobili totali (min)**	**Conta di spermatozoi mobili progressivi (min)**	**Morfologia**	-	Inadeguato
		Auto-dichiarato	*Durata d'uso del telefono cellulare (ore)*	Analisi unidirezionale della varianza, valore p	0,194	0,074	**0,05**	0,083	0,909	Fattori di confondimento non analizzati	
			< 0,5		2,9 ± 1,41	42,3± 16,3	61,1± 60,6	47,5± 50,8	2,8 ± 1,9		
			0,5-2		2,9 ± 1,19	39,2± 16,3	54,6± 50,6	42,5± 42,1	2,57± 1,76		
			>2		3,01± 1,45	37,8± 16,1	53,8± 59	41,6± 51,2	2,74± 1,72		
			Abitudini di trasporto del telefono cellulare	Analisi unidirezionale della varianza, valore p	0,973	0,256	0,168	0,538	**0,034**		
			Tasca dei pantaloni		2,9 ± 1,37	39,1± 31,1	56,5± 60,1	43,8± 51	2,72± 1,81		
			Borsa		3,08± 1,4	45± 31,6	63± 48,6	49,6± 41,4	3,18± 2,47		
			Tasca della giacca		3,02± 1,38	40,3± 27	53,6± 49,1	41,9± 41,1	2,43± 1,38		
			Durata d'uso di Internet wireless (ore)	Analisi unidirezionale della varianza, valore p	0,43	0,093	**0,032**	**0,033**	0,305		
			< 0,5		2,99± 1,4	43± 33	61,7± 60,2	48,2± 53,7	2,73± 1,84		
			0,5-2		2,81± 1,32	41,8± 28,2	56,2± 57,5	43± 42,1	2,65± 1,75		
			>2		2,99± 1,36	37,4± 29,4	53,8± 57,5	41,8± 49,6	2,73± 1,85		
			Utilizzo di Internet	Test t di Student, valore p	0,064	0,054	**0,009**	**0,018**	0,182		
			Cavo		2,92± 1,25	42± 32,3	62,7± 61,3	48,9± 50,3	2,82± 1,72		
			Wireless		2,98± 1,43	38,8± 29,6	53,6± 55,2	41,1± 47,7	2,67± 1,88		
7. Zilberlicht et al, 2015. Israele, 2011-2012. Studio trasversale.	80 pazienti maschi al check-up dell'infertilità presso il reparto fertilità e fecondazione in vitro del Carmel Medical Center.	Abitudini quotidiane relative all'uso del telefono cellulare valutate mediante questionario autosomministrato.	Abitudini quotidiane relative all'uso del telefono cellulare.	La qualità del seme è stata valutata utilizzando quattro parametri: volume, concentrazione, motilità e morfologia. Le variabili statisticamente significative nell'analisi univariata sono state incluse in un'analisi di regressione logistica multivariata. Gli OR sono stati calcolati con un intervallo di confidenza (IC) al 95 %.	**Valore p di associazione della concentrazione di spermatozoi, anormale vs normale**	**OR (IC 95 %) per concentrazione di spermatozoi anormale**	**Valore p**			Tabagismo, età, zona di residenza, occupazione, n. di bambini, anni di istruzione.	Adeguato/ positivo

			Tempo di conversazione giornaliero totale (≤1 ora / >1 ora)		0,040	Non dichiarato	n.s.				
			Conversazione durante la ricarica del dispositivo (sì/no)		0,020	4,13 (1,28-13,3)	0,018				

Tabella 13 - Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo nell'uomo: fertilità maschile, studi epidemiologici trasversali (450-6 000 MHz) (continuazione e)

Informazioni sullo studio	Popolazione	Tipo di esposizione e metodo di valutazione	Categoria o livello di esposizione	Misure ed esiti sulla salute	Stima del rischio	Altra co-esposizione/aggiustamento	Commenti
8. Al Bayyari, 2017. Giordania, 2015-2016. Studio osservazionale trasversale.	159 uomini in cura presso cliniche per l'infertilità nei governatorati del nord, del centro e del sud della Giordania.	Abitudini quotidiane relative all'uso del telefono cellulare valutate mediante interviste con questionario strutturato.	Tempo di conversazione al telefono cellulare.	Qualità del seme. Per valutare l'associazione sono stati applicati il test esatto di Fisher o il test del chi-quadrato di Pearson (v2).	**Tempo di conversazione giornaliero totale (≤1 ora/giorno vs >1 ora/giorno), valore p**	-	Inadeguato
				Concentrazione di spermatozoi (cut-off 20 mln/ml)	0,494	Tutti i dati sono stati ricavati da una clinica per l'infertilità	
				Volume (cut-off 3 ml)	0,457		
				Viscosità (normale vs anormale)	0,556		
				Tempo di liquefazione (cut-off 20 min)	0,534		
				Motilità degli spermatozoi (%)	n.s.		
				Morfologia degli spermatozoi (%)	n.s.		
9. Shi et al., 2018. Cina, 2015-2016. Studio trasversale.	328 uomini <65 anni, in cura presso cliniche per l'analisi del liquido seminale.	Uso del telefono cellulare valutato tramite questionario auto-dichiarato.	Abitudine di portare il telefono nei pantaloni.	Analisi del liquido seminale, vitalità degli spermatozoi, saggio di reazione acrosomiale (AR) e indice di frammentazione del DNA spermatico (DFI). Sono stati utilizzati modelli additivi generalizzati per analizzare la possibile associazione non lineare.	**Durata dell'uso del telefono cellulare nella tasca dei pantaloni (ore/giorno)**	IMC, tabagismo e consumo di alcol, sonno, assunzione giornaliera di liquidi, assunzione settimanale di carne, frequenza di attività fisica, uso del telefono cellulare nei pantaloni, età, periodo di astinenza.	Inadeguato
				Volume	n.s.		
				Concentrazione	n.s.	Tutti i dati sono stati ricavati da una clinica per l'infertilità	
				TSC	n.s.		
				Motilità	n.s.		
				TMC	n.s.		
				Vitalità	n.s.		
				DFI	n.s.		

10. Blay et al., 2020. Ghana. 2004-2015. Studio trasversale.				AR	n.s.		
	80 uomini, 21-62 anni, selezionati da una clinica per la fertilità ad Accra, Ghana.	Abitudini di vita valutate mediante questionario strutturato.	Uso di telefoni cellulari e sito in cui i telefoni sono tenuti comunemente sul corpo.	Parametri di qualità del seme. Per verificare l'associazione tra le variabili sono stati utilizzati il test t di Student per campioni indipendenti e il test del chi-quadrato di Pearson.	**Sito in cui è tenuto il telefono cellulare (tasca laterale rispetto ad altro luogo), valore p**	Caratteristiche generali, anamnesi, in particolare disturbi del sistema immunitario, abitudine al fumo.	Inadeguato
				Volume	0,884	Maggiore attività e vitalità associate al telefono cellulare tenuto nella tasca laterale.	
				pH	0,741		
				Motilità attiva (%)	**0,002**		
				Motilità lenta (%)	0,269		
				Motilità lenta (%)	0,486	Tutti i dati sono stati ricavati da una clinica per l'infertilità.	
				Vitalità (%)	**0,009**		
				Conta (×106/ml)	0,109		

Tabella 14 - Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo nell'uomo: fertilità maschile, studi epidemiologici di coorte (450-6 000 MHz) (a)

Informazioni sullo studio	Popolazione	Tipo di esposizione e metodo di valutazione	Categoria o livello di esposizione	Misure ed esiti sulla salute	Stima del rischio (IC 95 %)				Altra co-esposizione/aggiustamento	Commenti
11. Zhang et al., 2016. Cina, 2013-2015. Studio di coorte MARHCS	794 (2013), 666 (2014) e 568 (2015) giovani uomini, età <18 anni, studenti universitari, partecipanti allo studio sulla salute riproduttiva maschile degli studenti dell'Università di Chongqing (MARHCS).	Uso di telefoni cellulari valutato mediante questionario.	Numero di telefoni cellulari posseduti, presenza della funzione 3G, durata d'uso del telefono cellulare, posizione di trasporto del telefono cellulare, tempo giornaliero con telefono cellulare accesso (entro 50 cm dal corpo), tempo giornaliero su Internet o traffico dati mensili tramite reti cellulari e tempo trascorso quotidianamente in conversazioni al telefono cellulare nei tre mesi precedenti allo studio.	Parametri seminali. Il modello di regressione lineare a effetti misti è stato utilizzato per valutare complessivamente i dati di tutti e tre gli anni sull'uso del telefono cellulare e i parametri seminali	**Volume (ml), Coeff. da modello a effetti misti (IC 95 %), valore p**	**Concentrazione di spermatozoi (mln/ml), Coeff. da modello a effetti misti (IC 95 %), valore p**	**Conta spermatica totale (mln), Coeff. da modello a effetti misti (IC 95 %), valore p**	**Spermatozoi mobili progressivi (mln), Coeff. da modello a effetti misti (IC 95 %), valore p**	Età, durata di astinenza, indice di massa corporea (IMC), stato di fumatore e bevitore e consumo di cola, caffè e cibi fritti	Adeguato/ positivo
			Durata d'uso del telefono cellulare (ore)		-2,19 (-4,39, 0,06), 0,056	-2,90 (-6,91, 1,27), 0,170	**-4,87 (-9,27, -0,27), 0,038**	-0,77 (-2,71, 1,22), 0,445		
			Uso di Internet tramite rete cellulare (ore, 2013)		0,42 (-0,71, 1,56), 0,472	**-2,74 (-4,53, -0,91), 0,004**	**-2,75 (-4,76, -0,69), 0,009**	0,51 (-0,29, 1,32), 0,213		

			Traffico dati mensile (GB, 2014-2015)		**-1,47 (-2,74, -0,19), 0,025**	-1,65 (-4,04, 0,80), 0,185	**-3,22 (-5,85, -0,52), 0,020**	0,19 (-1,08, 1,48), 0,770		

Tabella 14 - Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo nell'uomo: fertilità maschile, studi epidemiologici di coorte (450-6 000 MHz) (continuazione b)

Informazioni sullo studio	Popolazione	Tipo di esposizione e metodo di valutazione	Categoria o livello di esposizione	Misure ed esiti sulla salute	Stima del rischio (IC 95 %)						Altra co-esposizione/ aggiustamento	Commenti
12. Lewis et al., 2017. Stati Uniti. 2004-2015. Studio di coorte longitudinale.	384 (M); 18-56 anni; uomini selezionati da una clinica per la fertilità di Boston, nel Massachusetts, partecipanti allo studio sull'ambiente e sulla salute riproduttiva (EARTH).	Radiofrequenze di telefoni cellulari; esposizione auto-dichiarata da telefoni cellulari.	Uso, durata (nessun uso, <2 ore/giorno, 2-4 ore/giorno, >4 ore/giorno), uso di cuffie o auricolari (C/A, N C/A) e luogo di trasporto del telefono cellulare (tasca dei pantaloni, cintura, borsa, altro).	Motilità degli spermatozoi, conta spermatica totale, conta di spermatozoi mobili totali, morfologia degli spermatozoi. Criteri di valutazione di Kruger rigorosi sono stati utilizzati da analisti del liquido seminale in cieco per classificare gli uomini in base alla morfologia normale o al di sotto della norma. Modelli lineari a effetti misti con effetti casuali.	**Differenze assolute [ß (IC 95 %)], volume dello sperma**	**Differenze assolute [ß (IC 95 %)], motilità totale**	**Differenze relative [exp(ß) (IC 95 %)], conta spermatica totale**	**Differenze relative [exp(ß) (IC 95 %)], concentrazione di spermatozoi**	**Differenze relative [exp(ß) (IC 95 %)], conta di spermatozoi mobili totali**	**Differenze relative [exp(ß) (IC 95 %)], morfologia spermatica normale**	Caratteristiche generali, anamnesi, in particolare disturbi del sistema immunitario, abitudine al fumo. Tutti i dati ricavati da una clinica per l'infertilità	Adeguato/ positivo
			Categoria d'uso (ore/giorno) e utilizzo di cuffie o auricolari.									
			Nessun uso		0 (rif.)	0 (rif.)	1,00 (rif.)	1,00 (rif.)	1,00 (rif.)	1,00 (rif.)		
			<2 ore/giorno, C/A		0,74 (0,08-1,41)	13,05 (1,57-24,53)	1,60 (1,04-2,46)	1,24 (0,81-1,89)	2,43 (1,17-5,07)	0,94 (0,68-1,31)		
			<2 ore/giorno, N C/A		0,40 (-0,06-0,86)	4,47 (-3,53-12,46)	1,09 (0,80-1,47)	0,99 (0,74-1,33)	1,39 (0,83-2,31)	0,97 (0,77-1,22)		
			>2 ore/giorno, C/A		0,29 (-0,43-1,01)	3,06 (-9,39-15,50)	1,14 (0,71-1,82)	1,03 (0,65-1,63)	1,44 (0,65-3,20)	0,84 (0,59-1,20)		
			>2 ore/giorno, N C/A		-0,12 (-0,93-0,68)	4,10 (-9,72-17,93)	1,47 (0,87-2,47)	1,52 (0,91-2,53)	1,89 (0,78-4,58)	0,83 (0,56-1,23)		

Tabella 15 - Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo nell'uomo: effetti sullo sviluppo, studi epidemiologici caso-controllo (450-6 000 MHz) (a)

Informazioni sullo studio	Popolazione	Tipo di esposizione e metodo di valutazione	Categoria o livello di esposizione	Misure ed esiti sulla salute	Stima del rischio (IC 95 %)		Altra co-esposizione/aggiustamento	Commenti
13. Tan et al., 2014. Singapore. Novembre 2010 e febbraio 2011. Studio caso-controllo	Donne con minaccia di aborto spontaneo durante la quinta e la decima settimana di gestazione visitate presso la clinica di emergenza del KK Women's and Children's Hospital (KKH) a Singapore. (F). L'età media dei casi e dei controlli era rispettivamente di 30,2 e 30,7.	I fattori legati allo stile di vita potenzialmente modificabili sono stati valutati mediante interviste di persona con casi e controlli, condotte al momento della selezione. L'utilizzo di telefoni cellulari e computer è stato quantificato come numero di ore di utilizzo al giorno auto-dichiarate in base alla settimana più recente.	Esposizione a campi elettromagnetici a radiofrequenza di telefoni cellulari e televisioni. La maggiore durata d'uso del telefono cellulare o del computer è stata associata a un rischio più elevato di minaccia di aborto spontaneo, con relazione dose-risposta	Associazione tra potenziali fattori di rischio legati allo stile di vita (uso di telefoni cellulari e TV) e minaccia di aborto spontaneo: risultati dell'analisi di regressione logistica aggiustata. Analisi multivariata aggiustata per tutti i fattori di confondimento e per età gestazionale.	**Odds ratio aggiustato (intervallo di confidenza al 95 %):**		Età materna, età paterna, età gestazionale, etnia, altezza, peso, regolarità del ciclo mestruale, tipo di alloggio, livello di istruzione, anamnesi medica/ostetrica/ginecologica/psichiatrica pregressa, fumo di sigaretta attuale e passato, esposizione al fumo passivo di sigaretta a casa, consumo attuale e passato di alcol, consumo attuale e passato di caffeina, livelli di stress percepito, assunzione di DHA e uso di contraccettivi più recente	**Adeguato/ positivo**
			Uso del telefono cellulare					
			da 0 a <1 ora		1		Lo stress non è considerato come fattore di confondimento.	
			da ≥ 1 a <2 ore		2,94 (1,32-6,53)			
			≥ 2 ore		6,32 (2,71-14,75)			
			Uso del computer					
			da 0 a <1 ora		1			
			da ≥1 a <4 ore		2,66 (1,16-6,09)			
			≤ 4 ore		6,03 (2,82-12,88)			
14. Mahmoudabadi et al., 2015. Iran. Anteriore al 2015. Studio caso-controllo	Sono state considerate 292 donne che hanno avuto un aborto spontaneo senza motivazione specifica a <14 settimane di gestazione e 308 donne abbinate in gravidanza a >14 settimane di gestazione. I soggetti sono stati selezionati da 10 ospedali di Teheran.	È stato compilato un apposito modulo per raccogliere dati sull'uso dei telefoni cellulari durante la gravidanza.	Tempo medio di chiamata al giorno, posizione dei telefoni cellulari non in uso, uso di apparecchiature vivavoce, uso di telefoni per altre applicazioni, tasso di assorbimento specifico (SAR) riportato dal produttore e media del SAR effettivo (durata media del tempo di chiamata al giorno × SAR).	Aborti spontanei. Il modello di regressione logistica è stato utilizzato per calcolare OR e IC 95 %; *Test t di Student, **Test esatto di Fisher o test del chi-quadrato sono stati utilizzati per valutare l'associazione.	**OR (IC 95 %)**	**P (2 code)**	SAR effettivo, età materna, età paterna, anamnesi di aborto e relazione familiare. Non sono stati analizzati fattori di confondimento associati allo stile di vita	**Adeguato /positivo**
			Associazione tra aborti spontanei e SAR (tasso di assorbimento specifico) effettivo		**1,11 (1,07-1,16)**			
			Tempo di chiamata al giorno* (minuti) Media ± SD			**<0,001**		
			Uso del vivavoce** n (%)			0,09		
			Posizione dei telefoni non in uso** n (%)			**<0,001**		
			Uso del telefono per altre applicazioni **n (%)			**<0,001**		
			SAR effettivo* Media ± SD			**<0,001**		

Tabella 16 - Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo nell'uomo: effetti sullo sviluppo, studi epidemiologici trasversali (450-6 000 MHz) (a)

Informazioni sullo studio	Popolazione	Tipo di esposizione e metodo di valutazione	Categoria o livello di esposizione	Misure ed esiti sulla salute	Stima del rischio (IC 95 %)			Altra co-esposizione/aggiustamento	Commenti
15. Col Araz et al., 2013. Turchia, 2009. Studio trasversale.	500 madri selezionate dalla clinica ambulatoriale del reparto pediatrico dell'Università di Gazintep.	Uso di televisione, computer e telefoni cellulari durante la gravidanza valutato mediante questionario autosomministrato.	Uso del telefono cellulare, uso del computer (utente vs non utente).	Peso alla nascita e parto pretermine. Sono stati utilizzati il test del chi-quadrato, il test t per campioni indipendenti e l'OR e l'IC al 95 % ottenuti dall'analisi di regressione logistica.	**Parto prima delle 37 settimane, χ^2 (valore p)**	**Settimana del parto, media ±SD**	**Settimana del parto, valore p**	Informazioni socio-demografiche, peso delle madri, altezza, aumento di peso, consumo di tabacco e alcol durante la gravidanza, anamnesi di malattie, osservanza di digiuno religioso durante la gravidanza, consumo di tè, latte e yogurt, settimana di nascita e peso alla nascita degli altri figli, se presenti.	Adeguato /positivo
			Uso del telefono cellulare		**5,584 (<0,018)**		**<0,005**		
			Utente			38,7± 1,9			
			Non utente			39,2± 1,6			
			Durata d'uso del telefono cellulare				**<0,001**		
			≤1 ora/giorno			37,6± 2,2			
			>1 ora/giorno			38,8± 1,8			
			Uso del computer		**4,510 (<0,034)**		**<0,048**		
			Utente			38,5± 1,8			
			Non utente			38,9± 1,8			
			Durata d'uso del computer				n.s.		
			≤1 ora/giorno			Non dichiarato			
			>1 ora/giorno			Non dichiarato			
16. Zarei S. et al., 2015. Iran. 2014. Studio trasversale.	Madri di 35 bambini sani (gruppo di controllo) e di 77 bambini di età compresa tra tre e cinque anni a cui sono stati diagnosticati problemi del linguaggio (F).	Diverse sorgenti di campi elettromagnetici (sia CRF che a frequenze estremamente basse) come telefoni cellulari, stazioni base mobili, Wi-Fi, telefoni cordless, laptop e linee elettriche. Esposizione autovalutata a diverse sorgenti di campi elettromagnetici.	Il tempo di chiamata medio giornaliero (telefono cellulare) ammontava a circa 20 minuti. Tempo di chiamata, precedente uso del telefono cellulare (mesi di utilizzo), durata media del tempo di chiamata giornaliero, uso del telefono cordless e uso di tubi catodici (CRT) durante la gravidanza.	Problemi del linguaggio nella progenie. Un valore P inferiore a 0,05 è stato considerato significativo.	**Problemi del linguaggio, valore P della misura di associazione**			Età, percentuale di matrimoni consanguinei, fumo, precedenti radiografie dentali, numero medio di gravidanze.	Inadeguato
			tempo di chiamata		0,002				
			precedente uso del telefono cellulare		0,003				

			durata media del tempo di chiamata giornaliero durante la gravidanza		N.S.				
			uso del telefono cordless		0,528				
			uso di CRT		0,990				

Tabella 16 - Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo nell'uomo: effetti sullo sviluppo, studi epidemiologici trasversali (450-6 000 MHz) (continuazione b)

Informazioni sullo studio	Popolazione	Tipo di esposizione e metodo di valutazione	Categoria o livello di esposizione	Misure ed esiti sulla salute	Stima del rischio (IC 95 %)			Altra co-esposizione/aggiustamento	Commenti
17. Abad et al., 2016. Iran, 2009. Studio trasversale.	413 donne in gravidanza (18-35 anni) provenienti dalla regione di Teheran. Le informazioni riproduttive sono state raccolte utilizzando la cartella clinica registrata presso gli ospedali in cui i soggetti hanno partorito.	Esposizione ambientale a CEM (gamma 27 MHz-3 GHz) valutata utilizzando misuratori NARDA alla porta d'ingresso delle loro abitazioni in tre occasioni durante la gravidanza (semestri 1, 2, 3). Altre informazioni valutate mediante intervista in presenza.	Esposizione ambientale a CEM.	Aborto spontaneo (aborto spontaneo, basso peso alla nascita, parto pretermine e morte fetale intrauterina). Test t per campioni indipendenti.	**Aborto spontaneo, valore p dal test t**				Inadeguato
			Servizi di trasmissione radiotelevisiva digitale in frequenza centrale a 650 MHz		0,85				
			Servizi di comunicazione mobile a 1,5 GHz		0,67				
			Accesso Wi-Fi e MISC in frequenza centrale a 2,45 GHz		0,42				
18 Lu et al. 2017. Giappone. 2012-2014. Studio trasversale da dati di coorte.	461 coppie madre-figlio (M e F). Dati tratti dallo studio sull'ambiente e sui bambini in Giappone (JECS) e dallo studio integrativo al JECS di Kumamoto.	Radiofrequenze di telefoni cellulari; esposizione autovalutata da questionari autosomministrati su informazioni riguardanti l'utilizzo del telefono cellulare da parte della madre durante la gravidanza. In questo studio è stata utilizzata una versione ridotta della scala di autopercezione di dipendenza dai messaggi di testo (STDS) per valutare la dipendenza dalla messaggistica.	Tempi di utilizzo giornaliero del telefono cellulare, posizione del telefono durante il giorno e la notte e stato di alimentazione (accensione/spegnimento del telefono cellulare durante il sonno). Al fine di determinare l'uso eccessivo del telefono cellulare è stato utilizzato un cut-off di 15 punti per il punteggio relativo all'uso eccessivo nella STDS.	Peso alla nascita e stato di salute del neonato (altezza alla nascita, circonferenza cranica alla nascita, circonferenza toracica alla nascita, modalità di parto, settimane di gravidanza, peso placentare, basso peso alla nascita), trasporto in emergenza neonatale e parto prematuro; è stata utilizzata l'analisi di regressione lineare.	**ß (IC 95 %) per peso alla nascita**	**OR aggiustato (IC 95 %), trasporto in emergenza neonatale**	**OR aggiustato (IC 95 %), parto prematuro**	Età materna, altezza alla nascita, IMC materno prima della gravidanza, età materna, circonferenza cranica alla nascita, primiparità, fumo materno.	Inadeguato

			Uso quotidiano del telefono cellulare						
			Utenti normali		0 (rif.)	1,00 (rif.)	1,00 (rif.)		
			Utenti eccessivi		-66,46 (-114,46--18,46)	7,93 (1,40-44,85)	0,67 (0,09-4,97)		

Tabella 17 - Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo nell'uomo: effetti sullo sviluppo, studi epidemiologici di coorte (450-6 000 MHz) (a)

Informazioni sullo studio	Popolazione	Tipo di esposizione e metodo di valutazione	Categoria o livello di esposizione	Misure ed esiti sulla salute	Stima del rischio (IC 95 %)						Altra co-esposizione/ aggiustamento	Commenti
19. Mjøen et al., 2006. Norvegia. 1976-1995. Studio di coorte.	541 593 nascite (M e F). Dati su tutte le nascite registrate tra il 1976 e il 1995 in Norvegia dal registro medico delle nascite norvegese; i censimenti della popolazione generale norvegese contengono dati sulle professioni codificate secondo la classificazione nordica delle professioni.	Professione paterna classificata come "probabilmente non esposta", "possibilmente esposta" e "probabilmente esposta", in modo da riflettere la probabilità di esposizione a RRF. Un gruppo di esperti ha valutato l'esposizione ai campi a radiofrequenza nelle varie professioni.	Livello di esposizione assegnato da esperti.	Difetti alla nascita, numero totale di difetti del sistema nervoso centrale e di difetti muscoloscheletrici degli arti e tutte le categorie combinate, parto pretermine, basso peso alla nascita, rapporto tra sessi e mortalità perinatale. I rischi relativi per ciascuna categoria di esposizione sono stati calcolati approssimando gli odds ratio (OR) con intervalli di confidenza (IC) al 95 % ottenuti da modelli di regressione logistica.	**Parto pretermine (<37 settimane) - OR (IC 95 %)**	**Basso peso alla nascita (<2 500 g) - OR (IC 95 %)**	**Parto precoce di feto morto (tra 16 e 28 settimane) - OR (IC 95 %)**	**Parto tardivo di feto morto (dopo 28 settimane) - OR (IC 95 %)**	**Genere maschile - OR (IC 95 %)**	**Difetti alla nascita - OR (IC 95 %)**	Anno di calendario, luogo di nascita e livello di istruzione.	Adeguato/ negativo
			Probabilmente non esposto		1,00 (rif.)	1,00 (rif.)	1,00 (rif.)	1,00 (rif.)	1,00 (rif.)	1,00 (rif.)		
			Possibilmente esposto		0,99 (0,96-1,02)	1,03 (0,98-1,07)	1,01 (0,91-1,12)	1,01 (0,92-1,11)	1,01 (1,00-1,03)	0,98 (0,94-1,02)		
			Probabilmente esposto		1,08 (1,03-1,15)	1,03 (0,94-1,13)	0,98 (0,79-1,22)	1,09 (0,89-1,29)	0,99 (0,97-1,02)	0,94 (0,86-1,01)		

Tabella 17 - Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo nell'uomo: effetti sullo sviluppo, studi epidemiologici di coorte (450-6 000 MHz) (continuazione b)

Informazioni sullo studio	Popolazione	Tipo di esposizione e metodo di valutazione	Categoria o livello di esposizione	Misure ed esiti sulla salute	Stima del rischio (IC 95 %)					Altra co-esposizione/aggiustamento	Commenti
20. Divan et al., 2008 e Divan et al. 2011. Danimarca. Bambini nati tra il 1997 e il 2002. Studio di coorte.	41 541 bambini (F e M). Madri e bambini nati vivi costituiscono due coorti fisse. Stato di salute del bambino valutato al settimo anno di età mediante questionario basato su Internet.	Uso di telefoni cellulari e telefoni cordless valutato mediante quattro interviste telefoniche.	Uso del telefono cellulare tra i bambini e tra le madri durante la gravidanza, uso del telefono cellulare da parte della madre durante la gravidanza, uso di dispositivi vivavoce durante la gravidanza (proporzione di tempo) e posizione del telefono quando non in uso (borsa o tasca dei vestiti), e per i bambini, uso corrente di telefoni cellulari e altri telefoni wireless.	Ritardi dello sviluppo cognitivo/del linguaggio, ritardi dello sviluppo motorio e problemi comportamentali valutati utilizzando il "questionario sui punti di forza e di debolezza". Odds ratio e IC 95 % ottenuti da modelli di regressione logistica aggiustati.	**Ritardo dello sviluppo cognitivo/del linguaggio a 6 mesi - OR aggiustato (IC 95 %)**	**Ritardo dello sviluppo motorio a 6 mesi- OR aggiustato (IC 95 %)**	**Ritardo dello sviluppo cognitivo/del linguaggio a 18 mesi - OR aggiustato (IC 95 %)**	**Ritardo dello sviluppo motorio a 18 mesi- OR aggiustato (IC 95 %)**	**Punteggio dei problemi comportamentali complessivi a 7 anni - OR aggiustato (IC 95 %)**	Adeguato per genere del bambino, stato socio-professionale combinato, età della madre alla nascita, età gestazionale e peso alla nascita del bambino, assistenza all'infanzia fuori casa a 18 mesi.	Adeguato/ negativo L'esposizione ai telefoni cellulari prima della nascita e, in misura minore, dopo la nascita, è stata associata a difficoltà comportamentali come problemi emotivi e di iperattività intorno all'età dell'ingresso a scuola.
			Solo esposizione prenatale			1,12 (0,97-1,30)		**1,21 (1,05-1,40)**	**1,58 (1,29-1,93)**		
			Solo esposizione postnatale			1,06 (0,92-1,23)		1,02 (0,89-1,18)	1,18 (0,96-1,45)		
			Esposizione sia prenatale che postnatale			**1,25 (1,07-1,47)**		**1,49 (1,28-1,74)**	**1,80 (1,45-2,23)**		
			Prenatale: conversazioni al giorno								
			0-1		1,00 (rif.)	1,00 (rif.)	1,00 (rif.)	1,00 (rif.)	1,00 (rif.)		
			2-3		1,0 (0,7-1,4)	0,8 (0,5-1,0)	0,9 (0,6-1,3)	0,7 (0,5-1,0)	1,33 (0,99-1,79)		
			4+		0,8 (0,4-1,3)	0,6 (0,3-1,0)	0,9 (0,5-1,6)	1,2 (0,8-1,8)	**1,51 (1,02-2,22)**		
			Prenatale: percentuale di tempo con dispositivo acceso								
			0		1,00 (rif.)	1,00 (rif.)	1,00 (rif.)	1,00 (rif.)	1,00 (rif.)		
			<50		1,1 (0,6-1,9)	1,3 (0,8-2,7)	1,2(0,7-2,3)	1,1 (0,7-1,8)	0,62 (0,35-1,11)		
			50-99		0,9 (0,5-1,6)	1,1 (0,6-1,8)	1,2 (0,5-2,2)	1,2 (0,8-2,0)	0,93 (0,58-1,48)		

			100		1,0 (0,5-2,0)	1,1 (0,6-2,0)	1,5 (0,7-3,0)	1,3 (0,8-2,3)	1,09 (0,70-1,70)		

Tabella 17 - Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo nell'uomo: effetti sullo sviluppo, studi epidemiologici di coorte (450-6 000 MHz) (continuazione c)

Informazioni sullo studio	Popolazione	Tipo di esposizione e metodo di valutazione	Categoria o livello di esposizione	Misure ed esiti sulla salute	Stima del rischio (IC 95 %)				Altra co-esposizione/aggiustamento	Commenti
21. Guxens et al., 2013. Paesi Bassi. 2003-2004 selezione dei partecipanti; 2008-2009 valutazione dei problemi comportamentali; 2010-2011 valutazione retrospettiva dell'esposizione. Studio integrato in uno studio prospettico di coorte di nascita basato sulla popolazione.	82 66 donne in gravidanza, 26 18 bambini (F e M). Le donne in gravidanza sono state incluse nello studio durante la loro prima visita prenatale presso un prestatore di assistenza ostetrica. L'uso prenatale del telefono è stato valutato retrospettivamente con un questionario postale o via web al settimo anno di età del bambino, mentre i problemi comportamentali del bambino sono stati valutati al quinto anno di età.	Uso di telefoni cellulari e telefoni cordless durante la gravidanza. Esposizione autovalutata da questionario. Vista l'introduzione, all'inizio del 2004, del sistema mobile universale di telecomunicazioni nei Paesi Bassi, si è previsto che i dati sull'utilizzo dei telefoni cellulari si riferissero quasi esclusivamente alla tecnologia del sistema globale di comunicazione mobile (GSM) 900/1800.	La frequenza delle chiamate da telefono cellulare è stata fissata al 75 % del numero di chiamate per coloro che hanno riferito di utilizzare il vivavoce per "meno della metà delle chiamate", al 25 % per coloro che hanno riferito di utilizzarlo per "più della metà delle chiamate". ', e a 0 per coloro che hanno riferito di usarlo "quasi sempre".	Comportamento dei bambini (sintomi emotivi, problemi di condotta, problemi di iperattività/disattenzione, problemi relazionali con i coetanei e comportamento pro-sociale) segnalato dagli insegnanti della scuola primaria e dalle madri utilizzando il questionario sui punti di forza e di debolezza all'età di cinque anni. Odds ratio e IC 95 % ottenuti da modelli di regressione logistica non aggiustati e aggiustati.	**Problemi comportamentali complessivi del bambino segnalati dall'insegnante, modello non aggiustato - OR (IC 95 %)**	**Problemi comportamentali complessivi del bambino segnalati dall'insegnante, modello aggiustato - OR IC 95 %)**	**Problemi comportamentali complessivi del bambino segnalati dalla madre, modello non aggiustato - OR (IC 95 %)**	**Problemi comportamentali complessivi del bambino segnalati dalla madre, modello aggiustato - OPPURE**	Età materna, livello di istruzione materna, paese di nascita materno, parità materna, peso e altezza materni prima della gravidanza, fumo materno, fumo passivo materno a casa, consumo materno di alcol durante la gravidanza, ansia materna correlata alla gravidanza e ansia e depressione materna durante la gravidanza; gli indirizzi di nascita dei bambini sono stati considerati indicatori della posizione socioeconomica. .	Adeguato/ negativo
			Frequenza prenatale di chiamate da telefoni cellulari							
			Nessuna		1,00 (rif.)	1,00 (rif.)	1,00 (rif.)	1,00 (rif.)		
			<1/giorno		2,09 (0,95-4,62)	2,12 (0,95-4,74)	0,95 (0,39-2,29)	0,89 (0,36-2,20)		
			1-4/giorno		1,53 (0,69-3,42)	1,58 (0,69-3,60)	0,78 (0,32-1,92)	0,73 (0,28-1,85)		
			≥5/giorno		1,88 (0,82-4,34)	2,04 (0,86-4,80)	0,77 (0,29-2,06)	0,75 (0,27-2,09)		
			Frequenza prenatale di chiamate da telefoni cordless							
			Nessuna		1,00 (rif.)	1,00 (rif.)	1,00 (rif.)	1,00 (rif.)		
			<1/giorno		0,89 (0,57-1,39)	1,19 (0,74-1,92)	0,27 (0,15-0,50)	0,35 (0,18-0,67)		

			1-4/giorno		0,76 (0,48-1,22)	1,07 (0,65-1,76)	0,55 (0,32-0,96)	0,73 (0,41-1,33)		
			≥5/giorno		0,50 (0,23-1,09)	0,61 (0,27-1,35)	0,40 (0,15-1,07)	0,43 (0,15-1,21)		

Tabella 17 - Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo nell'uomo: effetti sullo sviluppo, studi epidemiologici di coorte (450-6 000 MHz) (continuazione d)

Informazioni sullo studio	Popolazione	Tipo di esposizione e metodo di valutazione	Categoria o livello di esposizione	Misure ed esiti sulla salute	Stima del rischio (IC 95 %)				Altra co-esposizione/aggiustamento	Commenti
22. Choi et al., 2017. Corea del Sud. 2006-2016. Studio prospettico di coorte multicentrico (studio sulla salute ambientale dei bambini e delle madri in Corea (MOCEH)).	1 198 coppie madre-figlio (M e F). Le partecipanti sono state selezionate a ≤20 settimane di gestazione.	Fonti di esposizione a RRF, inclusi telefoni cellulari, TV, radio, lavoro su Internet e stazioni base di telefonia mobile. Esposizione autovalutata da questionario sulla frequenza media di chiamata (≤2, 3-5 e ≥6 volte/giorno) e il tempo medio di chiamata (<3, 3-10, 10-30 e ≥30 min/giorno) durante la gravidanza.	Utente intensivo definito come frequenza di chiamata >6 volte al giorno o tempo di chiamata >30 min al giorno. Categorie per tempo medio di chiamata (min/giorno)	MDI: indice di sviluppo mentale, PDI: indice di sviluppo psicomotorio.	**OR (IC 95 %) per diminuzione del MDI (6-36 mesi)**				Esposizione professionale ad alcuni pesticidi chimici, petrolio, solventi, piombo e nitrosammine, consumo di tabacco.	Inadeguato
			Tempo medio di chiamata (min/giorno)		**Tutte**	**Livello di piombo nel sangue materno basso durante la gravidanza (<75 %)**	**Livello di piombo nel sangue materno alto durante la gravidanza (<75 %)**	**Interazione p**	Livello di piombo nel sangue materno come principale fattore di confondimento.	
			<3		0,50 (0,30-0,83)	0,71 (0,42-1,21)	0 (0-Inf)	0,02		
			3-10		1,00 (rif.)	1,00 (rif.)	1,00 (rif.)			
			10-30		0,85 (0,60-1,19)	0,86 (0,57-1,28)	2,11 (0,67-6,68)			
			>30		0,63 (0,37-1,08)	0,76 (0,43-1,34)	0 (0-Inf)			
			P per trend		0,86	0,48	**0,05**			
					OR (IC 95 %) per PDI basso (6-36 mesi)					
			Tempo medio di chiamata (min/giorno)		**Tutte**	**Livello di piombo nel sangue materno basso durante la gravidanza (<75 %)**	**Livello di piombo nel sangue materno alto durante la gravidanza (<75 %)**	**Interazione p**		
			<3		0,47 (0,24-0,94)	0,41 (0,19-0,92)	0,45 (0,23-0,89)	0,44		

			3-10		1,00 (rif.)	1,00 (rif.)	1,00 (rif.)			
			10-30		0,77 (0,49-1,23)	0,81 (0,49-1,35)	1,10 (0,69-1,76)			
			>30		0,64 (0,32-1,29)	0,73 (0,36-1,48)	1,56 (0,74-3,26)			
			P per trend		0,54	0,26	**0,008**			

Tabella 17 - Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo nell'uomo: effetti sullo sviluppo, studi epidemiologici di coorte (450-6 000 MHz) (continuazione e)

Informazioni sullo studio	Popolazione	Tipo di esposizione e metodo di valutazione	Categoria o livello di esposizione	Misure ed esiti sulla salute	Stima del rischio (IC 95 %)			Altra co-esposizione/aggiustamento	Commenti
23. Papadopoulou et al., 2017. Norvegia, 1999-2008. Studio norvegese di coorte di madre e figlio (MoBa).	45 389 coppie madre-figlio (M e F), partecipanti allo studio MoBa, selezionate a metà gravidanza. Informazioni valutate tramite questionari.	Frequenza dell'uso del telefono cellulare da parte della madre all'inizio della gravidanza valutata da un questionario somministrato alla 17ª e 30ª settimana di gestazione.	Frequenza di conversazione al telefono cellulare: "raramente/mai" (nessun uso), "poche volte alla settimana" (basso), "ogni giorno" (medio) e "più di un'ora al giorno" (uso elevato).	Capacità di linguaggio, motorie e di comunicazione del bambino a tre (45 389 coppie madre-figlio) e cinque anni (17 310 coppie madre-figlio). OR aggiustato e IC al 95 % ottenuti dalla regressione logistica per la stima delle associazioni.	**Rischio di minore complessità sintattica a 3 anni- OR aggiustato (IC 95 %)**			Parità, età materna, istruzione e anno del parto.	**Adeguato /negativo**
			Uso del telefono cellulare da parte della madre all'inizio della gravidanza						
			Nessun uso		1 (rif)				
			Uso		0,83 (0,77, 0,89)				
			Basso		0,87 (0,81, 0,94)				
			Medio		0,78 (0,72, 0,84)				
			Elevato		0,71 (0,62, 0,81)				
			P per trend		**<0,001**				
24. Sudan et al., 2018. Danimarca 1996-2002, Spagna 2003-2008, Corea del Sud 2006-2011. Dati da tre coorti di nascita, nell'ambito del progetto di ricerca generalizzata sui campi elettromagnetici attraverso	3 089 coppie madre-figlio partecipanti alla coorte di nascita nazionale danese (DNBC) (n=1 209), al progetto spagnolo per l'ambiente e l'infanzia (INMA) (n=1 383) e allo studio sulla salute ambientale dei bambini e delle madri in Corea (MOCEH) (n=497).	Uso del telefono cellulare da parte della madre durante la gravidanza valutato nel corso della gravidanza (Spagna e Corea) o sette anni dopo la nascita (Danimarca).	Frequenza di conversazione al telefono cellulare: "raramente/mai" (nessun uso), "poche volte alla settimana" (basso), "ogni giorno" (medio) e "più di un'ora al giorno" (uso elevato). Nelle coorti DNBC, ABCD e INMA, nessuna esposizione corrispondeva a nessun uso del telefono cellulare, bassa esposizione a ≤1 chiamata/giorno, esposizione intermedia a 2-3 chiamate/giorno e alta esposizione a ≥4 chiamate/giorno. Nella coorte MOCEH, nessuna	Prestazioni cognitive nei bambini di 5 anni. Regressione lineare per calcolare le differenze medie (DM) e gli intervalli di confidenza (IC) al 95 %.	**Cognizione generale, OR aggiustato (IC 95 %)**	**Cognizione verbale, OR aggiustato (IC 95 %)**	**Cognizione non verbale, OR aggiustato (IC 95 %)**	Sesso del bambino, età del bambino, QI materno, età materna, parità, precedenti di disagio psicologico nella madre, educazione materna, educazione paterna, fumo prenatale, consumo di alcol prenatale e indice di massa corporea materno prima della gravidanza.	**Adeguato /equivoco**

nuovi metodi (GERoNiMO).			esposizione corrispondeva a nessun uso del telefono cellulare, bassa esposizione a ≤2 chiamate/giorno, esposizione intermedia a 3-5 chiamate/giorno e alta esposizione a ≥6 chiamate/giorno.						
			Uso del telefono cellulare da parte della madre all'inizio della gravidanza						
			Nessun uso		0,78 (-0,76, 2,33)	1,42 (-1,12, 3,96)	0,72 (-0,85, 2,28)		
			Basso		1 (rif)	1 (rif)	1 (rif)		
			Medio		0,11 (-0,81, 1,03)	-0,23 (-1,29, 0,83)	-0,12 (-1,60, 1,35)		
			Elevato		-0,41 (-1,54, 0,73)	-0,42 (-1,73, 0,89)	-0,85 (-2,23, 0,53)		

Tabella 17 - Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo nell'uomo: effetti sullo sviluppo, studi epidemiologici di coorte (450-6 000 MHz) (continuazione f)

Informazioni sullo studio	Popolazione	Tipo di esposizione e metodo di valutazione	Categoria o livello di esposizione	Misure ed esiti sulla salute	Stima del rischio (IC 95 %)				Altra co-esposizione/aggiustamento	Commenti
					Nascita pretermine - OR aggiustato (IC 95 %)	**Nascita post-termine - OR aggiustato (IC 95 %)**	**Neonato piccolo per età gestazionale - OR aggiustato (IC 95 %)**	**Neonato grande per età gestazionale - OR aggiustato (IC 95 %)**		
25. Tsarna et al., 2019. Danimarca 1996-2002, Spagna 2003-2008, Corea del Sud 2006-2011. Dati da tre coorti di nascita, nell'ambito del progetto di ricerca generalizzata sui campi elettromagnetici attraverso nuovi metodi (GERoNiMO).	55 507 coppie madre-figlio (M e F) partecipanti alla coorte di nascita nazionale danese (DNBC), al progetto spagnolo per l'ambiente e l'infanzia (INMA) e allo studio sulla salute ambientale dei bambini e delle madri in Corea (MOCEH).	Uso dei telefoni cellulari durante la gravidanza. Sono state utilizzate una valutazione dell'esposizione retrospettiva (DNBC e ABCD) o una valutazione dell'esposizione prospettica (INMA e MOCEH).	L'esposizione è stata classificata in quattro categorie (nessuna, bassa, intermedia ed elevata) in base alla frequenza giornaliera delle chiamate durante la gravidanza.	Nascita pretermine/post-termine, crescita fetale (dimensioni piccole o grandi per l'età gestazionale). Test di Wald, $\chi 2$ e test esatto di Fisher modificati. Le stime specifiche per coorte calcolate e aggiustate sono state meta-analizzate utilizzando modelli a effetti casuali.					Età materna alla nascita del bambino (un termine spline naturale con tre gradi di libertà), parità, fumo attivo e passivo durante la gravidanza, consumo di alcol durante la gravidanza, indice di massa corporea prima della gravidanza.	Adeguato/ equivoco
			Nessuna		0,96 (0,86-1,07)	0,98 (0,89-1,07)	0,94 (0,86-1,03)	0,98 (0,92-1,04)		
			Bassa		1,00 (rif.)	1,00 (rif.)	1,00 (rif.)	1,00 (rif.)	Lo stress non è stato considerato come fattore di confondimento	
			Intermedia		1,12 (0,97-1,28)	0,85 (0,75-0,97)	1,03 (0,88-1,21)	0,97 (0,89-1,05)		
			Elevata		1,28 (0,87-1,88)	0,98 (0,83-1,16)	0,94 (0,78-1,13)	0,93 (0,83-1,04)		
			P per trend		**0,003**	0,863	0,872	0,488		

26. Boileau et al., 2020. Francia, bambini nati nel 2014-2017. Studio di coorte osservazionale prospettico, longitudinale e multicentrico (coorte NéHaVi)	1 378 coppie madre-figlio (M e F). Questionari compilati durante interviste in presenza nel periodo post-parto nel corso della permanenza presso il reparto maternità, e cartelle cliniche del bambino e dei genitori.	Uso dei telefoni cellulari durante la gravidanza. Sono state utilizzate una valutazione dell'esposizione retrospettiva (DNBC e ABCD) o una valutazione dell'esposizione prospettica (INMA e MOCEH).	Tempo al telefono registrato in minuti al giorno.	Crescita fetale valutata utilizzando un punteggio AUDIPOG personalizzato (restrizione di crescita alla nascita definita da un punteggio AUDIPOG ≤10° percentile alla nascita)	**Punteggio AUDIPOG ≤10° percentile - OR aggiustato (IC 95 %)**	**Valore P**			Variabili relative alla categoria socio-professionale della madre che possono influenzare il tempo al telefono, tabagismo, consumo di alcol, anamnesi di diabete o ipertensione, diabete gestazionale, ipertensione gestazionale e potenziali fattori di confondimento.	Adeguato/ positivo
			Tempo al telefono (min/giorno)							
			0-5		1,00 (rif.)					
			5-15		0,98 (0,58-1,65)	0,9423				
			15-30		1,68 (0,99-2,82)	0,0508				
			≥30		**1,54 (1,03-2,31)**	**0,0374**				

Tabella 18 (tabelle riassuntive 12-17) - Dati raccolti per studi epidemiologici riguardanti gli effetti sulla riproduzione/lo sviluppo (FR1: 450-6 000 MHz)

Studi totali	26				
Studi adeguati	16				
Tipo di studio	**Effetto osservato**	**Studi adeguati totali***	**Studi positivi**	**Studi equivoci**	**Studi negativi**
Riproduzione - fertilità maschile	Declino della qualità del seme	6	6		
Sviluppo - effetti su madre-progenie	Aborto spontaneo	2	2		
	Nascita pretermine/post-termine, crescita fetale; anomalie cromosomiche	8	2	2	4
	Problemi di linguaggio/comunicazione/ comportamentali/cognitivi	4		2	2

*Alcuni studi includono più di un esito.

SINTESI DEI DATI RACCOLTI PER STUDI EPIDEMIOLOGICI RIGUARDANTI GLI EFFETTI SULLA RIPRODUZIONE/LO SVILUPPO (FR1: da 450 a 6 000 MHz) (Tabella 18)

Le prove epidemiologiche concernenti possibili associazioni tra l'esposizione a CRF e gli effetti sullo sviluppo riproduttivo sono tratte da studi di diverso disegno che hanno valutato una serie di sorgenti di esposizione: le popolazioni includevano persone esposte in contesti professionali, persone esposte attraverso sorgenti nell'ambiente generale, ad esempio stazioni radio base, e persone esposte attraverso l'uso di telefoni wireless (cellulari e cordless).

Nel capitolo 4 (Limitazioni) del presente documento sono trattate le questioni metodologiche generali relative alla valutazione dei singoli studi. Gli studi epidemiologici selezionati ai fini della presente revisione per la gamma FR1 sono stati in totale 26. In seguito a ulteriori analisi approfondite dei 26 articoli originali, 16 studi sono risultati adeguati in base alla valutazione dell'esposizione, alla dimensione del campione e all'adeguatezza delle analisi dei fattori di confondimento.

Il declino della qualità del seme, il rischio di aborto spontaneo, la nascita pretermine/post-termine, la crescita fetale e i problemi di linguaggio/comunicazione/comportamentali/cognitivi sono stati analizzati nei 16 studi ritenuti adeguati per una possibile associazione con l'esposizione ai CRF, in relazione all'uso del telefono cellulare o all'esposizione ambientale/professionale alle emissioni da stazioni radio base. Con riferimento ai numeri assegnati agli studi nei rispettivi abstract e tabelle, l'associazione tra i diversi effetti avversi e l'esposizione a CRF è la seguente:

Declino della qualità del seme: tutti i sei studi ritenuti adeguati riguardanti questo esito hanno mostrato un'associazione positiva con l'esposizione a CRF (rif: 2, 3, 5, 7, 11, 12).

Aborto spontaneo: entrambi i due studi ritenuti adeguati riguardanti questo esito hanno mostrato un'associazione positiva con l'esposizione ai CRF (rif: 13, 14).

Nascita pretermine/post-termine, crescita fetale: degli otto studi ritenuti adeguati riguardanti questo esito, due hanno mostrato un'associazione positiva con l'esposizione ai CRF (rif: 15, 26), due hanno rilevato un'associazione equivoca (rif: 24, 25) mentre quattro sono risultati negativi (rif: 19, 20, 21, 23).

Problemi di linguaggio/comunicazione/comportamentali/cognitivi: dei quattro studi ritenuti adeguati, due hanno evidenziato prove equivoche di associazione con l'esposizione ai CRF (rif: 20, 24) e due sono risultati negativi (rif: 21, 23).

Si può concludere quanto segue:

FR1: da 450 a 6 000 MHz:

Vi sono prove sufficienti di effetti avversi sulla fertilità maschile.

Si riscontrano prove limitate di effetti avversi sulla fertilità femminile.

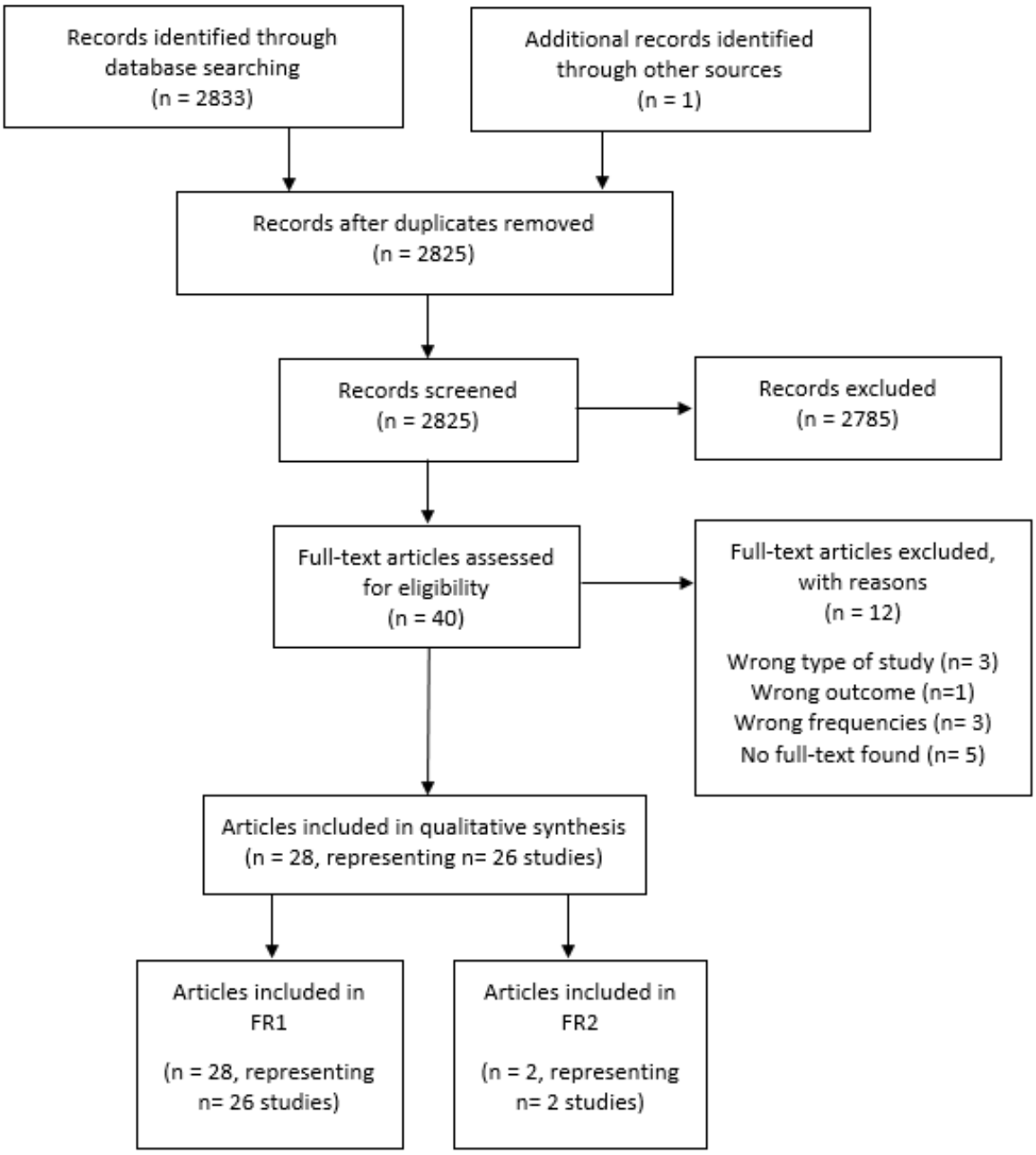
Si rilevano prove limitate di effetti avversi nelle donne in gravidanza e nella loro progenie per tutti gli *endpoint* esaminati relativi allo sviluppo.

4.2.2 Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo negli studi epidemiologici: studi che valutano gli effetti sulla salute derivanti dalle RF alla gamma di frequenza più alta (FR2: da 24 a 100 GHz, MMW)

Gli articoli individuati attraverso la consultazione della banca dati e altre fonti sono stati 2 834. A seguito della rimozione dei duplicati (9) e dell'esclusione degli articoli non pertinenti (2 785) in base al titolo e agli abstract, sono rimasti 40 articoli. Sulla base dello screening dei testi integrali, sono poi stati esclusi altri 12 articoli; di conseguenza, gli articoli pubblicati concernenti le frequenze pertinenti ai fini dell'inclusione nella presente sintesi qualitativa sono stati 26. Sono stati pubblicati due articoli recanti informazioni sullo stesso studio (Fig. 14).

In questa fase è stata operata anche una selezione in base alla gamma di frequenza: 28 articoli/26 studi riguardavano esposizioni appartenenti alla gamma FR1 e due trattavano anche la gamma FR2. Questi articoli si occupavano di esposizioni pertinenti sia per la gamma FR1 che per la gamma FR2, quindi non si sommano al numero complessivo di studi inclusi, e sono riportati due volte, una per ogni gamma di frequenza con relativo esito.

Figura 14 – Diagramma di flusso. Studi epidemiologici riguardanti gli effetti sulla riproduzione/lo sviluppo: FR2



FERTILITÀ MASCHILE

Studi trasversali (Tabella 19 a, b)

1. Baste et al., 2008.

Norvegia. 2002-2004. Studio caso-controllo, esposizione professionale.

Gli autori hanno eseguito uno studio trasversale tra i militari uomini arruolati nella marina reale norvegese tenendo conto di informazioni riguardanti il lavoro in prossimità di apparecchiature con emissioni di campi elettromagnetici a radiofrequenza, l'infertilità nel corso di un anno, la presenza di figli e il sesso della progenie. Dei 10 497 intervistati, il 22 % aveva lavorato in prossimità di antenne ad alta frequenza a un livello di esposizione "elevato" o "molto elevato". L'infertilità è aumentata in modo significativo parallelamente all'aumento dell'esposizione auto-dichiarata ai campi elettromagnetici a radiofrequenza. In una regressione logistica, l'odds ratio (OR) per l'infertilità tra coloro che avevano lavorato a una distanza inferiore a 10 m da antenne ad alta frequenza a un livello di esposizione "molto elevato" rispetto a coloro che non avevano segnalato alcun lavoro in prossimità di antenne ad alta frequenza era pari a 1,86 (intervallo di confidenza al 95 % (IC): 1,46-2,37), aggiustato per età, abitudine al fumo, consumo di alcol ed esposizione a solventi organici, saldatura e piombo. L'OR aggiustato analogamente per i soggetti esposti a un livello "elevato", "parziale" o "ridotto" era pari a 1,93 (IC 95 %: 1,55-2,40), 1,52 (IC 95 %: 1,25-1,84) e 1,39 (IC 95 %: 1,15-1,68), rispettivamente. In tutti i gruppi di età sono stati riscontrati trend lineari significativi con una maggiore prevalenza di assenza di figli involontaria in relazione a una maggiore esposizione auto-dichiarata ai campi a radiofrequenza. Tuttavia, il livello di esposizione alle radiazioni a radiofrequenza e il numero di figli non sono risultati correlati. Per quanto riguarda l'esposizione auto-dichiarata sia alle antenne ad alta frequenza che alle apparecchiature di comunicazione, sono stati riscontrati trend lineari significativi con un rapporto più basso di maschi rispetto alle femmine alla nascita laddove il padre aveva segnalato un livello più elevato di esposizione elettromagnetica alle radiofrequenze.

Commento: livello di esposizione auto-dichiarato. Maggiore livello di esposizione a CRF associato a infertilità e a un rapporto più basso di maschi rispetto alle femmine alla nascita.

2. Mollerlekken e Moen, 2008.

Norvegia. 2002. Studio caso-controllo, esposizione professionale.

Lo scopo di questo studio era esaminare la relazione tra i lavoratori esposti a campi elettromagnetici e la loro salute riproduttiva. I dati sono stati ottenuti utilizzando un questionario nell'ambito di uno studio trasversale su militari uomini arruolati in marina, con un tasso di risposta del 63 % (n¼1 487). Agli intervistati è stato chiesto di fornire informazioni riguardanti l'esposizione, lo stile di vita, la salute riproduttiva, malattie pregresse, il lavoro e l'istruzione. Un gruppo di esperti ha classificato le categorie di lavoro in relazione all'esposizione ai campi elettromagnetici. Lo studio ha classificato le categorie di lavoro "tele/comunicazione", "elettronica" e "radar/sonar" come esposte a campi elettromagnetici. La regressione logistica aggiustata per età, abitudine al fumo, istruzione militare ed esercizio fisico sul lavoro ha evidenziato un aumento del rischio di infertilità tra l'odds ratio della categoria "tele/comunicazione" (OR≤1,72, intervallo di confidenza al 95 % 1,04-2,85) e l'odds ratio della categoria "radar/sonar" (OR≤2,28, intervallo di confidenza al 95 % 1,27-4,09). Il gruppo "elettronica" non ha presentato un aumento del rischio. Questo studio mostra una possibile relazione tra l'esposizione ai campi a radiofrequenza durante il lavoro con apparecchiature a radiofrequenze e radar e una ridotta fertilità. Tuttavia, i risultati devono essere interpretati con cautela.

Commento: esposizione auto-dichiarata. Possibile aumento del rischio di infertilità tra operatori di telecomunicazioni e radar/sonar.

Tabella 19 - Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo nell'uomo: fertilità maschile, studi epidemiologici caso-controllo (24-100 GHz) (a)

Informazioni sullo studio	Popolazione	Tipo di esposizione e metodo di valutazione	Categoria o livello di esposizione	Misure ed esiti sulla salute	Stima del rischio (IC 95 %)		Altra co-esposizione/aggiustamento	Commenti
1. Baste et al., 2008. Norvegia. 2002-2004. Studio caso-controllo	9 925 militari uomini arruolati attualmente o in passato nella marina reale norvegese, individuati dall'elenco degli impieghi militari (M); età media 49 anni.	Antenne ad alta frequenza, apparecchiature di comunicazione, radar. Esposizione professionale autovalutata e categorie di età valutate tramite questionario postale.	Esposizione a campi elettromagnetici a radiofrequenza: lavoro a una distanza inferiore a 10 m da antenne ad alta frequenza, lavoro a una distanza inferiore a 3 m da apparecchiature di comunicazione e lavoro a una distanza inferiore a 5 m da radar.	Infertilità. Odds ratio e IC 95 % ottenuti da modelli di regressione logistica aggiustati; test di Mantel-Haenszel per trend lineare.	**Infertilità totale - <5 m da radar, OR (IC 95 %)**	**Test per trend lineare (chi-quadrato di Mantel-Haenszel)**	Infertilità. Odds ratio e IC 95 % ottenuti da modelli di regressione logistica aggiustati; test di Mantel-Haenszel per trend lineare.	**Adeguato/ positivo per l'infertilità maschile**
			Età <29					
			Non esposto					
			Bassa		1,00 (rif.)	0,001		
			Parziale		0,87 (0,25-2,99)			
			Elevata		2,13 (0,64-7,06)			
			Molto elevata		1,11 (0,20-6,00)			
			Età 30-39		5,09 (1,59-16,30)			
			Non esposto					
			Bassa		1,00 (rif.)	0,005		
			Parziale		1,46 (0,99-2,15)			
			Elevata		1,32 (0,87-2,02)			
			Molto elevata		1,79 (1,14-2,82)			
			Età 40-49		1,91 (1,19-3,07)			
			Non esposto					
			Bassa		1,00 (rif.)	0,002		
			Parziale		1,22 (0,87-1,71)			
			Elevata		1,24 (0,87-1,79)			
			Molto elevata		1,59 (1,05-2,41)			
			Età >50		1,50 (0,95-2,35)			
			Non esposto					
			Bassa		1,00 (rif.)	0,001		
			Parziale		1,11 (0,84-1,46)			
			Elevata		1,58 (1,20-2,09)			
			Molto elevata		1,39 (0,98-1,97)			

Tabella 19 - Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo nell'uomo: fertilità maschile, studi epidemiologici caso-controllo (24-100 GHz) (continuazione b)

Informazioni sullo studio	Popolazione	Tipo di esposizione e metodo di valutazione	Categoria o livello di esposizione	Misure ed esiti sulla salute	Stima del rischio (IC 95 %)					Altra co-esposizione/aggiustamento	Commenti
					Infertilità - % (valore p da test del chi-quadrato)	**Figli biologici - % (valore p da test del chi-quadrato)**	**Figli con anomalie o errori cromosomici - % (valore p da test esatto di Fisher o del chi-quadrato)**	**Parti pretermine - % (valore p da test esatto di Fisher o del chi-quadrato)**	**Parti di feti morti e morti infantili entro 1 anno - % (valore p da test esatto di Fisher)**		
2. Møllerløkken et al., 2008. Norvegia. 2002. Studio caso-controllo.	2 265 (M) dipendenti attualmente in servizio in marina, sia militari che civili. Età media di 36 anni, intervallo 20-62.	Esposizione professionale da apparecchiature di comunicazione militari. Informazioni sull'anamnesi professionale ottenute da questionario postale. Un gruppo di esperti ha determinato le categorie di lavoro in relazione all'esposizione ai campi elettromagnetici.	Lavoratori nelle categorie "radar/sonar", "tele/comunicazioni", "elettronica" e "altri lavori" (non esposti).	Infertilità, figli biologici, anomalie, errori cromosomici, parti pretermine e di feti morti o morti infantili. Incidenza dell'esito per gruppo di esposizione (%); test esatto di Fisher o test del chi-quadrato per valutare la rilevanza delle differenze tra i gruppi.						Età, abitudine al fumo, educazione militare ed esercizio fisico sul lavoro.	**Adeguato/ positivo per l'infertilità maschile e i parametri di sviluppo nella progenie**
			Altri lavori (gruppo non esposto)		8,6	62,0	3,5	7,9	2,3		
			Operatori radar/sonar (radar)		**17,5 (<0,01)**	70,4 (0,10)	7,1 (0,11)	9,1 (0,37)	2,0 (0,61)		

Tabella 20 (tabelle riassuntive 19 a, b) - Dati raccolti per studi epidemiologici riguardanti gli effetti sulla riproduzione/lo sviluppo (FR2: 24-100 GHz).

Studi totali*	2				
Studi adeguati	2				
Tipo di studio	**Effetto osservato**	**Studi adeguati totali**	**Risultati positivi**	**Risultati negativi**	**Risultati equivoci**
Riproduzione - fertilità maschile	Declino della qualità del seme	2	2		
Parametri di sviluppo	Figli: nascita pretermine; anomalie cromosomiche	1	1		

Le prove epidemiologiche concernenti possibili associazioni tra l'esposizione a CRF e gli effetti sulla riproduzione/lo sviluppo sono tratte da studi di diverso disegno che hanno valutato una serie di sorgenti di esposizione. Le popolazioni studiate in riferimento alla gamma FR2 includono persone esposte in contesti professionali, in particolare impiegati nel settore militare.

Nel capitolo 4 (Limitazioni) del presente documento sono trattate le questioni metodologiche generali relative alla valutazione dei singoli studi. Gli studi epidemiologici fino al 2020, selezionati ai fini della presente revisione per la gamma FR2, sono stati in totale due, entrambi ritenuti adeguati.

SINTESI DEI DATI RACCOLTI PER STUDI EPIDEMIOLOGICI RIGUARDANTI GLI EFFETTI SULLA RIPRODUZIONE/LO SVILUPPO (FR2: 24-100 GHz) (Tabella 20)

FR2 (24-100 GHz)

I due studi analizzati riguardanti la gamma FR2 presentano limiti nella valutazione dell'esposizione, quindi i reali livelli di esposizione al CRF sono incerti. Tuttavia, entrambi gli studi evidenziano prove *sufficienti* di effetti avversi sulla fertilità maschile (rif.: 1, 2).

In uno studio emergono inoltre *prove limitate* di effetti sullo sviluppo nella progenie di lavoratori esposti nel settore militare (rif: 2).

Tuttavia, a causa del numero limitato di studi adeguati disponibili e dell'incertezza riguardo alla valutazione dell'esposizione, questi risultati non consentono di confermare o negare un'associazione tra l'esposizione a FR2 e l'esito relativo allo sviluppo riproduttivo (*non classificabile*).

4.2.3 Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo negli animali da esperimento: studi che valutano gli effetti sulla salute derivanti dalle RF alla gamma di frequenza più bassa (FR1: 450-6000 MHZ), che include anche le frequenze utilizzate nelle reti cellulari a banda larga delle generazioni precedenti (1G, 2G, 3G e 4G)

Gli articoli individuati attraverso la consultazione della banca dati e altre fonti sono stati 5 052. A seguito della rimozione dei duplicati (77) e dell'esclusione degli articoli non pertinenti (4 886) in base al titolo e agli abstract, sono rimasti 89 articoli. Sulla base dello screening dei testi integrali, sono poi stati esclusi altri 43 articoli; di conseguenza, gli articoli pubblicati concernenti le frequenze pertinenti ai fini dell'inclusione nella presente sintesi qualitativa sono stati 46, corrispondenti a 39 studi. In tre casi è stato pubblicato più di un articolo recante informazioni sullo stesso studio per differenti *endpoint* relativi alla riproduzione/lo sviluppo (Fig. 15).

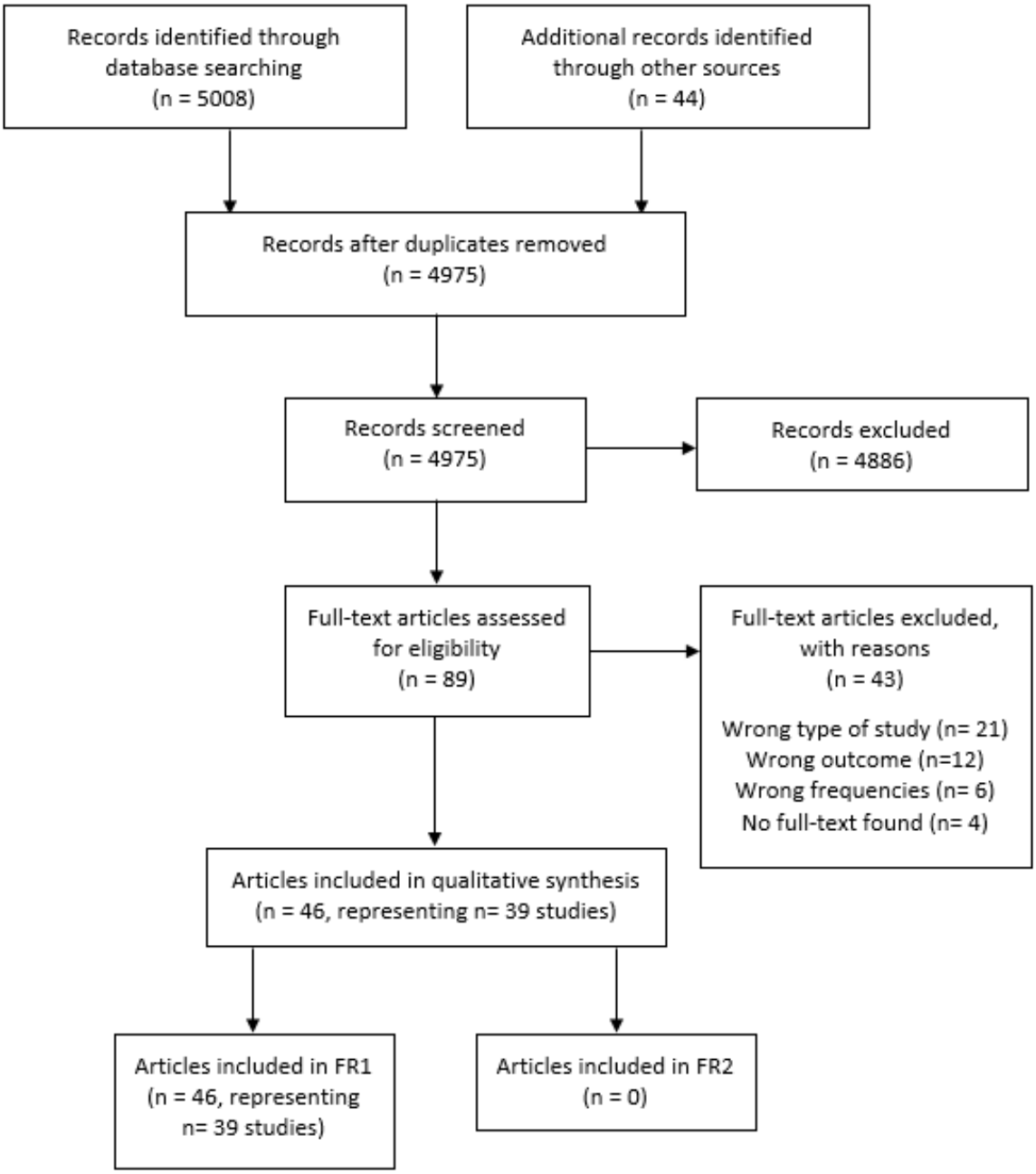
In questa fase è stata operata anche una selezione in base alla gamma di frequenza: fra i 46 articoli/39 studi, tutti riguardavano esposizioni in relazione alla gamma FR1 e nessuno alla gamma FR2.

Un'altra selezione si è basata sulle linee guida dello studio NTP Modified One Generation Study e dell'OCSE 443 del 2014 (Foster et al., 2014), che sono globalmente riconosciute come lo standard di riferimento per la pianificazione, l'esecuzione e il monitoraggio di saggi biologici sperimentali sugli animali (roditori), al fine di rilevare effetti in materia di patologia dello sviluppo, interferenti endocrini, riproduzione femminile, riproduzione maschile ed effetti sul sistema riproduttivo.

Il disegno di studio, conformemente alle linee guida, prevede l'uso di almeno 10 animali/sesso/gruppo al fine di produrre risultati statisticamente solidi. Partendo da tale presupposto, gli articoli sono stati distribuiti per tipo di studio, cioè riproduzione maschile, riproduzione femminile, patologia dello sviluppo.

Per ogni studio è riportato l'abstract, unitamente alle tabelle riassuntive delle informazioni più importanti. Un esperto ad alto livello ha valutato l'adeguatezza di ciascuno studio ai fini della valutazione degli effetti sulla riproduzione e lo sviluppo (adeguato/inadeguato), e ha prodotto una sintesi complessiva dei risultati (positivi/negativi/equivoci) secondo i criteri descritti nella sezione sulla metodologia.

Figura 15 – Diagramma di flusso. Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo negli animali da esperimento FR1



TOSSICITÀ PER LA RIPRODUZIONE

Topi maschi (tabelle 21, a, b)

1. Mugunthan et al., 2012.

India. Topi. Tossicità per la riproduzione.

Topi (n=18) sono stati esposti a radiazioni a frequenze 2G ultraelevate 48 minuti al giorno per un periodo da 30 a 180 giorni. La quantità di campo elettromagnetico (CEM) esposto è stata calcolata con un misuratore di frequenza delle radiazioni. 18 topi sono stati esposti a radiazioni emesse da telefoni cellulari 2G alla gamma di frequenza 900-1 900 MHz e 18 topi sono stati utilizzati come controllo fittizio. I topi del gruppo di controllo fittizio (n=18) sono stati esposti a condizioni simili senza essere sottoposti a un'esposizione a 2G. Il peso di ogni animale è stato registrato prima del sacrificio. Tre animali sono stati sacrificati rispettivamente dopo 30, 60, 90, 120, 150 e 180 giorni di esposizione nel gruppo sperimentale, trascorse 24 ore dall'ultima esposizione. Lo stesso numero di animali di controllo è stato sacrificato in un periodo simile. Sono stati raccolti campioni di sangue per misurare il testosterone plasmatico e sono stati misurati e analizzati le dimensioni, il peso e il volume dei testicoli. Sezioni di testicolo sono state analizzate al microscopio ottico per esaminarne i cambiamenti strutturali. Risultati: nel gruppo esposto a 2G il peso degli animali è stato inferiore nel primo, secondo e quarto mese (valore p ≤0,05). Il peso medio dei testicoli dei topi esposti a 2G è significativamente diminuito in tutti i mesi tranne il quarto (valore p <0,05) e il volume medio dei testicoli si è significativamente ridotto nei primi tre mesi (valore p 0,02). La densità media dei tubuli seminiferi per unità di superficie era significativamente più bassa (valore p <0,001) nei testicoli esposti a 2G. Il diametro medio del tubulo seminifero è significativamente diminuito nei testicoli esposti a 2G (il valore p è altamente significativo <0,001), eccetto nel secondo mese. Il numero medio di cellule di Sertoli e di cellule di Leydig si è significativamente ridotto nei topi esposti a radiazioni 2G (il valore p è altamente significativo <0,001). Rispetto al gruppo di controllo, il livello medio di testosterone sierico dei topi esposti a 2G era significativamente più basso (valore p 0,004). I seguenti cambiamenti microscopici sono stati rilevati nei testicoli dei topi esposti alle radiazioni dei telefoni cellulari 2G. 1. Interstizio apparentemente largo. 2. Cellule di Sertoli e spermatogoni staccati dalla lamina basale. 3. Degenerazione vacuolare e desquamazione dell'epitelio seminifero. La maggior parte dei tubuli periferici ha mostrato un arresto della maturazione nella spermatogenesi. I tubuli seminiferi hanno ottenuto un punteggio compreso tra 8 e 9 utilizzando il sistema di punteggio della biopsia testicolare di Johnson. L'esposizione cronica a radiazioni a frequenza ultraelevata emesse da un telefono cellulare 2G potrebbe causare cambiamenti microscopici nei tubuli seminiferi, una riduzione del numero di cellule di Sertoli e Leydig e un calo del livello di testosterone sierico. L'uso a lungo termine dei telefoni cellulari potrebbe causare infertilità maschile.

Commento: adeguato/positivo.

2. Shahin et al., 2014.

India. Topi svizzeri (M). Tossicità per la riproduzione.

Topi di dodici settimane sono stati esposti a radiazioni MW non termiche di basso livello a 2,45 GHz (CW per 2/giorno per 30 giorni, densità di potenza = 0,029812 mW/cm2 e SAR = 0,018 W/Kg). Sono stati eseguiti la conta spermatica e il test di vitalità degli spermatozoi e sono stati trattati gli organi vitali per studiare diversi parametri di stress. Il plasma è stato utilizzato per il testosterone e i testicoli per il saggio 3b HSD. Sui testicoli è stata eseguita anche l'analisi immunoistochimica del 3b HSD e dell'ossido nitrico sintasi (i-NOS). Si è osservato che l'irradiazione con MW ha indotto una significativa diminuzione della conta spermatica e della vitalità degli spermatozoi unitamente alla riduzione del diametro dei tubuli seminiferi e la loro degenerazione. Nel gruppo di topi esposti è stata osservata anche una riduzione dell'attività testicolare di 3b HSD e dei livelli plasmatici di testosterone. È stata rilevata una maggiore espressione di i-NOS testicolare nel gruppo di topi irradiati con MW. Inoltre, questi effetti negativi sulla riproduzione suggeriscono che l'esposizione cronica a radiazioni MW non ionizzanti può portare all'infertilità attraverso la via mediata dalle specie di radicali liberi.

Commenti: adeguato/positivo.

Zhu et al., 2015.

Stati Uniti. Topi ICR (M, SPF). Tossicità per la riproduzione.

Topi ICR maschi adulti sono stati esposti a campi a radiofrequenza (RF) a onda continua a 900 MHz. Dopo un periodo di quarantena di sette giorni, gli animali sono stati pesati (20 ± 2 gm) e randomizzati in tre gruppi separati di dieci topi ciascuno per diverse esposizioni: a. RF a onda continua a 900 MHz con intensità di potenza di 1,6 mW/cm2, 4 ore/giorno per 15 giorni. b. Esposizione fittizia senza trasmissione di RF (topi di controllo). c. Una dose acuta di radiazioni γ da 2 Gy (GR, controlli positivi). Al termine dell'esposizione, ogni topo è stato alloggiato in una gabbia con tre esemplari di topi femmine vergini mature per l'accoppiamento. Dopo sette giorni, ogni topo maschio è stato trasferito in una nuova gabbia e accoppiato con un secondo gruppo di tre femmine. Questo processo è stato ripetuto per un totale di quattro settimane consecutive. I topi maschi sottoposti a esposizione fittizia e quelli sottoposti a un'irradiazione acuta da 2 Gy (GR) sono stati gestiti in modo simile e utilizzati rispettivamente come controlli non esposti e controlli positivi. Tutte le femmine sono state sacrificate al 18° giorno di gestazione e dal presunto accoppiamento e i contenuti dei loro uteri sono stati esaminati. Le osservazioni complessive durante le quattro settimane di accoppiamento hanno indicato che gli esemplari di topi femmine non esposti accoppiati con topi maschi esposti a RF non hanno mostrato differenze significative nella percentuale di gravidanze, impianti totali, impianti vivi e impianti morti rispetto agli esemplari accoppiati con topi sottoposti a esposizione fittizia. Al contrario, le femmine di topo accoppiate con maschi esposti a GR hanno evidenziato un modello coerente di differenze significative negli indici di cui sopra in tutte e quattro le settimane di accoppiamento. Pertanto, i dati hanno indicato un'assenza di potenziale mutageno dell'esposizione a RF nelle cellule germinali dei topi maschi.

Commento: adeguato/negativo.

3. Pandey et al., 2017.

India. Topi svizzeri (M). Tossicità per la riproduzione.

Topi albini svizzeri sono stati esposti a RRF (900 MHz) per 4 ore e 8 ore al giorno per 35 giorni. Un gruppo di animali è stato abbattuto al termine del periodo di esposizione, mentre altri sono stati tenuti in vita per altri 35 giorni dopo l'esposizione. L'esposizione a RRF ha causato la depolarizzazione delle membrane mitocondriali con conseguente destabilizzazione dell'omeostasi redox cellulare. Negli animali esposti a RRF sono stati osservati aumenti statisticamente significativi dell'indice di danno alle cellule germinali e dei difetti della testa degli spermatozoi. La valutazione citometrica a flusso dei sottotipi di cellule germinali nei testicoli dei topi ha rivelato aumenti dell'ordine di 2,5 nelle popolazioni di spermatogoni con diminuzioni significative degli spermatidi. È stata riscontrata una riduzione di quasi quattro volte nel passaggio da spermatogoni a spermatidi (1C:2C) e di tre volte nel passaggio da spermatociti primari a spermatidi (1C:4C) indicando un arresto nella fase premeiotica della spermatogenesi che ha portato alla perdita di cellule germinali post-meiotiche, come evidenziato dall'istologia dei testicoli e dalla bassa conta spermatica negli animali esposti a RRF. Sono state osservate anche alterazioni istologiche come la desquamazione delle cellule germinali immature nel lume del tubulo seminifero, la deplezione dell'epitelio e l'arresto della maturazione. Tuttavia, tutti questi cambiamenti hanno mostrato un recupero a vari livelli dopo il periodo post-esposizione, indicando che gli effetti negativi delle RRF sulle cellule germinali dei topi sono dannosi ma reversibili. In conclusione, lo stress ossidativo indotto dall'esposizione a RRF provoca danni al DNA delle cellule germinali che alterano la progressione del ciclo cellulare determinando una bassa conta spermatica nei topi.

Commenti: adeguato/positivo.

4. Pandey et al., 2018.

India. Topi svizzeri (M). Tossicità per la riproduzione.

Il presente studio ha analizzato l'effetto delle RRF con modulazione GSM (sistema globale di comunicazione mobile) a 900 MHz e dell'integrazione di melatonina sullo sviluppo delle cellule germinali durante la spermatogenesi. I topi albini svizzeri sono stati divisi in quattro gruppi. Un gruppo ha ricevuto

un'esposizione a RRF per tre ore due volte al giorno per 35 giorni e un altro gruppo ha ricevuto la stessa esposizione ma con melatonina (N-acetil-5-metossitriptammina) (MEL; 5 mg/kg pc/giorno). Altri due gruppi hanno ricevuto solo MEL o non sono stati sottoposti ad alcuna esposizione. Sono stati valutati l'anomalia della testa degli spermatozoi, la conta spermatica totale, il saggio biochimico per i perossidi lipidici, la riduzione del glutatione, l'attività di superossido dismutasi e l'istologia dei testicoli. Inoltre, nei testicoli, sono stati eseguiti la valutazione citometrica a flusso dei sottotipi di cellule germinali e il test della cometa. Negli animali esposti a RRF sono stati osservati danni estesi al DNA delle cellule germinali unitamente all'arresto nelle fasi premeiotiche della spermatogenesi fino a determinare una bassa conta spermatica e anomalie della testa degli spermatozoi. Inoltre, i saggi biochimici hanno evidenziato un'eccessiva generazione di radicali liberi con conseguenti cambiamenti istologici e morfologici rispettivamente nella morfologia dei testicoli e delle cellule germinali. Tuttavia, questi effetti sono diminuiti o risultavano assenti negli animali esposti a RRF con integrazione di melatonina. Pertanto, si può concludere che la melatonina inibisce l'arresto della spermatogenesi premeiotica nelle cellule germinali maschili attraverso il suo potenziale antiossidante e la capacità di migliorare le vie riparative del DNA, portando alla normale conta spermatica e morfologia degli spermatozoi negli animali esposti a RRF.

Commento*: *adeguato/positivo (gruppo trattato senza integrazione di melatonina).

5. Shahin et al., 2018.
India. Topi svizzeri. Tossicità per la riproduzione.

Lo scopo del presente studio era analizzare il percorso specifico alla base dell'apoptosi testicolare indotta dal carico di radicali liberi e dallo squilibrio redox a seguito dell'esposizione a radiazioni MW a 2,45 GHz e il grado di gravità contestualmente alla maggiore durata dell'esposizione. Topi maschi di dodici settimane sono stati esposti a radiazioni MW a 2,45 GHz [onda continua (CW) con densità di potenza media complessiva di 0,0248 mW/cm2 e valore di SAR medio complessivo a corpo intero di 0,0146 W/kg] per due ore al giorno per un periodo di 15, 30 e 60 giorni. Sono stati valutati i seguenti elementi: istologia testicolare, testosterone sierico, ROS, NO, livello di MDA, attività di enzimi antiossidanti, espressione di proteine pro-apoptotiche (p53 e Bax), proteine anti-apoptotiche (Bcl-2 e Bcl-xL), citocromo-c, caspasi-3 attiva/inattiva e PARP-1 non scissa. I risultati suggeriscono che lo squilibrio redox testicolare indotto dall'esposizione alle radiazioni MW a 2,45 GHz non solo determina una maggiore apoptosi testicolare tramite il percorso mediato da Bax-caspasi-3 dipendente da p53, ma aumenta anche il grado di gravità apoptotica in funzione della durata.

***Commento*: *adeguato/positivo*.**

Topi femmine (Tabella 22, a)

6. Gul et al., 2009.
Turchia. Ratti (F). Tossicità per la riproduzione.

Lo scopo di questo studio era esaminare l'eventuale presenza di effetti tossici derivanti dalle microonde dei telefoni cellulari sulle ovaie dei ratti. In questo studio sono stati utilizzati 82 cuccioli femmina di ratto di 21 giorni di età (43 nel gruppo di studio e 39 nel gruppo di controllo). I ratti gravidi del gruppo di studio sono stati esposti a telefoni cellulari posti sotto le gabbie di polipropilene durante l'intero periodo della gravidanza. La gabbia non conteneva alcun tipo di materiale che potesse influenzare i campi elettromagnetici. Un telefono cellulare in modalità standby per 11 ore e 45 minuti è stato acceso in modalità di chiamata per 15 minuti ogni 12 ore con la batteria costantemente in carica. Il 21° giorno dopo il parto, i cuccioli femmina di ratto sono stati abbattuti e ne sono state rimosse le ovaie destre. Sono stati misurati i volumi delle ovaie ed è stato contato il numero di follicoli di una sezione su dieci. L'analisi ha rivelato che nel gruppo di studio il numero di follicoli era inferiore a quello del gruppo di controllo. Il numero ridotto di follicoli nei cuccioli esposti alle microonde dei telefoni cellulari suggerisce che l'esposizione intrauterina ha effetti tossici sulle ovaie. Si ipotizza che le microonde dei telefoni cellulari potrebbero ridurre il numero di follicoli dei ratti mediante diversi meccanismi noti e, senza dubbio, innumerevoli meccanismi ancora sconosciuti.

Commento*: *adeguato/equivoco.

7. Shahin et al., 2017.

India. Topi svizzeri (F). Tossicità per la riproduzione.

Il presente studio ha esaminato gli effetti a lungo termine delle radiazioni dei telefoni cellulari (1 800 MHz) in modalità standby, composizione e ricezione sulla funzione riproduttiva femminile (istoarchitettura ovarica e uterina, steroidogenesi) e sulle risposte allo stress (stress ossidativo e nitrosativo). Si è osservato che le radiazioni dei telefoni cellulari inducono un aumento significativo di ROS e NO, della perossidazione lipidica, del contenuto totale di carbonile e del corticosterone sierico, unitamente a una significativa diminuzione degli enzimi antiossidanti nell'ipotalamo, nell'ovaia e nell'utero dei topi. Rispetto al gruppo di controllo, i topi esposti hanno evidenziato una riduzione del numero di follicoli in via di sviluppo e maturi, nonché dei corpi lutei. Livelli sierici significativamente ridotti di gonadotropine ipofisarie (LH, FSH), steroidi sessuali (E2 e P4) ed espressione di SF-1, StAR, P-450scc, 3beta-HSD, 17beta-HSD, citocromoP-450 aromatasi, ER-alfa e ER-beta sono stati osservati in tutti i gruppi di topi esposti rispetto al gruppo di controllo. Questi risultati suggeriscono che le radiazioni dei telefoni cellulari inducono stress ossidativo e nitrosativo, che influisce sulle prestazioni riproduttive delle femmine di topo.

Commento*: *adeguato/positivo.

Ratti maschi (tabelle 23, a-c)

8. Ozguner et al., 2005.

Cina. Ratti Sprague-Dawley (M). Tossicità per la riproduzione.

Lo scopo di questo studio sperimentale era determinare gli effetti biologici e morfologici dei CEM a radiofrequenza (RF) a 900 MHz sui testicoli dei ratti. Lo studio è stato condotto nel maggio 2004 nei laboratori di ricerca fisiologica e istologica dell'Università Süleyman Demirel, Facoltà di medicina, Isparta, Turchia. 20 ratti maschi Sprague-Dawley adulti di peso compreso tra 270 e 320 gm sono stati randomizzati in due gruppi da dieci animali: il gruppo I (gruppo di controllo) non è stato esposto a CEM, mentre il gruppo II (gruppo CEM) è stato esposto per 30 minuti al giorno, 5 giorni alla settimana per 4 settimane a CEM a 900 MHz. I tessuti dei testicoli sono stati sottoposti a esame istologico e morfologico. Sono stati registrati il punteggio della biopsia testicolare e la percentuale di tessuto interstiziale sull'intero tessuto testicolare. I livelli di testosterone sierico, ormone luteinizzante (LH) plasmatico e ormone follicolo-stimolante (FSH) sono stati sottoposti a saggio biochimico. Risultati: il peso dei testicoli, il punteggio della biopsia testicolare e la percentuale di tessuto interstiziale sull'intero tessuto testicolare non hanno dimostrato differenze significative nel gruppo CEM rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, il diametro dei tubuli seminiferi e l'altezza media dell'epitelio germinale sono significativamente diminuiti nel gruppo CEM ($p<0,05$). Nel gruppo CEM sono state osservate una diminuzione significativa del livello sierico totale di testosterone ($p<0,05$) e una diminuzione non significativa dei livelli di LH plasmatico e FSH rispetto al gruppo di controllo ($p>0,05$). Gli effetti biologici e morfologici risultanti dall'esposizione a CRF a 900 MHz non forniscono alcun supporto alle ipotesi di effetti negativi sulla spermatogenesi e sull'epitelio germinale. Pertanto, alterazioni morfologiche testicolari possono essere dovute a cambiamenti ormonali.

Commento*: *adeguato/positivo.

9. Lee et al., 2010.

Corea. Ratti Sprague Dawley (M). Tossicità per la riproduzione.

Sono stati esaminati i cambiamenti istologici indotti da campi a radiofrequenza (RF) sui testicoli di ratto, in particolare per quanto riguarda processi sensibili come la spermatogenesi. Ratti maschi (20 x gruppo) sono stati esposti a RF a 848,5 MHz per 12 settimane. Il programma di esposizione a RF consisteva in due periodi di esposizione di 45 minuti, separati da un intervallo di 15 minuti. Il tasso di assorbimento specifico (SAR) medio di RF a corpo intero era di 2,0 W/kg. Sono stati quindi esaminati gli elementi correlati alla funzione testicolare, come la conta spermatica nella coda dell'epididimo, le concentrazioni di malondialdeide nei testicoli e nell'epididimo, la frequenza delle fasi della spermatogenesi, la conta delle cellule germinali e

l'aspetto delle cellule apoptotiche nei testicoli. Sono stati altresì eseguiti un immunoblot su p53, bcl-2, caspasi-3, p21 e PARP nei testicoli degli animali sottoposti a esposizione fittizia ed esposti a RF. Sulla base di questi risultati, si è concluso che l'esposizione subcronica a RF a 848,5 MHz con valori di SAR pari a 2,0 W/kg non ha prodotto effetti negativi osservabili sulla spermatogenesi di ratto.

Commento*: *adeguato/negativo.

10. Imai et al., 2011.

Giappone. Ratti Sprague-Dawley (M). Tossicità per la riproduzione.

Negli ultimi anni sono emerse preoccupazioni in merito al fatto che la vicinanza del telefono cellulare agli organi riproduttivi come i testicoli possa causare disfunzioni, in particolare una diminuzione dello sviluppo e della produzione di spermatozoi e, quindi, della fertilità maschile. Il presente studio è stato condotto al fine di analizzare gli effetti di un campo elettromagnetico a 1,95 GHz sulla funzione testicolare in ratti Sprague-Dawley maschi. Animali di cinque settimane sono stati divisi in tre gruppi da 24 ratti ciascuno ed è stato impiegato un segnale ad accesso multiplo a divisione di codice a banda larga (WCDMA) a 1,95 GHz, utilizzato per il servizio di libertà di accesso multimediale mobile (FOMA), per un'esposizione a corpo intero di 5 ore al giorno, 7 giorni alla settimana per 5 settimane (il periodo compreso fra le cinque e le dieci settimane di età, corrispondente alla maturazione riproduttiva del ratto). I tassi di assorbimento specifico (SAR) medi a corpo intero degli esemplari sono stati stabiliti in modo che ammontassero rispettivamente a 0,4 e 0,08 W/kg. Il gruppo di controllo è stato sottoposto a un'esposizione fittizia. Non sono state riscontrate differenze nell'aumento del peso corporeo o nel peso dei testicoli, dell'epididimo, delle vescicole seminali e della prostata tra i gruppi. Il numero di spermatozoi nei testicoli e nell'epididimo non è diminuito nei gruppi esposti al campo elettromagnetico (CEM) e, anzi, la conta spermatica testicolare è significativamente aumentata con un valore di SAR pari a 0,4. Non sono state osservate anomalie per quanto riguarda la motilità o la morfologia degli spermatozoi e l'aspetto istologico dei tubuli seminiferi, compresa la fase del ciclo spermatogenico. Pertanto, nelle attuali condizioni di esposizione, non è emersa alcuna tossicità testicolare.

Commento*: *adeguato/negativo.

11. Meo et al., 2011.

Arabia Saudita. Ratti Wistar. Tossicità per la riproduzione.

40 esemplari maschi di ratti albini Wistar sono stati divisi in tre gruppi. Il primo gruppo, costituito da otto esemplari, è stato utilizzato come gruppo di controllo. Il secondo gruppo [gruppo B, n=16] è stato esposto a radiazioni di telefoni cellulari per 30 minuti al giorno e il terzo gruppo [gruppo C, n=16] è stato esposto a radiazioni di telefoni cellulari per 60 minuti al giorno per un periodo totale di tre mesi. Al microscopio ottico sono stati osservati cambiamenti morfologici nei testicoli indotti dalle radiazioni di telefoni cellulari. Nei testicoli dei ratti albini l'esposizione alle radiazioni di telefoni cellulari per 60 minuti al giorno ha causato un tasso di ipospermatogenesi del 18,75 % e un tasso di arresto della maturazione del 18,75 % rispetto ai controlli abbinati. Tuttavia, non sono stati osservati risultati anomali nei ratti albini esposti alle radiazioni di telefoni cellulari per 30 minuti al giorno per un periodo totale di tre mesi. L'esposizione a lungo termine alle radiazioni di telefoni cellulari può causare ipospermatogenesi e arresto della maturazione degli spermatozoi nei testicoli dei ratti albini Wistar.

Commento*: *adeguato (numero inferiore di animali come controlli)/equivoco.

12. Al-Damegh, 2012.

Arabia Saudita. Ratti Wistar (M). Tossicità per la riproduzione.

Lo scopo di questo studio era esaminare i possibili effetti delle radiazioni elettromagnetiche derivanti dall'uso di telefoni cellulari convenzionali sullo stato ossidante e antiossidante del sangue e del tessuto testicolare di ratto e determinare il possibile ruolo protettivo delle vitamine C ed E nel prevenire gli effetti dannosi delle radiazioni elettromagnetiche sui testicoli. La popolazione di studio comprendeva 120 esemplari maschi di ratti albini Wistar, distribuiti almeno in dieci esemplari per ciascun gruppo. I gruppi di

trattamento sono stati esposti a un campo elettromagnetico, a un campo elettromagnetico associato a vitamina C (40 mg/kg/giorno) o a un campo elettromagnetico associato a vitamina E (2,7 mg/kg/giorno). Tutti i gruppi sono stati esposti alla stessa frequenza elettromagnetica per 15, 30 e 60 minuti al giorno per due settimane. Nel gruppo esposto a elettromagnetismo è stato rilevato un aumento significativo del diametro dei tubuli seminiferi con un'interruzione disorganizzata del ciclo spermatico del tubulo seminifero. Negli animali esposti a elettromagnetismo il diene coniugato, l'idroperossido lipidico e le attività di catalasi nel siero e nel tessuto testicolare sono aumentati di tre volte, mentre i livelli totali di glutatione e glutatione perossidasi nel siero e nel tessuto testicolare sono diminuiti di tre-cinque volte. I risultati indicano che l'effetto avverso della frequenza elettromagnetica generata ha avuto un impatto negativo sull'architettura testicolare e sull'attività enzimatica. Questo risultato ha anche evidenziato il possibile ruolo delle vitamine C ed E nel mitigare lo stress ossidativo imposto ai testicoli e nel ripristinare la normalità negli stessi.

Commento: adeguato/positivo.

13. Celik et al., 2012.
Turchia. Ratti Wistar (M). Tossicità per la riproduzione.

Ratti maschi Wistar-Kyoto sono stati inseriti in un gruppo di controllo o in un gruppo esposto a un campo elettromagnetico (CEM). Due telefoni cellulari con valori di tasso di assorbimento specifico di 1,58 sono stati collocati e lasciati spenti in gabbie che ospitavano 15 ratti inclusi nel gruppo di controllo e quattro telefoni cellulari sono stati collocati e lasciati accessi in gabbie che ospitavano 30 ratti inclusi nel gruppo sperimentale. Dopo tre mesi, sono stati valutati i pesi, i diametri dei tubuli seminiferi e le condizioni delle cellule spermatogene di tutti i testicoli dei ratti. Una metà di ciascun testicolo è stata esaminata anche al microscopio elettronico. Non sono state osservate differenze significative nei pesi dei testicoli, nei diametri dei tubuli seminiferi e nelle valutazioni istopatologiche tra i ratti esposti e non esposti ai campi elettromagnetici. L'analisi al microscopio elettronico ha rivelato che nel gruppo sperimentale lo spessore della membrana propria e il contenuto di fibre di collagene sono aumentati, mentre le vene capillari si sono estese. La vacuolizzazione comune nel citoplasma delle cellule di Sertoli, la crescita di strutture ad alta densità di elettroni e la presenza di grandi goccioline lipidiche sono state osservate come risultato notevole di questo studio. Sebbene le cellule esposte a CEM a lungo termine a basse dosi non presentassero risultati contrari alle condizioni di controllo, i cambiamenti osservati durante l'esame ultrastrutturale hanno dato l'impressione che potrebbero verificarsi cambiamenti significativi qualora il periodo di studio fosse esteso. Sono pertanto necessari studi di maggior durata per comprendere meglio gli effetti dei campi elettromagnetici sul tessuto testicolare.

Commenti: adeguato/negativo.

14. Lee et al., 2012.
Corea. Ratti Sprague Dawley (M). Tossicità per la riproduzione.

Sono stati esaminati gli effetti dell'esposizione combinata a campi elettromagnetici a radiofrequenze (CRF) sulla funzione testicolare dei ratti, in particolare per quanto riguarda processi sensibili come la spermatogenesi. Ratti maschi (20 per gruppo) sono stati esposti a singoli segnali a RF ad accesso multiplo a divisione di codice (CDMA) e ad accesso multiplo a divisione di codice a banda larga (WCDMA) per 12 settimane. Il programma prevedeva un'esposizione a RF di 45 minuti al giorno, 5 giorni a settimana per un totale di 12 settimane. Il tasso di assorbimento specifico (SAR) medio a corpo intero di CDMA e WCDMA era pari a 2,0 W/kg ciascuno, o 4,0 W/kg in totale. Sono stati esaminati elementi correlati alla funzione testicolare come la conta spermatica nella coda dell'epididimo, la concentrazione di testosterone nel siero sanguigno, le concentrazioni di malondialdeide nei testicoli e nell'epididimo, la frequenza delle fasi di spermatogenesi e l'aspetto delle cellule apoptotiche nei testicoli. Nei testicoli degli animali sottoposti a esposizione fittizia e a RF combinate sono stati eseguiti immunoblot su p53, bcl2, GADD45, ciclina G1 e HSP70. Sulla base dei risultati, si è giunti alla conclusione che l'esposizione simultanea a CRF CDMA e WCDMA con valori di SAR di 4,0 W/kg non ha determinato effetti negativi osservabili sulla spermatogenesi nei ratti.

Commento*: *adeguato/negativo.

15. Ozlem-Nisbet et al., 2012.
Turchia. Ratti Wistar (M). Tossicità per la riproduzione.

Ratti albini maschi Wistar (due giorni di età) in fase di sviluppo sono stati sottoposti a esposizioni. Ratti albini maschi Wistar (due giorni di età) sono stati esposti a CEM a 1 800 e 900 MHz per due ore ininterrotte al giorno per 90 giorni. Il controllo fittizio è stato mantenuto in condizioni simili, tranne per il fatto che il campo non è stato applicato per lo stesso periodo. Una volta raccolti i campioni di sangue, gli animali sono stati sacrificati trascorse 24 ore dall'ultima esposizione e ne sono stati raccolti i tessuti di interesse. Il testosterone plasmatico totale medio risultava simile tra i due gruppi di studio ed era significativamente più alto rispetto ai ratti del gruppo di controllo fittizio. La percentuale di motilità degli spermatozoi dell'epididimo era significativamente più alta nel gruppo con esposizione a 1 800 MHz (P <0,05). I tassi di spermatozoi con morfologia normale erano più alti e l'anomalia della coda e le anomalie percentuali totali erano più basse nel gruppo con esposizione a 900 MHz (P <0,05). I parametri istopatologici risultavano significativamente più elevati (P <0,05) nel gruppo con esposizione a 1 800 MHz. In conclusione, il presente studio ha indicato che l'esposizione all'onda elettromagnetica ha causato un aumento del livello di testosterone, della motilità degli spermatozoi dell'epididimo (in avanti) e della normale morfologia degli spermatozoi dei ratti. Di conseguenza, i campi elettromagnetici a 1 800 e 900 MHz potrebbero essere considerati una causa di pubertà precoce nei ratti in fase di sviluppo.

Commento*: *adeguato/positivo.

16. Bin-Meferijand El-kott, 2015.
Arabia Saudita. Ratti Sprague Dawley (M). Tossicità per la riproduzione.

Lo scopo di questo studio era valutare se l'estratto di foglie di moringa oleifera ricco di polifenoli fosse in grado di proteggere i testicoli di ratto contro i danni indotti dalle radiazioni elettromagnetiche (REM) sulla base della valutazione della conta spermatica, della vitalità, della motilità, della morfologia delle cellule spermatiche, degli antiossidanti (SOD e CAT), del marcatore dello stress ossidativo, dell'istopatologia del tessuto testicolare e dell'immunoistochimica del PCNA. Il campione era costituito da 60 ratti Wistar maschi che sono stati divisi in quattro gruppi uguali. Il primo gruppo (il controllo) ha ricevuto solo la dieta standard mentre il secondo gruppo ha ricevuto per otto settimane un'integrazione giornaliera di 200 mg/kg di estratto acquoso di foglie di moringa. Il terzo gruppo è stato esposto a campi a 900 MHz per un'ora al giorno per (sette) giorni alla settimana. Quanto al quarto gruppo, questo è stato esposto alle radiazioni dei telefoni cellulari e ha ricevuto l'estratto di moringa. Dai risultati è emerso che il gruppo trattato con REM ha evidenziato una diminuzione significativa dei parametri spermatici. Inoltre, l'esposizione a REM combinata al trattamento con estratto di moringa ha determinato un miglioramento significativo dei parametri spermatici. Tuttavia, i risultati istologici relativi al gruppo esposto a REM hanno mostrato tubuli seminiferi irregolari, pochi spermatogoni, cellule multinucleate giganti, spermatozoi degenerati e una riduzione significativa del numero di cellule di Leydig. Gli indici di etichettatura PCNA sono risultati significativi nel gruppo esposto a REM rispetto al gruppo di controllo. Inoltre, le REM influenzano la spermatogenesi e provocano l'apoptosi a causa del calore e di altre REM correlate allo stress nel tessuto testicolare. Questo studio conclude che l'esposizione cronica a REM ha determinato un danno testicolare che può essere prevenuto con l'utilizzo dell'estratto di foglie di moringa oleifera.

Commento*: *adeguato/positivo.

17. Liu et al., 2015.
Cina. Ratti Sprague-Dawley (M). Tossicità per la riproduzione.

24 ratti sono stati esposti a radiazioni elettromagnetiche a 900 MHz con un tasso di assorbimento speciale di 0,66 ± 0,01 W/kg per due ore al giorno. Dopo 50 giorni, sono state analizzate la conta spermatica, la morfologia, l'apoptosi, le specie reattive dell'ossigeno (ROS) e la capacità antiossidante totale (TAC) data dalla somma degli antiossidanti enzimatici e non enzimatici. Le tecniche western blot e RT-PCR sono state

utilizzate per determinare i livelli di espressione di proteine e geni correlati all'apoptosi, tra cui bcl-2, bax, citocromo c e caspasi-3. Risultati: nel presente studio, la percentuale di cellule spermatiche apoptotiche nel gruppo di esposizione è aumentata significativamente del 91,42 % rispetto al gruppo di controllo. Inoltre, la concentrazione di ROS nel gruppo di esposizione è aumentata del 46,21 %, mentre la TAC è diminuita del 28,01 %. Le radiazioni hanno inoltre ridotto drasticamente l'espressione di proteine e mRNA di bcl-2 e hanno aumentato quella di bax, citocromo c e caspasi-3. Conclusioni: le REM-RF determinano un aumento del livello di ROS e una diminuzione della TAC nello sperma di ratto. L'eccessivo stress ossidativo altera i livelli di espressione dei geni correlati all'apoptosi e innesca l'apoptosi degli spermatozoi attraverso vie di segnalazione di bcl-2, bax, citocromo c e caspasi-3.

***Commento*: *adeguato/positivo*.**

18. Saygin et al., 2015.

Turchia. Ratti Sprague Dawley. Tossicità per la riproduzione.

Lo scopo di questo studio era esaminare le radiazioni elettromagnetiche (REM) trasmesse da dispositivi wireless (2,45 GHz), che possono causare cambiamenti fisiopatologici o ultrastrutturali, nei testicoli dei ratti. Lo studio ha analizzato se un'integrazione di acido gallico (GA) possa ridurre tali effetti avversi, utilizzando ratti Sprague Dawley maschi di sei settimane. 48 ratti sono stati equamente divisi in quattro gruppi, che sono stati denominati: "controllo fittizio", "solo REM" (REM, 3 ore al giorno^{-1} per 30 giorni), "REM+GA" (30 mg/kg/al giorno) e "GA" (30 mg/kg/al giorno). I livelli di malondialdeide (MDA) e dello stato ossidante totale (TOS) sono aumentati (p=0,001 per entrambi) nel gruppo "solo REM". I livelli di TOS e dell'indice di stress ossidativo (OSI) sono diminuiti in misura significativa nel gruppo trattato "GA" (p=0,001 e p=0,045, rispettivamente). Le attività dello stato antiossidante totale (TAS) sono diminuite nel gruppo "solo REM" e sono aumentate nel gruppo con trattamento "GA" (p=0,001 e p=0,029, rispettivamente). I livelli di testosterone e del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) sono diminuiti nel gruppo "solo REM", ma non in misura significativa. I livelli di testosterone e VEGF sono aumentati nel gruppo "REM+GA", rispetto al gruppo "solo REM" (p=0,002), e sono aumentati anche nel gruppo "GA" rispetto al gruppo di controllo e "solo REM" (p=0,044 e p=0,032, rispettivamente). La colorazione della prostaglandina E2 (PGE2) e del peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) è aumentata nei tubuli dei testicoli nel gruppo "solo REM" (p<0,001 per entrambi) ed è diminuita nei tubuli dei testicoli nel gruppo "REM+GA" (p<0,001 per tutti i parametri). Nel gruppo "solo REM", la maggior parte dei tubuli conteneva meno spermatozoi con una diminuzione della conta spermatica nei tubuli dei testicoli. Tutti questi risultati e la reazione rigenerativa, caratterizzata da attività mitotica, risultavano amplificati nelle cellule dei tubuli seminiferi dei testicoli del gruppo "REM+GA" (p<0,001). L'esposizione a REM a lungo termine ha provocato una fisiopatologia testicolare tramite danno ossidativo e infiammazione. Il GA può avere effetti migliorativi sulla fisiopatologia prepuberale dei testicoli di ratto.

***Commento*: *adeguato/positivo*.**

19. Bilgici et al., 2018.

Turchia. Ratti Wistar (M). Tossicità per la riproduzione.

Lo studio ha analizzato l'effetto infiammatorio e il danno ai testicoli nei ratti esposti a un basso livello di campi elettromagnetici (CEM) a radiazioni a microonde a 2,45 GHz. 22 ratti Wistar sono stati divisi in due gruppi. Il gruppo 1 è stato utilizzato come gruppo di controllo e non è stato esposto a campi elettromagnetici. Il gruppo 2 è stato esposto a CEM di basso livello (campo E medio 3,68 ± 0,36 V/m, valore medio di SAR a corpo intero, 0,0233 W/kg, in 10 g di tessuto) a 2,45 GHz per un'ora al giorno per 30 giorni consecutivi. Al termine dello studio, sono stati misurati i livelli di interleuchina-6 (IL-6), interleuchina-10 (IL-10), interleuchina-32 (IL-32) e proteina C-reattiva (PCR) nel siero di ratto e i livelli di IL-6, IL-10, IL-32 nel tessuto testicolare di ratto. Inoltre, i tessuti testicolari sono stati valutati istopatologicamente in termini di spermatogenesi e necrosi della coagulazione. I livelli sierici di IL-6 e PCR sono risultati significativamente differenti nel gruppo di studio rispetto al gruppo di controllo (p<.05), ma non è stata rilevata alcuna differenza significativa nei livelli sierici di IL-10 e IL-32 e nei livelli di IL-6, IL-10 e IL-32 del tessuto testicolare rispetto al gruppo di controllo (p>.05). D'altra parte, la valutazione istopatologica del tessuto testicolare ha

rivelato una differenza significativa nella necrosi e nella spermatogenesi rispetto al gruppo di controllo ($p<.05$). Si può concludere che il CEM di basso livello a 2,45 GHz determina un aumento dell'infiammazione e del danno ai testicoli, nonché dell'impatto negativo sulla funzione del sistema riproduttivo maschile.

***Commento*: *adeguato/positivo*.**

20. Guo et al., 2019.
Cina. Ratti Sprague-Dawley. Tossicità per la riproduzione.

In alcune condizioni professionali i lavoratori sono inevitabilmente esposti a campi a radiofrequenza (RF) ad alta intensità. In questo studio sono stati analizzati gli effetti dell'esposizione di un mese a un campo a RF pulsate modulate a 220 MHz alla densità di potenza di 50 W/m2 sulla qualità del seme di ratti maschi adulti. La qualità del seme è stata valutata misurando il numero, l'anomalia e il tasso di sopravvivenza delle cellule spermatiche. La morfologia dei testicoli è stata esaminata mediante colorazione con ematossilina-eosina. I livelli relativi ai fattori di secrezione da parte delle cellule di Sertoli (SC) e delle cellule di Leydig (LC) sono stati determinati mediante saggio di immunoassorbimento enzimatico (ELISA). Il livello di caspasi-3 scissa nei testicoli è stato rilevato mediante colorazione con immunofluorescenza. Infine, i livelli di espressione della proteina correlata all'apoptosi (caspasi-3, BAX e BCL2) nei testicoli sono stati valutati mediante western blot. Rispetto al gruppo di controllo fittizio, la qualità del seme nel gruppo RF è diminuita in misura significativa. I livelli relativi ai fattori di secrezione delle SC e la morfologia dei testicoli hanno mostrato un evidente cambiamento a seguito dell'esposizione a RF. Il livello relativo al fattore di secrezione delle LC è diminuito in misura significativa a seguito dell'esposizione a RF. I livelli di caspasi-3 scissa, caspasi-3 e il rapporto BAX/BCL2 nei testicoli sono aumentati notevolmente a seguito dell'esposizione alle RF. Questi dati, nel complesso, hanno suggerito che nelle attuali condizioni sperimentali l'esposizione a RF pulsate modulate a 220 MHz potrebbe compromettere la qualità del seme dei ratti, e che l'interruzione della funzione di secrezione delle LC e l'aumento dell'apoptosi delle cellule dei testicoli indotto dal campo RF potrebbero essere dovuti a questo effetto dannoso.

***Commento*: *adeguato/positivo*.**

21. Yu et al., 2020.
Cina. Ratti Sprague Dawley. Tossicità per la riproduzione (esp.1 e 2).

La correlazione tra l'esposizione a lungo termine a radiazioni elettromagnetiche a radiofrequenza di smartphone (REM-RFS) e il declino della fertilità maschile è sempre più oggetto di attenzione da parte della comunità medica. Sebbene gli organi riproduttivi maschili siano spesso esposti a REM-RFS, attualmente si sa poco sugli effetti diretti a lungo termine di tale esposizione sui testicoli e sul suo coinvolgimento nella soppressione del potenziale riproduttivo maschile. Il presente studio si propone di analizzare questo problema utilizzando REM-RFS 4G nei ratti. Un modello di esposizione unico con l'utilizzo di uno smartphone 4G ha consentito un'esposizione localizzata sullo scroto dei ratti per 6 ore al giorno (lo smartphone è stato mantenuto in modalità conversazione attiva e ha ricevuto una chiamata esterna per un minuto a intervalli di 10 minuti). I risultati hanno mostrato che l'esposizione a REM-RFS per 150 giorni ha determinato una riduzione della qualità del seme e del peso della progenie, unitamente a danni ai testicoli. Tuttavia, questi effetti avversi non si sono manifestati nei ratti esposti a REM-RFS per 50 o 100 giorni. L'analisi di sequenziamento e il western blot hanno suggerito una sovraespressione di Spock3 nei testicoli di ratti esposti a REM-RFS per 150 giorni. L'inibizione della sovraespressione di Spock3 ha migliorato il declino della qualità del seme e ha alleviato il danno ai testicoli e il disturbo BTB nei ratti esposti. Inoltre, l'esposizione a REM-RFS ha soppresso l'attività MMP2, aumentando l'attività dei complessi MMP14-Spock3 e diminuendo i complessi MMP14-MMP2; questi risultati sono stati annullati dall'inibizione di Spock3. Pertanto, l'esposizione a lungo termine a REM-RFS 4G ha diminuito la fertilità maschile interrompendo direttamente l'asse Spock3-MMP2-BTB nei testicoli dei ratti adulti. In base alle informazioni in possesso degli autori, questo è il primo studio a mostrare la tossicità diretta delle REM-RFS sui testicoli a seguito di un'esposizione a lungo termine.

***Commento*: *adeguato/positivo*.**

TOSSICITÀ PER LO SVILUPPO

Criceti (Tabella 24, a)

22. Lerchl 2008a, 2008b, 2008c.
Germania. Criceti Djungarian. Tossicità per lo sviluppo.

In tre esperimenti, esemplari maschi di criceti Djungarian adulti (Phodopus sungorus) sono stati esposti 24 ore al giorno per 60 giorni a campi elettromagnetici a radiofrequenza (CRF) a 383, 900 e 1 800 MHz, con modulazione a norma degli standard TETRA (383 MHz) e GSM (900 e 1 800 MHz), rispettivamente. Un sistema di guida d'onda radiale ha assicurato un'esposizione ben definita e uniforme a tassi di assorbimento specifico medi a corpo intero di 80 mW/kg, pari al limite superiore di esposizione a corpo intero della popolazione generale in Germania e in altri paesi. Per ogni esperimento, avvalendosi di due guide d'onda identiche, i criceti sono stati sottoposti a esposizione (n = 120) ed esposizione fittizia (n = 120) in cieco. In tutti gli esperimenti, i livelli di melatonina pineale e sierica e il peso dei testicoli, del cervello, dei reni e del fegato non sono stati influenzati. A 383 MHz, l'esposizione ha determinato un aumento transitorio significativo del peso corporeo fino al 4 %, mentre a 900 MHz questo aumento del peso corporeo è stato più pronunciato (fino al 6 %) e non transitorio. A 1 800 MHz non è stato osservato alcun effetto sul peso corporeo. I risultati confermano i risultati precedenti che non hanno mostrato effetti correlati ai CRF sui livelli di melatonina in vivo e in vitro. I dati sono in linea con l'ipotesi secondo cui l'energia RF assorbita potrebbe provocare cambiamenti metabolici fino a causare aumenti di peso corporeo negli animali esposti. I dati corroborano l'idea che gli effetti metabolici dei CRF devono essere analizzati in modo più dettagliato in studi futuri.

Commenti: adeguato/negativo.

Topi (Tabella 25, a-c)

23. Finnie et al. a, b (2006, 2009)
Topi BALB/c. Tossicità per lo sviluppo.

Lo studio si propone di determinare se l'esposizione del cervello fetale di topo, durante l'intera gestazione, a campi a radiofrequenze di telefoni cellulari produce una risposta allo stress rilevabile mediante induzione di proteine da shock termico (HSP). Utilizzando un sistema di esposizione appositamente progettato a 900 MHz, topi gravidi sono stati sottoposti a una singola esposizione in campo lontano su tutto il corpo a un tasso di assorbimento specifico di 4 W/kg per 60 minuti al giorno dal giorno 1 al giorno 19 di gestazione. I topi del gruppo di controllo sono stati sottoposti a esposizione fittizia o sono stati lasciati liberi di muoversi in una gabbia per controllare eventuali stress causati da contenimento nel modulo di esposizione. Immediatamente prima del parto, al giorno 19, i cervelli fetali sono stati raccolti, fissati in paraformaldeide al 4 % e inclusi in paraffina. Da ciascun cervello sono state tagliate tre sezioni coronali comprendenti un'ampia gamma di regioni anatomiche ed eventuali risposte allo stress sono state rilevate mediante immunocolorazione per HSP25, 32 e 70. Risultati: non è stata riscontrata alcuna induzione di HSP32 o 70 in nessun cervello, mentre l'espressione di HSP25 si è limitata a due nuclei del tronco encefalico, verificandosi in modo coerente nei cervelli esposti e non esposti.

Commento: adeguato/negativo.

24. Lee et al., 2009.

Corea. Topi ICR. Tossicità per lo sviluppo (teratogenesi).

Il feto murino è un indicatore molto sensibile degli effetti dello stress o degli stimoli nell'ambiente. Pertanto, sono stati studiati gli effetti teratogeni dei campi elettromagnetici a radiofrequenze (CRF) multi-segnale sui feti di topo. Topi gravidi sono stati esposti contemporaneamente a due tipi di segnali RF: ad

accesso multiplo a divisione di codice (CDMA) e ad accesso multiplo a divisione di codice a banda larga (WCDMA). I topi hanno ricevuto due esposizioni al campo a RF della durata di 45 minuti, separate da un intervallo di 15 minuti, ogni giorno durante l'intero periodo di gestazione. Il tasso di assorbimento specifico (SAR) medio di CDMA o WCDMA a corpo intero era pari a 2,0 W/kg. Gli animali sono stati abbattuti senza crudeltà il 18° giorno di gestazione e i feti sono stati esaminati per valutarne mortalità, ritardo della crescita, cambiamenti nelle dimensioni della testa e altre anomalie morfologiche. Dai risultati è emerso per la prima volta che l'esposizione sperimentale simultanea a CRF CDMA e WCDMA non ha causato alcun effetto negativo osservabile sui feti di topo.

Commento: adeguato (breve esposizione giornaliera)/negativo.

25. Fragopoulou et al., 2010.
Grecia. Topi Balb/c. Tossicità per lo sviluppo.

Lo studio si concentra sullo sviluppo fetale a seguito di una lieve esposizione giornaliera di topi gravidi a radiazioni elettromagnetiche in campo vicino emesse da un telefono cellulare. L'indagine è stata motivata dal fatto che le radiazioni elettromagnetiche potenzialmente pericolose emesse dai telefoni cellulari sono attualmente di enorme interesse pubblico. Topi gravidi fisicamente comparabili sono stati esposti a radiazioni a radiofrequenza GSM a 900 MHz emesse da un telefono cellulare. Entro cinque ore dalla nascita, la maggior parte dei cuccioli è stata sottoposta a fissazione con successiva doppia colorazione in toto e istologia convenzionale in paraffina. Altri cuccioli sono rimasti con le loro madri fino all'eruzione dentale. Lo sviluppo strutturale è stato valutato esaminando nei neonati la presenza di anomalie e/o variazioni nei tessuti molli e nell'anatomia scheletrica. I neonati esposti a radiofrequenze elettromagnetiche mostravano a un esame esterno un fenotipo normale. Studi istochimici e istologici, tuttavia, hanno rivelato variazioni nei feti esposti rispetto a quelli di controllo per quanto concerne l'ossificazione delle ossa craniche e delle costole della gabbia toracica, nonché lo spostamento della cartilagine di Meckel. I cuccioli esaminati dopo l'eruzione dentale mostravano fenotipi normali. Lo studio conclude che una lieve esposizione alle radiazioni dei telefoni cellulari può influenzare, anche se in misura transitoria, lo sviluppo fetale del topo a livello di ossificazione. Le variazioni evolutive osservate potrebbero essere riconducibili alla diversa origine embrionale e alla diversa modalità di ossificazione degli elementi scheletrici interessati.

Commento: adeguato/positivo.

26. Sambucci et al., 2011.
Italia. Topi neonati C57BL/6 (M e F). Tossicità per lo sviluppo (immunotossicologia).

Lo sviluppo del sistema immunitario inizia durante l'embriogenesi, continua per tutta la vita fetale e completa la sua maturazione durante l'infanzia. L'esposizione a composti immunotossici a livelli che producono effetti limitati/transitori negli adulti, provoca deficit immunitari di lunga durata o permanenti quando si verifica durante la vita perinatale. L'esposizione a radiofrequenze (RF) potenzialmente dannose è stata studiata principalmente in animali adulti o con cellule di soggetti adulti, e la maggior parte degli studi non ha mostrato effetti. Ci si chiede tuttavia se il sistema immunitario in via di sviluppo sia più suscettibile agli effetti dell'esposizione alle RF. Per rispondere a questa domanda, topi neonati sono stati esposti a segnali WiFi a tassi di assorbimento specifico (SAR) costanti di 0,08 o 4 W/kg, 2 ore/giorno, 5 giorni/settimana, per 5 settimane consecutive, a partire dal giorno successivo alla nascita. Gli esperimenti sono stati eseguiti con una procedura in cieco utilizzando gruppi sottoposti a esposizione fittizia come controlli. Non sono state riscontrate differenze tra i gruppi nel peso corporeo e nello sviluppo di topi di entrambi i sessi. Per quanto riguarda le analisi immunologiche, i risultati su topi neonati maschi e femmine esposti durante il primo periodo di vita postnatale non hanno mostrato alcun effetto in relazione a tutti i parametri studiati con un'eccezione: una ridotta produzione di IFN-g nelle cellule della milza dei topi maschi (non femmine) esposti a microonde (MW) (SAR 4 W/kg) rispetto ai topi con esposizione fittizia. Complessivamente i risultati emersi non corroborano l'ipotesi secondo cui l'esposizione nel primo periodo di vita postnatale ai segnali WiFi indurrebbe effetti dannosi sul sistema immunitario in via di sviluppo.

Commento*: *adeguato/negativo, eccetto per la ridotta produzione di IFN-g nelle cellule della milza dei topi maschi (non femmine) esposti a microonde (SAR 4 W/kg) rispetto ai topi con esposizione fittizia.

27. Zhang et al., 2015.

Cina. Topi CD1. Tossicità per lo sviluppo (studio comportamentale).

Il recente e rapido sviluppo delle tecniche di comunicazione elettronica sta determinando un marcato aumento dell'esposizione umana ai campi elettromagnetici (CEM). Ciò ha sollevato preoccupazioni pubbliche in merito ai rischi per la salute derivanti dall'esposizione ambientale a lungo termine a CEM in relazione a feti e bambini. Alcuni studi hanno suggerito che nei bambini l'esposizione ai CEM potrebbe indurre disturbi del sistema nervoso. Tuttavia, non vi sono precedenti segnalazioni di effetti dipendenti dal genere dell'esposizione alle radiazioni a microonde sulla disfunzione cognitiva. Lo studio ha esaminato l'eventuale impatto dell'esposizione in utero a microonde a 9,417 GHz durante la gestazione (giorni 3,5-18) sul comportamento, utilizzando il test dell'open field (OFT), il labirinto a croce elevato (EPM), il test di sospensione della coda (TST), il test del nuoto forzato (FST) e il labirinto acquatico di Morris (MWM). Si è rilevato che i topi presentavano un minor movimento al centro di un campo aperto (usando l'OFT) e in un braccio aperto (usando l'EPM) dopo l'esposizione in utero a radiazioni a 9,417 GHz, il che ha suggerito un aumento del comportamento correlato all'ansia nei topi. I topi hanno dimostrato una ridotta immobilità nel TST e FST dopo l'esposizione in utero a radiazioni a 9,417 GHz, il che ha suggerito una riduzione del comportamento correlato alla depressione nei topi. Dal test MWM è emerso che la progenie maschile ha dimostrato una diminuzione dell'apprendimento e della memoria, mentre le femmine non sono state influenzate in tali aspetti, il che fa presumere che le microonde hanno avuto effetti dipendenti dal genere. In sintesi, lo studio ha fornito la prima prova sperimentale di effetti indotti dalle microonde dipendenti dal genere.

Commento*: *adeguato/positivo (effetti dipendenti dal genere).

28. Fatehi et al., 2018.

Iran. Topi NMRI. Tossicità per lo sviluppo.

Sono stati utilizzati 200 topi NMRI, sia maschi che femmine. 100 maschi sono stati divisi in cinque gruppi (n = 20) come gruppi di controllo ed esposti. Quelli irradiati con RF di telefoni cellulari in modalità "standby" per 1, 5 e 10 ore giornaliere sono stati denominati gruppi II, III e IV; rispettivamente. Il gruppo V è stato irradiato con telefoni cellulari in modalità ''attiva'' per un'ora al giorno. Dopo 30 giorni di irradiazione, 50 maschi e 50 femmine sono stati tenuti in osservazione per 24 ore ai fini della valutazione dei loro embrioni. 50 maschi sono stati sacrificati per valutarne i parametri in vitro e in vivo e 50 femmine hanno ricevuto PMSG e HCG per la valutazione sia quantitativa che qualitativa. Il confronto dei gruppi III, IV e V con il gruppo di controllo ha mostrato una diminuzione significativa del numero di embrioni bicellulari (p = ,000); tuttavia, è stato riscontrato un aumento significativo del numero di embrioni morti (p = ,000). Inoltre, l'irradiazione giornaliera della durata di cinque ore ha determinato una riduzione significativa degli embrioni di classe A (p = ,015); e un aumento significativo degli embrioni di classe B, C e D (valori p = 0,026, 0,007, 0,006; rispettivamente). Confrontando i gruppi IV e V con il gruppo di controllo, è stato riscontrato altresì un aumento significativo della durata della gravidanza (p = ,005, p = ,009; rispettivamente). Tuttavia, nei gruppi citati è stata osservata una diminuzione significativa del numero di topi neonati (p = ,001, p = ,004; rispettivamente). In conclusione, i risultati hanno mostrato che le radiazioni del telefono cellulare possono influenzare lo sviluppo degli embrioni, nonché il numero di neonati e la durata della gravidanza nel topo NMRI, il che potrebbe essere una causa significativa di fallimento riproduttivo.

Commento*: *adeguato/positivo.

Ratti (Tabella 26, a)

30. Nelson et al., 1991, 1994, 1997, 1997. Stati Uniti. Ratti Sprague-Dawley. Tossicità per lo sviluppo (effetti sinergici).

Nei luoghi di lavoro si verificano esposizioni concomitanti ad agenti chimici e fisici; tra i lavoratori esposti rientrano quelli coinvolti nell'industria microelettronica, nel settore dei sigillanti plastici e nelle unità elettrochirurgiche. Precedenti ricerche sugli animali indicano che l'ipertermia indotta da un aumento della temperatura ambiente può potenziare la tossicità e la teratogenicità di alcuni agenti chimici. Gli autori dello studio hanno precedentemente dimostrato che l'esposizione combinata a radiazioni a radiofrequenza (RF; 10 MHz), che inducono anche ipertermia e sono teratogene per gli animali esposti, e al solvente industriale 2-metossietanolo (2ME) produce una maggiore teratogenicità nei ratti. Uno studio successivo ha replicato ed esteso tale ricerca studiando la teratogenicità interattiva correlata alla dose delle radiazioni RF (esposizione fittizia o mantenimento della temperatura del colon a 42,0 °C per 0, 10, 20 o 30 min mediante assorbimento di radiazioni RF) e di 2ME (0, 75, 100, 125 o 150 mg/kg) nei giorni di gestazione 9 o 13 dei ratti. Lo scopo della ricerca in oggetto è determinare gli effetti delle radiazioni RF (sufficienti a mantenere la temperatura del colon a 42,0 °C per 10 min) su un intervallo di dosi di 2ME (0, 20, 40, 60, 80, 100, 120 e 140 mg kg-1) somministrate il giorno di gestazione 13 dei ratti. Concentrandosi sulla caratterizzazione del modello dose-risposta delle interazioni, detta ricerca intende determinare il livello di effetto interattivo più basso. Feti di 20 giorni sono stati esaminati al fine di valutare eventuali malformazioni esterne e scheletriche. I risultati emersi sono coerenti con le osservazioni precedenti. La tossicità per lo sviluppo correlata alla dose è stata osservata per 2ME sia in presenza che in assenza di radiazioni RF. Tuttavia, l'esposizione concomitante alle radiazioni RF ha modificato la forma della curva dose-effetto di 2ME. Questi dati indicano che gli effetti dell'esposizione combinata dovrebbero essere presi in considerazione in sede di elaborazione di orientamenti sull'esposizione e di strategie di intervento.

Commento*: *inadeguato (gli effetti termici sono presi in considerazione per lo studio degli effetti sinergici).

31. Nelson et al., 2001.

Stati Uniti. Ratti Sprague-Dawley. Tossicità per lo sviluppo (effetti sinergici).

Lo scopo della presente ricerca è esaminare se gli effetti interattivi rilevati per le radiazioni RF e il 2ME sono unici per questi agenti, o se è possibile osservare interazioni simili con altre sostanze chimiche. Poiché il metanolo è ampiamente utilizzato come solvente e additivo per carburanti e, a livelli elevati, è teratogeno negli animali, esso è stato selezionato come sostanza chimica per valutare la generalizzabilità. Sulla base della letteratura e degli studi pilota condotti dagli autori, sono stati somministrati 0, 2 o 3 g/kg di metanolo (due volte, a intervalli di 6 ore) il giorno 9 o 13 di gestazione a gruppi di dieci ratti Sprague-Dawley. Alle madri trattate il giorno 9 è stato somministrato metanolo; esse sono inoltre state esposte a radiazioni RF sufficienti a mantenere la temperatura del colon a 41 °C per 60 minuti (o esposizione fittizia). Alle madri trattate il giorno 13 sono stati somministrati metanolo più 0 o 100 mg/kg di 2ME. Poiché si è osservato che il metanolo produce ipotermia, ad alcuni gruppi è stata somministrata la dose iniziale di metanolo in concomitanza con le RF o 2ME, mentre ad altri è stata somministrata la prima dose di metanolo 1,5 ore prima delle RF o di 2ME. Al ventesimo giorno di gestazione le madri sono state sacrificate e i feti sono stati esaminati per valutare eventuali malformazioni esterne. I risultati indicano che le radiazioni RF o il metanolo somministrati il giorno 9 hanno aumentato l'incidenza di feti riassorbiti, ma non sono stati osservati effetti di interazione. I riassorbimenti sono stati più alti nei gruppi che hanno ricevuto i trattamenti sperimentali a 1,5 ore di distanza. La dose più alta di metanolo ha inoltre determinato una riduzione del peso fetale. La somministrazione di 2ME o metanolo il giorno 13 ha determinato un aumento del tasso di malformazioni ed è stata osservata un'interazione positiva tra 2ME e metanolo. La riduzione dei pesi fetali è stata causata dal 2ME e dal metanolo in maniera autonoma senza che sia stata rilevata alcuna interazione. Inoltre, la separazione del dosaggio con i teratogeni non ha influenzato i risultati. Questi risultati sottolineano che le interazioni nell'ambito della tossicità per lo sviluppo, come quelle di radiazioni RF, 2ME e metanolo oggetto del nostro studio, sono complesse e non possono essere completamente comprese o

previste senza ulteriori ricerche. È importante tenere conto degli effetti dell'esposizione combinata in sede di elaborazione di orientamenti sull'esposizione agli agenti fisici e chimici e di strategie di intervento.

Commento: inadeguato (gli effetti termici sono presi in considerazione per lo studio degli effetti sinergici).

32. Ogawa et al., 2009.

Giappone. Ratti Sprague-Dawley (F), 10 giorni. Tossicità per lo sviluppo.

Lo studio si propone di valutare se l'esposizione gestazionale a un CEM indirizzato alla regione della testa, simile a quella dei telefoni cellulari, possa influenzare l'embriogenesi nei ratti. Un segnale ad accesso multiplo a divisione di codice a banda larga (WCDMA) a 1,95 GHz, applicato per il sistema di telefonia mobile internazionale 2000 (IMT-2000) e utilizzato per il servizio di libertà di accesso multimediale mobile (FOMA), è stato impiegato per l'esposizione alla testa di quattro gruppi di ratti CD(SD) IGS gravidi (20 per gruppo) nei giorni di gestazione da 7 a 17. L'esposizione è stata eseguita per 90 minuti al giorno al mattino. Il tasso di assorbimento specifico (SAR) medio spaziale per i singoli cervelli è stato stabilito in modo che ammontasse a 0,67 e 2,0 W/kg con valori SAR di picco cerebrale di 3,1 e 7,0 W/kg per esposizioni basse (gruppo 3) e alte (gruppo 4), rispettivamente, e un valore SAR medio a copro intero inferiore a 0,4 W/kg in modo da non provocare effetti termici dovuti all'innalzamento della temperatura. Sono stati inclusi anche gruppi di controllo e gruppi sottoposti a esposizione fittizia. Al giorno 20 di gestazione, tutte le madri sono state abbattute e i feti sono stati prelevati con taglio cesareo. Non sono state rilevate differenze nell'aumento del peso corporeo materno. Non sono stati osservati effetti negativi correlati all'esposizione al CEM in relazione ai parametri riproduttivi ed embriotossici come il numero di feti vivi (243-271), embrioni morti o riassorbiti, peso placentare, rapporti tra i sessi, peso o anomalie esterne, viscerali o scheletriche nei feti vivi.

Commento: adeguato/negativo.

33. Sommer et al., 2009.

Germania, topi C57BL (M, F). Studi multigenerazionali. Tossicità per lo sviluppo.

Topi maschi e femmine (C57BL) sono stati sottoposti a esposizione cronica (per tutto l'arco di vita, 24 ore al giorno) a campi elettromagnetici di comunicazione di telefonia mobile a circa 1 966 MHz (UMTS). Il loro sviluppo e la loro fertilità sono stati monitorati per quattro generazioni studiando le funzioni istologiche, fisiologiche, riproduttive e comportamentali. L'esposizione è stata di 24 ore/giorno, 7 giorni/settimana, e sono stati utilizzati 128 M e 256 F su quattro generazioni. I SAR medi a corpo intero, calcolati per animali adulti al momento dell'accoppiamento, erano pari a 0 (controllo fittizio), 0,08, 0,4 e 1,3 W/kg. Le densità di potenza sono state mantenute costanti per ciascun gruppo (0, 1,35, 6,8 e 22 W/m2), determinando SAR variabili a causa del diverso numero di adulti e cuccioli nel corso dell'esperimento. L'esperimento è stato condotto in cieco. I risultati non mostrano effetti dannosi correlati all'esposizione sulla fertilità e sullo sviluppo degli animali. Il numero e lo sviluppo dei cuccioli non sono stati influenzati dall'esposizione. Alcuni dati, pur senza una chiara relazione dose-risposta, indicano effetti correlati all'esposizione sul consumo alimentare in linea con alcuni dati pubblicati in precedenza. In sintesi, i risultati di questo studio non indicano effetti dannosi correlati all'esposizione a lungo termine dei topi all'UMTS su diverse generazioni.

Commento: adeguato/negativo.

34. Ozorak et al., 2013.

Turchia. Ratti Wistar. Tossicità per lo sviluppo.

Lo studio si proponeva di determinare gli effetti delle radiazioni elettromagnetiche (REM) indotte sia dal Wi-Fi (2,45 GHz) che dal telefono cellulare (900 e 1 800 MHz) sullo stress ossidativo e sui livelli di oligoelementi nei reni e nei testicoli di ratti in fase di sviluppo dalla gravidanza alle 6 settimane di età. 32 ratti e la loro progenie appena nata, costituita da 96 esemplari, sono stati equamente divisi in quattro

gruppi diversi, ovvero gruppi di controllo, a 2,45 GHz, 900 MHz e 1 800 MHz. I gruppi a 2,45 GHz, 900 MHz e 1 800 MHz sono stati esposti a REM per 60 minuti al giorno durante la gravidanza e la crescita. Durante la quarta, quinta e sesta settimana dell'esperimento sono stati prelevati campioni di reni e testicoli da ratti decapitati. I risultati della quarta settimana hanno mostrato che nei gruppi esposti a REM il livello di perossidazione lipidica nei reni e nei testicoli e i valori di rame, zinco, glutatione ridotto (GSH), glutatione perossidasi (GSH-Px) e stato antiossidante totale (TAS) nei reni sono diminuiti, mentre le concentrazioni di ferro nei reni e le concentrazioni di vitamina A e vitamina E nei testicoli sono aumentate. I risultati dei campioni della quinta settimana hanno mostrato che le concentrazioni di ferro, vitamina A e β-carotene nei reni sono aumentate nei gruppi esposti a REM, mentre i livelli di GSH e TAS sono diminuiti. I risultati della sesta settimana hanno mostrato che le concentrazioni di ferro nei reni e l'entità della perossidazione lipidica nei reni e nei testicoli sono aumentate nei gruppi esposti a REM, mentre le concentrazioni di rame, TAS e GSH sono diminuite. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i quattro gruppi per quanto riguarda le concentrazioni di cromo, magnesio e manganese nei reni. In conclusione, le REM indotte da Wi-Fi e telefono cellulare hanno causato danni ossidativi aumentando l'entità della perossidazione lipidica e il livello di ferro e riducendo al contempo i valori dello stato antiossidante totale, di rame e di GSH. Le REM indotte da Wi-Fi e telefono cellulare possono causare pubertà precoce e danni ossidativi ai reni e ai testicoli nei ratti in fase di sviluppo.

Commento: adeguato, positivo (danni anche ai testicoli).

35. Poulletier de Gannes et al., 2013.

Francia. Ratti Wistar (M, F). Tossicità per lo sviluppo.

Per la prima volta sono stati valutati gli effetti dell'esposizione al segnale Wi-Fi a 2 450 MHz (1 ora/giorno, 6 giorni/settimana) sul sistema riproduttivo di ratti Wistar maschi e femmine, pre-esposti al Wi-Fi durante la maturazione sessuale. 36 ratti maschi e femmine Wistar Han sono stati acquistati (Janvier, Francia) rispettivamente a 6 e 7 settimane di età e sottoposti a esposizione 1 ora/giorno, 6 giorni/settimana, 12 animali per gruppo. L'esposizione è durata 3 settimane (maschi) o 2 settimane (femmine), poi gli animali sono stati accoppiati e le coppie sono state esposte per altre 3 settimane. Il giorno prima del parto, i feti sono stati esaminati per la valutazione di letalità, anomalie e sintomi clinici. Nell'esperimento non sono stati osservati effetti negativi sulla fertilità e sugli organi riproduttivi maschili e femminili di ratto correlati all'esposizione al Wi-Fi per 1 ora al giorno. Non sono state rilevate anomalie macroscopiche nei feti, anche al livello critico di 4 W/kg.

Commento: adeguato/negativo.

36. Celik et al., 2016.

Turchia. Ratti Wistar. Tossicità per lo sviluppo (neurologico).

Lo studio esamina gli effetti delle REM indotte dal Wi-Fi sui sistemi redox antiossidanti del cervello e del fegato dei ratti durante la gravidanza e lo sviluppo. 16 ratti gravidi e i loro 48 neonati sono stati equamente divisi in gruppi di controllo e REM. I gruppi REM sono stati esposti a REM a 2,45 GHz (1 ora/giorno per 5 giorni/settimana) dalla gravidanza fino alle 3 settimane di età. Tra la prima e la terza settimana sono stati prelevati dai neonati campioni di corteccia cerebrale e fegato. Nei gruppi REM, i livelli di perossidazione lipidica nel cervello e nel fegato hanno fatto registrare un aumento in seguito all'esposizione a REM; tuttavia, l'attività della glutatione perossidasi (GSH-Px) e le concentrazioni di vitamina A, vitamina E e b-carotene sono diminuite nel cervello e nel fegato. Anche le concentrazioni di glutatione (GSH) e vitamina C nel cervello sono state inferiori nei gruppi REM rispetto ai gruppi di controllo; tuttavia, le loro concentrazioni nel fegato non sono cambiate. In conclusione, lo stress ossidativo indotto dal Wi-Fi nel cervello e nel fegato dei ratti in via di sviluppo si è dimostrato il risultato di ridotte concentrazioni di GSH-Px, GSH e vitamine antiossidanti. Inoltre, nello sviluppo dei neonati, il cervello sembrava essere più sensibile al danno ossidativo rispetto al fegato.

Commento: adeguato/positivo.

37. Shirai et al., 2016.

Giappone. Ratti Sprague-Dawley. Tossicità per lo sviluppo.

Per valutare i possibili effetti avversi dei CRF a multifrequenza è stato condotto un esperimento in cui ratti gravidi e la relativa progenie sono stati esposti contemporaneamente a CEM associati a otto diversi segnali di comunicazione (due della banda 800 MHz, due della banda 2 GHz, uno della banda 2,4 GHz, due della banda 2,5 GHz e uno della banda 5,2 GHz). 36 ratti Sprague-Dawley (SD) gravidi di dieci settimane sono stati divisi in tre gruppi di 12 ratti: un gruppo di controllo (esposizione fittizia) e due gruppi sperimentali (esposizione a CRF di basso e alto livello). L'intero corpo delle madri di ratto è stato esposto ai CRF per 20 ore al giorno dal giorno gestazionale 7 allo svezzamento, e i ratti della progenie F1 (46-48 cuccioli F1 per gruppo) sono stati poi esposti fino a 6 settimane di età, anch'essi per 20 ore al giorno. I parametri valutati includevano la crescita, la condizione gestazionale e il peso degli organi delle madri, i tassi di sopravvivenza, lo sviluppo, la crescita, lo sviluppo fisico e funzionale, la funzionalità di memoria e la capacità riproduttiva della progenie F1 e l'embriotossicità e teratogenicità dei ratti F2. Per nessuno dei parametri valutati sono stati osservati risultati anomali nelle madri o nella progenie F1 esposte ai CRF o nella progenie F2. Pertanto, nelle condizioni dell'esperimento, l'esposizione simultanea a corpo intero a CEM associati a otto diversi segnali di comunicazione a frequenze comprese tra 800 MHz e 5,2 GHz non ha mostrato alcun effetto negativo sulla gravidanza o sullo sviluppo dei ratti.

Commento: adeguato/negativo.

38. Stasinopouloua et al., 2016.

Grecia. Ratti Wistar. Tossicità per lo sviluppo (neurologico).

Lo studio ha previsto l'esposizione di ratti Wistar (80 madri in 4 gruppi) a un'intensità media di campo elettrico di 3,7 V/m, 12 ore/giorno, durante la gravidanza al fine di valutare gli effetti delle radiazioni wireless della base DECT (sistema digitale europeo di telecomunicazioni senza filo) a 1 880-1 900 MHz sullo sviluppo fetale e postnatale. Dopo il parto, un gruppo di madri e figli è stato esposto alle stesse condizioni per altri 22 giorni. I controlli sono stati sottoposti a un'esposizione fittizia. Dai dati è emerso che l'esposizione alle radiazioni della base DECT ha causato un aumento della frequenza cardiaca degli embrioni al 17° giorno di gravidanza. Inoltre, sono stati rilevati cambiamenti significativi nelle caratteristiche somatometriche dei neonati. Nella regione CA4 dell'ippocampo dei cuccioli di 22 giorni irradiati durante la vita prenatale o prima e dopo la nascita sono state rilevate una perdita di cellule piramidali e una sovraespressione della proteina fibrillare acida della glia (GFAP) . I cambiamenti nell'integrità del cervello riscontrati nei cuccioli di 22 giorni potrebbero essere potenzialmente correlati a cambiamenti comportamentali dello sviluppo durante il periodo fetale.

Commento: adeguato/positivo.

39. Othman et al., 2017.

Tunisia. Ratti Wistar. Tossicità per lo sviluppo (neurologico).

Il lavoro ha esaminato gli effetti dell'esposizione prenatale alle onde a radiofrequenza dei dispositivi WiFi convenzionali sullo sviluppo postnatale e sul comportamento della progenie di ratto. Dieci ratti albini gravidi Wistar sono stati assegnati in modo casuale a due gruppi (n = 5). Il gruppo sperimentale è stato esposto a un segnale WiFi a 2,45 GHz per due ore al giorno durante il periodo di gestazione. Le femmine di controllo sono state sottoposte alle stesse condizioni del gruppo trattato senza l'applicazione di radiazioni WiFi. Dopo il parto, la progenie è stata sottoposta a prove per valutare lo sviluppo fisico e neurologico durante i 17 giorni postnatali (GPN), l'ansia (GPN 28) e la motricità (GPN 40-43), nonché la risposta allo stress ossidativo cerebrale e l'attività della colinesterasi nel cervello e nel siero (GPN 28 e 43). I risultati principali dello studio hanno rilevato che l'esposizione al WiFi in utero ha compromesso lo sviluppo neurologico della progenie durante i primi diciassette giorni postnatali senza alterarne il comportamento emotivo e motorio in età adulta. Inoltre, l'esposizione prenatale al WiFi ha indotto uno squilibrio dello stress ossidativo cerebrale (aumento del livello di malondialdeide (MDA) e dei livelli di perossido di idrogeno (H_2O_2) e una

diminuzione delle attività di catalasi (CAT) e superossido dismutasi (SOD)) a 28 ma non a 43 giorni di età; l'esposizione ha inoltre influenzato l'attività dell'acetilcolinesterasi sia a livello cerebrale che serico. Pertanto, lo studio in questione ha rivelato che l'esposizione materna alle radiofrequenze del WiFi ha determinato vari effetti neurologici avversi nella progenie, influenzando lo sviluppo neurologico, l'equilibrio dello stress cerebrale e l'attività della colinesterasi.

***Commento*: *adeguato/positivo*.**

Tabella 21 – Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo negli animali da esperimento: tossicità per la riproduzione nei topi maschi (450-6 000 MHz) (a)

Riferimento, ceppo, specie (sesso), durata dell'esposizione	Frequenza, intensità Altra co-esposizione	Tempo di esposizione, numero di animali	Effetti osservati	Commenti
1. Mugunthan et al., 2012, topi albini svizzeri (M), da 30 a 180 giorni	Radiazioni 2G a frequenze ultraelevate (900-1 900 MHz); il valore SAR più alto per l'apparecchio telefonico standard utilizzato era di 1,69 W/Kg	48 minuti/giorno; 18 topi/gruppo	Il peso degli animali è risultato inferiore nel primo, secondo e quarto mese (p< 0,05). Il peso medio dei testicoli dei topi esposti è significativamente diminuito in tutti i mesi tranne il quarto (p <0,05) e il volume medio dei testicoli si è significativamente ridotto nei primi tre mesi (valore p 0,05). La densità media dei tubuli seminiferi per unità di superficie è risultata significativamente più bassa nei testicoli esposti (p<0,01). Il diametro medio del tubulo seminifero è significativamente diminuito nei testicoli esposti (p <0,01), eccetto nel secondo mese. Il numero medio di cellule di Sertoli e di cellule di Leydig si è significativamente ridotto nei topi esposti (p <0,01). Il livello medio di testosterone sierico dei topi esposti è risultato significativamente più basso (p <0,01). Nei testicoli dei topi esposti a RRF sono stati rilevati i seguenti cambiamenti microscopici. 1. Interstizio apparentemente largo. 2. Distacco delle cellule di Sertoli e degli spermatogoni dalla lamina basale. 3. Degenerazione vacuolare e desquamazione dell'epitelio seminifero. La maggior parte dei tubuli periferici ha mostrato un arresto della maturazione nella spermatogenesi. I tubuli seminiferi hanno ottenuto un punteggio compreso tra 8 e 9 utilizzando il sistema di punteggio della biopsia testicolare di Johnson.	**Adeguato/positivo**
2. Shahin et al., 2014, topi svizzeri (M), 30 giorni	2,45 GHz; SAR: 0,018 W/Kg	2 ore/giorno; gruppo di 20 topi, 40 in totale	Le RRF hanno indotto una significativa diminuzione della conta spermatica e della vitalità degli spermatozoi, unitamente alla riduzione del diametro dei tubuli seminiferi e alla loro degenerazione. Nel gruppo di topi esposti è stata osservata anche una riduzione dell'attività testicolare di 3b HSD e dei livelli plasmatici di testosterone. È stata rilevata una maggiore espressione di i-NOS testicolare nel gruppo di topi irradiati con MW (p < 0,01)	**Adeguato/positivo**
3. Zhu et al., 2015, topi ICR (SPF) (M adulti), [12 esemplari di femmine vergini per ciascun maschio sono state utilizzate per l'accoppiamento], 15 giorni	900 MHz; 1,6 mW/cm2, SAR medio a corpo intero di 0,731 W/kg; irradiazione acuta da 2 Gy da una sorgente di Co60, a un'intensità di dose di 1 Gy al minuto, come controllo positivo	4 ore/giorno; 10 topi maschi per gruppo di esposizione. Dopo le esposizioni, ogni topo maschio è stato tenuto in una gabbia separata con tre esemplari di femmine vergini per l'accoppiamento. Dopo sette giorni, ogni maschio è stato separato dalle femmine e trasferito in una nuova gabbia con un nuovo gruppo di tre esemplari di femmine vergini per l'accoppiamento nella	Nessun effetto statisticamente significativo sul peso corporeo medio e sul peso dei testicoli nei topi maschi esposti a RRF. Confronto tra le femmine accoppiate con topi esposti a RF e quelle accoppiate con topi sottoposti a esposizione fittizia: differenze non significative nelle percentuali di gravidanze e impianti vivi e morti. Non sono state riscontrate differenze significative per quanto concerne gli impianti totali calcolati e gli impianti vivi e morti per femmina gravida (p > 0,05).	**Adeguato/negativo**

		seconda, terza e quarta settimana (in totale: 12 femmine per ogni maschio).		

Tabella 21 – Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo negli animali da esperimento: tossicità per la riproduzione nei topi maschi (450-6 000 MHz) (continuazione b)

Riferimento, ceppo, specie (sesso), durata dell'esposizione	Frequenza, intensità Altra co-esposizione	Tempo di esposizione, numero di animali	Effetti osservati	Commenti
4. Pandey et al., 2017, topi albini svizzeri (M), 35 giorni	900 MHz (GSM), 0,0054-0,0516 W/kg	4 o 8 ore/giorno, 7 giorni/settimana, 15/gruppo	Aumento dell'indice di danno nelle cellule germinali, difetti della testa degli spermatozoi, diminuzione della conta spermatica, arresto della fase premeiotica della spermatogenesi, perdita di cellule germinali immature nel lume del tubulo seminifero, deplezione dell'epitelio e arresto della maturazione ($p<0,05$)	**Adeguato/positivo**
5. Pandey et al., 2018, topi albini svizzeri (M), 35 giorni	900 MHz (GSM), (melatonina 5 mg/kg pc/giorno), 0,0054-0,0516 W/kg	6 ore/giorno, 7 giorni/settimana, 15/gruppo	Diminuzione della conta spermatica, anomalie della testa degli spermatozoi, esteso danno al DNA nelle cellule germinali, arresto delle fasi premeiotiche della spermatogenesi, eccessiva generazione di radicali liberi con conseguenti cambiamenti istologici e morfologici nella morfologia dei testicoli e delle cellule germinali ($p<0,05$)	**Adeguato/positivo (gruppo trattato senza alcuna integrazione di melatonina)**
6. Shahin et al., 2018, topi albini svizzeri (M), 15, 30 e 60 giorni	MW a 2,45 GHz, SAR a corpo intero di 0,0146 W/kg	2 ore/giorno; 10 topi/gruppo	L'esposizione a MW a 2,45 GHz determina un'alterazione dell'istoarchitettura testicolare e una diminuzione del diametro del tubulo seminifero, della conta spermatica, della vitalità degli spermatozoi e del livello di testosterone sierico. Nei testicoli degli animali esposti è stato osservato un incremento del livello totale di ROS, NO e MDA in funzione della durata. L'esposizione a RRF comporta un'alterazione nell'espressione di p53, Bax, Bcl-xL, Bcl-2, pro-caspasi-3, caspasi-3 attiva e PARP-1. È stato riscontrato un aumento significativo in funzione della durata dell'espressione di citocromo c nei testicoli di tutti i topi esposti a RRF rispetto ai controlli ($p < 0,05$).	**Adeguato/positivo**

Tabella 22 – Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo negli animali da esperimento: tossicità per la riproduzione nei topi femmina (450-6 000 MHz) (a)

Riferimento, ceppo, specie (sesso), durata dell'esposizione	Frequenza, intensità Altra co-esposizione	Tempo di esposizione, numero di animali	Effetti osservati	Commenti
7. Gul et al., 2009, topi svizzeri (F), 21 giorni	NR (telefono cellulare in modalità standby per 11 ore e 45 min, e in modalità di chiamata per 15 min), NR	12 ore/giorno, 7 giorni/settimana, 30/gruppo	Diminuzione del numero di follicoli nelle ovaie dei topi, diminuzione del volume ovarico ($p<0,01$)	**Adeguato/equivoco**

8. Shahin et al., 2017, topi albini svizzeri (F), 4 mesi (120 giorni)	Telefoni cellulari dual band 1 800 MHz, Nokia 100 (2G, GSM), in diverse modalità operative (composizione, ricezione, standby e spento)	3 ore/giorno; 24 topi/gruppo, 2 esperimenti su 12 topi/gruppo, 48 topi femmina in totale ciascuno.	L'esposizione ha causato un aumento significativo di ROS e NO, della perossidazione lipidica, del contenuto totale di carbonile e del corticosterone sierico unitamente a una significativa diminuzione degli enzimi antiossidanti nell'ipotalamo, nell'ovaia e nell'utero dei topi. Rispetto ai controlli, i topi esposti hanno evidenziato una riduzione del numero di follicoli in via di sviluppo e maturi, nonché dei corpi lutei. Livelli sierici significativamente ridotti di gonadotropine ipofisarie (LH, FSH), steroidi sessuali (E2 e P4) ed espressione di SF-1, StAR, P-450scc, 3ß-HSD, 17ß-HSD, citocroma P-450 aromatasi, ER-α e ER-ß sono stati osservati in tutti i gruppi di topi esposti rispetto al gruppo di controllo ($p < 0,01$).	**Adeguato/positivo**

Tabella 23 – Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo negli animali da esperimento: tossicità per la riproduzione nei ratti maschi (450-6 000 MHz) (a)

Riferimento, ceppo, specie (sesso), durata dell'esposizione	Frequenza, intensità Altra co-esposizione	Tempo di esposizione, numero di animali	Effetti osservati	Commenti
9. Ozguner et al., 2015, ratti Sprague-Dawley (M), 4 settimane	900 MHz, potenza di picco 2 watt, densità di potenza media 1 ± 04 mW/cm^2	30 minuti/giorno, 5 giorni/settimana; 10 ratti/gruppo, 20 in totale	Il peso dei testicoli, il punteggio della biopsia testicolare e la percentuale di tessuto interstiziale sull'intero tessuto testicolare non hanno evidenziato differenze significative nel gruppo RRF rispetto al gruppo di controllo. Il diametro dei tubuli seminiferi e l'altezza media dell'epitelio germinale sono significativamente diminuiti nel gruppo RRF ($p<0,05$). Nel gruppo RRF è stata osservata una diminuzione significativa del livello sierico totale di testosterone ($p<0,05$) e una diminuzione non significativa dei livelli di LH plasmatico e FSH rispetto al gruppo di controllo ($p>0,05$).	**Adeguato/positivo**
10. Lee et al., 2010, ratti Sprague-Dawley, 12 settimane	848,5 MHz, 2,0 W/kg (CDMA)	90 min/giorno, 5 giorni/settimana, 20/gruppo	Nessuna alterazione statisticamente significativa (NS) nella funzione testicolare e nella spermatogenesi ($p>0,05$).	**Adeguato/negativo**
11. Imai et al., 2011, ratti Sprague-Dawley, 5 settimane	1 950 MHz (CDMA), 0,4 W/kg, 0,08 W/kg	5 ore/giorno, 7 giorni/settimana, 24/gruppo	Nessuna alterazione statisticamente significativa (NS) nella funzione testicolare ($p>0,05$).	**Adeguato/negativo**
12. Meo et al., 2011, ratti Wistar, 12 settimane	900, 1 800 GHz (GSM). Intensità: NR	30 minuti/giorno, 60 minuti/giorno, 7 giorni/settimana 16/gruppo (gruppo di controllo: 8)	Ipospermatogenesi e arresto della maturazione nel testicolo (rilevanza: NR).	**Adeguato/equivoco**
13. Al-Damegh, 2012, ratti albini Wistar (M), 14 giorni consecutivi	900/1 800/1 900 MHz (GSM), 0,9 W/kg, vitamina C (40 mg/kg/giorno) o vitamina E (2,7 mg/kg/giorno)	15, 30 e 60 min/giorno; 30/gruppo di ratti esposti; 10/gruppo di ratti di controllo	Nel gruppo esposto a RRF è stato rilevato un aumento significativo del diametro dei tubuli seminiferi con un'interruzione disorganizzata del ciclo spermatico del tubulo seminifero. Negli animali esposti a RRF il diene coniugato, l'idroperossido lipidico e le attività di catalasi nel siero e nel tessuto testicolare sono aumentati di 3 volte, mentre i livelli totali di glutatione e glutatione perossidasi nel siero e nel tessuto testicolare sono diminuiti di 3-5 volte ($p<0,05$).	**Adeguato/positivo**
14. Celik et al., 2012, ratti Wistar-Kyoto (M), 3 mesi	NR, radiazioni di telefoni cellulari, SAR di 1,58 W/kg	24 ore/giorno (30 M esposti, 15 M controlli)	Nessuna differenza significativa nel peso dei testicoli, nei diametri dei tubuli seminiferi e nelle valutazioni istopatologiche ($p>0,05$). Analisi al microscopio elettronico: negli animali esposti lo spessore della membrana propria e il contenuto di fibre di collagene sono aumentati e le vene capillari si sono estese. La vacuolizzazione comune nel citoplasma delle cellule di Sertoli, la crescita di strutture ad alta densità di elettroni e la presenza di grandi goccioline lipidiche costituiscono un risultato notevole di questo studio.	**Inadeguato**

15. Lee et al., 2012, ratti Sprague-Dawley, 12 settimane	848,5 MHz (CDMA), 1 950 MHz (WCDMA), 4,0 W/kg	45 min/giorno, 5 giorni/settimana, 20/gruppo (gruppo di controllo in gabbia: 5)	Nessuna alterazione statisticamente significativa (NS) nella funzione testicolare e nella spermatogenesi (p>0,05).	**Adeguato/negativo**
16. Ozlem-Nisbet et al., 2012, ratti albini Wistar (M), 90 giorni	1 800 e 900 MHz, SAR: 3,00, 2,7, 2,2, 1,2 mW/kg per 900 MHz per ratti di 10, 20, 50, 70 giorni; 0,053, 0,046, 0,011, 0,011 mW/kg per 1 800 MHz per ratti di 10, 20, 50, 70 giorni	2 ore/giorno; 11 ratti/gruppo	Il testosterone plasmatico totale medio risultava simile tra i due gruppi di studio ed era significativamente più alto rispetto ai ratti del gruppo di controllo fittizio. La percentuale di motilità degli spermatozoi dell'epididimo era significativamente più alta nel gruppo con esposizione a 1 800 MHz (P<0,05). I tassi di spermatozoi con morfologia normale erano più alti e l'anomalia della coda e le anomalie percentuali totali erano più basse nel gruppo con esposizione a 900 MHz (P <0,05). I parametri istopatologici nel gruppo con esposizione a 1 800 MHz erano significativamente più elevati (P <0,05).	**Adeguato/positivo**

Tabella 23 – Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo negli animali da esperimento: tossicità per la riproduzione nei ratti maschi (450-6 000 MHz) (continuazione b)

Riferimento, ceppo, specie (sesso), durata dell'esposizione	Frequenza, intensità Altra co-esposizione	Tempo di esposizione, numero di animali	Effetti osservati	Commenti
17. Bin-Meferij El-kott et al., 2015, ratti Sprague-Dawley, 8 settimane	900 MHz per GSM, intensità NR, 200 mg/kg di estratto acquoso di foglie di moringa oleifera	1 ora/giorno (15 M esposti a RF+ estratto di moringa; 15 M esposti a RF; 15 M esposti a estratto di moringa; 15 M di controllo)	Diminuzione statisticamente significativa della conta spermatica dell'epididimo nel gruppo esposto (P <0,001). Diminuzione significativa della motilità degli spermatozoi. Aumento significativo (P <0,001) della percentuale di frequenza di spermatozoi morti negli animali esposti. Nel complesso, gli spermatozoi nei testicoli dei ratti esposti erano caratterizzati da ipospermatogenesi e arresto della maturazione rispetto al controllo ad essi abbinato.	**Adeguato/ positivo**
18. Liu et al., 2015, ratti Sprague-Dawley (M), 50 giorni (dalle 10 settimane di età)	900 MHz, SAR di 0,66 W/kg	2 ore/giorno (24 M esposti; 24 M di controllo)	Negli animali esposti aumento significativo, pari al 91,42 %, della percentuale di cellule spermatiche apoptotiche; aumento significativo, pari al 46,21 %, della concentrazione di ROS; diminuzione significativa, pari al 28 %, della TAC; diminuzione significativa dell'espressione di proteine e mRNA di bcl-2 e aumento di bax, citocromo c e caspasi-3, (p<0,05).	**Adeguato/ positivo**
19. Saygin et al., 2015, ratti Sprague-Dawley (M giovani), 30 giorni	2,45 GHz, SAR a corpo intero di 3,21 W/kg, acido gallico (GA), 30 mg/kg/giorno	3 ore/giorno; 12 ratti/gruppo, 48 in totale	I livelli di malondialdeide e dello stato ossidante totale (TOS) sono aumentati (p<0,01) nel gruppo "solo RRF". I livelli di TOS e dell'indice di stress ossidativo sono diminuiti in misura significativa nel gruppo trattato "GA" (p<0,05). Le attività dello stato antiossidante totale sono diminuite nel gruppo "solo RRF" e sono aumentate nel gruppo con trattamento "GA" (p<0,05). I livelli di testosterone e del fattore di crescita endoteliale vascolare sono diminuiti nel gruppo "solo RFF", ma non in misura significativa. I livelli di testosterone e VEGF sono aumentati nel gruppo "RFF+GA", rispetto al gruppo "solo RFF" (p<0,01) e sono aumentati anche nel gruppo "GA" rispetto al gruppo di controllo e "solo RRF" (p<0,05). La colorazione della prostaglandina E2 e del peptide correlato al gene della calcitonina è aumentata nei tubuli dei testicoli nel gruppo "solo RRF" (p<0,01) ed è diminuita nei tubuli dei testicoli nel gruppo "RRF+GA" (p<0,01). Nel gruppo "solo RRF", la maggior parte dei tubuli conteneva meno spermatozoi, con una diminuzione della conta spermatica nei tubuli dei testicoli.	**Adeguato/ positivo**

			Tutti questi risultati e la reazione rigenerativa, caratterizzata da attività mitotica, si sono intensificati nelle cellule dei tubuli seminiferi dei testicoli nel gruppo "RFF+GA" (p<0,01).	
20. Bilgici et al., 2018, ratti Wistar (M), 30 giorni	2,45 GHz, SAR medio a copro intero di 0,0233 W/kg	1 ora/giorno (11 M esposti, 11 M controlli)	I livelli sierici di IL-6 e PCR erano significativamente differenti negli animali esposti (p<0,05). Differenze significative nella necrosi e nella spermatogenesi negli animali esposti (p<0,05).	**Adeguato/ positivo**
21. Guo et al., 2019, ratti Sprague-Dawley, 1 mese	220 MHz (RF pulsate modulate), 0,030 W/kg	1 ora/giorno, 7 giorni/settimana, 20/gruppo	Diminuzione della conta spermatica e del tasso di sopravvivenza degli spermatozoi (p<0,05), aumento delle anomalie spermatiche (NS), aumento dell'espressione nei testicoli di caspasi-3 scissa (p <0,05), caspasi-3 (p<0,01) e rapporto BAX/BCL2 (p<0,01), diminuzione dei livelli sierici di T (p<0,05).	**Adeguato/ positivo**

Tabella 23 – Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo negli animali da esperimento: tossicità per la riproduzione nei ratti maschi (450-6 000 MHz) (continuazione c)

Riferimento, ceppo, specie (sesso), durata dell'esposizione	Frequenza, intensità Altra co-esposizione	Tempo di esposizione, numero di animali	Effetti osservati	Commenti
22. Yu et al., Esperimento 1, 2020, ratti Sprague-Dawley (M adulti), 50, 100 o 150 giorni	Smartphone con emissione di REM-RFS, 2 575-2 635 MHz (TD-LTE), 1,05 W/kg.	6 ore/giorno (lo smartphone è stato tenuto in modalità conversazione attiva e ha ricevuto una chiamata esterna per 1 min a intervalli di 10 min per 10 cicli); 135 ratti (9 gruppi di 15 ratti ciascuno).	Dopo 150 giorni di esposizione a REM-RFS, la concentrazione di spermatozoi, la motilità, la vitalità e la morfologia normale erano comparativamente inferiori nel gruppo RFS rispetto al gruppo di controllo. Esperimento di accoppiamento in ratti esposti a REM-RFS per 150 giorni: il peso dei cuccioli era comparativamente più basso nel gruppo RFS rispetto ai controlli. Danni morfologici ai testicoli: dopo 150 giorni, sono stati osservati un aumento del disturbo nella spermatogenesi, nonché una significativa perdita di cellule germinali, e una diminuzione dell'altezza dell'epitelio, unitamente a un'altezza dell'epitelio inferiore, un punteggio di Johnsen più basso e un punteggio di Cosentino più alto. Stress ossidativo nei testicoli: dopo 100 giorni di esposizione, solo il contenuto di CAT e GSH è risultato significativamente più basso nel gruppo RFS. Dopo 150 giorni, anche i livelli di MDA, 4-HNE e LPO risultavano comparativamente più alti, mentre il contenuto di GSH, SOD e CAT era più basso nel gruppo RFS. Apoptosi nei testicoli: dopo 100 giorni, solo la caspasi-8 scissa risultava significativamente sovraregolata nel gruppo RFS. Dopo 150 giorni, solo il livello di Bcl-2 era più basso, mentre i livelli di Bax, caspasi-3 scissa, Fas, FasL e caspasi-8 scissa erano significativamente più alti nel gruppo RFS (p <0,01).	**Adeguato/ positivo**
Esperimento 2, 2020, ratti Sprague-Dawley (M adulti), 150 giorni	Smartphone con emissione di REM-RFS, 2 575-2 635 MHz (TD-LTE), 1,05 W/kg.	6 ore/giorno (lo smartphone è stato tenuto in modalità conversazione attiva e ha ricevuto una chiamata esterna per	Modifiche al profilo trascrizionale: 1 663 geni differenzialmente espressi di cui 1 446 sovraregolati e 217 sottoregolati. Il livello di Spock3 risultava più alto nei ratti esposti a REM-RFS per 150 giorni. L'inibizione della sovraespressione di Spock3 ha determinato un miglioramento in relazione al declino della qualità del seme e ha alleviato il danno ai testicoli e il disturbo BTB nei ratti esposti. L'esposizione a REM-RFS ha soppresso l'attività MMP2, determinando un aumento dell'attività dei complessi MMP14-	**Adeguato/ positivo**

		1 min a intervalli di 10 min per 10 cicli); da 10 a 15 ratti/gruppo, 91 ratti in totale (7 gruppi)	Spock3 e una diminuzione dei complessi MMP14-MMP2; questi risultati sono stati annullati dall'inibizione di Spock3 ($p < 0,01$).	

Tabella 24 – Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo negli animali da esperimento: tossicità per lo sviluppo nei criceti maschi (450-6 000 MHz) (a)

Riferimento, ceppo, specie (sesso), durata dell'esposizione	Frequenza, intensità Altra co-esposizione	Tempo di esposizione, numero di animali	Effetti osservati	Commenti
23. Lerchl et al., 2008 a, b, c, criceti Djungarian (M), 60 giorni	a: 383 MHz (TETRA), b: 900 e c: 1 800 MHz (GSM), SAR di 0,08 W/kg	24 ore/giorno (120 M esposti; 120 M con esposizione fittizia)	a: I livelli di melatonina pineale e sierica e il peso dei testicoli, del cervello, dei reni e del fegato non sono stati influenzati; è stato rilevato un aumento significativo transitorio del peso corporeo fino a un massimo del 4 %; b: i livelli di melatonina pineale e sierica e il peso dei testicoli, del cervello, dei reni e del fegato non sono stati influenzati; è stato rilevato un aumento significativo non transitorio del peso corporeo fino a un massimo del 6 %; c: i livelli di melatonina pineale e sierica e il peso dei testicoli, del cervello, dei reni e del fegato non sono stati influenzati; non è stato rilevato alcun effetto sul peso corporeo;	**Adeguato/negativo**

Tabella 25 – Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo negli animali da esperimento: tossicità per lo sviluppo nei topi (450-6 000 MHz) (a)

Riferimento, ceppo, specie (sesso), durata dell'esposizione	Frequenza, intensità Altra co-esposizione	Tempo di esposizione, numero di animali	Effetti osservati	Commenti
24. Finnie et al. a, b (2006), c (2009), topi BALB/c (F)	900 MHz, 4 W/kg	1 ora/giorno, 7 giorni/settimana, 10/gruppo	Nessuna alterazione statisticamente significativa (NS) nei seguenti aspetti: a: permeabilità della barriera ematoencefalica nel cervello immaturo delle teste fetali, b: espressione del gene precoce immediato c-fos come marcatore di stress neurale, c: risposta allo stress mediante induzione di proteine da shock termico.	**Adeguato/negativo**
25. Lee et al., 2009, topi ICR (F riproduttrici; feti M e F), giorni 1-17 di gestazione	CDMA (849 MHz) e WCDMA (1,95 GHz), SAR di 2,0 W/kg per 2 periodi di esposizione (totale 4 W/kg)	2 esposizioni di 45 min/giorno, separate da un intervallo di 15 min (14 F con esposizione fittizia; 17 F con esposizione CDMA; 20 F di controllo con esposizione	L'esposizione sperimentale simultanea a CRF CDMA e WCDMA non ha causato alcun effetto avverso osservabile sui feti di topo (mortalità, ritardo della crescita, cambiamenti nelle dimensioni della testa e altre anomalie morfologiche).	**Adeguato/ negativo**

		CDMA+WCDMA fittizia; 20 F con esposizione CDMA+WCDMA). Esposizione giornaliera breve		
26. Fragopoulou et al., 2010, Balb/c Mus musculus (F riproduttrici; figli M e F), 5 giorni prima della gravidanza; giorni 1-21 di gestazione	GSM 900 MHz, SAR di 0,6-0,94 W/kg	0 (5 F riproduttrici di controllo, 7 figli M e F); 6 min/giorno (7 F esposte, 20 figli M e F); 30 min/giorno (7 F esposte, 20 figli M e F)	Negli animali esposti (entrambi i gruppi) sono state osservate variazioni statisticamente significative nell'ossificazione delle ossa craniche e delle costole della gabbia toracica e uno spostamento della cartilagine di Meckel. I cuccioli esaminati dopo l'eruzione dentale mostravano fenotipi normali.	**Adeguato/ positivo**

Tabella 25 – Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo negli animali da esperimento: tossicità per lo sviluppo nei topi (450-6 000 MHz) (continuazione b)

Riferimento, ceppo, specie (sesso), durata dell'esposizione	Frequenza, intensità Altra co-esposizione	Tempo di esposizione, numero di animali	Effetti osservati	Commenti
27. Samucci et al., 2011, Topi neonati C57BL/6 (M e F), 5 settimane consecutive, a partire dal giorno successivo alla nascita	Wi-Fi a 2,45 GHz, SAR di 0,08 o 4 W/kg	2 ore/giorno, 5 giorni/settimana; 16 neonati/gruppo, ciascuno con 4 madri adottive assegnate (48 cuccioli in totale)	Non sono state riscontrate differenze tra i gruppi nel peso corporeo e nello sviluppo di topi di entrambi i sessi. Per quanto riguarda le analisi immunologiche, i risultati su topi neonati maschi e femmine esposti durante il primo periodo di vita postnatale non hanno mostrato alcun effetto in relazione a tutti i parametri studiati ($p>0,05$), con un'eccezione: una ridotta produzione di IFN-γ nelle cellule della milza dei topi maschi (non femmine) esposti a microonde (MW) (SAR 4 W/kg) rispetto ai topi sottoposti a esposizione fittizia ($p>0,05$).	**Adeguato/negativo**
28. Zhang et al., 2015, topi CD1 (M e F), esposizione in utero durante la gestazione (giorni 3,5-18)	9 417 GHz, SAR: 2,0 W/kg	12 ore/giorno; 4 topi femmine gravide per gruppo. In precedenza, per ottenere le gravidanze: sono state allestite 12 gabbie da riproduzione, ciascuna contenente un topo femmina CD1 e due topi maschi CD1, tutti di 6 settimane di età.	I topi non presentavano differenze in termini di abilità motoria dal test dell'open field (OFT); tuttavia, la frequenza degli ingressi e la durata del tempo trascorso nella zona centrale per il gruppo trattato erano inferiori rispetto ai controlli. I topi esposti hanno evidenziato un maggior comportamento correlato all'ansia nel test del labirinto a croce elevato (EPM). Il test di sospensione della coda (TST) e il test del nuoto forzato (FST) hanno mostrato che l'esposizione a RRF ha ridotto in misura significativa il tempo di immobilità, evidenziando che la progenie dei topi esposti aveva un minor comportamento correlato alla depressione. Nel labirinto acquatico di Morris (MWM), i topi trattati hanno mostrato un progressivo declino della latenza di fuga. Nel quarto e quinto giorno in cui sono stati sottoposti al labirinto acquatico di Morris, solo i topi maschi appartenenti al gruppo esposto a radiazioni hanno trascorso più tempo nel tentativo di trovare la piattaforma, a dimostrazione di una ridotta capacità di apprendimento spaziale ($p<0,01$).	**Adeguato/ positivo**
29. Fatehi et al., 2018, topi NMRI (progenie M e F), 30 giorni	900 MHz, intensità NR	Telefono cellulare in modalità "standby": 1, 5 e 10 ore/giorno (gruppo 2, 3, 4); telefono cellulare in modalità "attiva": 1 ora/giorno (gruppo 5); 20 topi/gruppo	I topi irradiati (per qualsiasi durata di esposizione) hanno presentato un aumento significativo della durata della gravidanza. Inoltre, quando il telefono cellulare è passato dalla modalità spento alla modalità attiva, è stato osservato un significativo ritardo nella durata della gravidanza. L'esposizione a RRF comporta una diminuzione significativa del numero di topi neonati rispetto al gruppo di controllo. I risultati hanno anche dimostrato che l'aumento del tempo di esposizione da 1 ora al giorno (gruppo 2) a 10 ore al giorno (gruppo 4) in modalità standby ha causato una differenza significativa nel numero di neonati ($p<0,05$).	**Adeguato/positivo**

Tabella 25 – Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo negli animali da esperimento: tossicità per lo sviluppo nei topi (450-6 000 MHz) (continuazione c)

Riferimento, ceppo, specie (sesso), durata dell'esposizione	Frequenza, intensità Altra co-esposizione	Tempo di esposizione, numero di animali	Effetti osservati	Commenti
30. Nelson et al., 1991, 1994, 1997, 1997; ratti Sprague-Dawley (F); 10, 20, 30 minuti	10 MHz (2-metossietanolo a 20, 40, 60, 75, 80, 100, 120, 125, 140 o 150 mg/kg), 0,8-6,6 W/Kg. Effetti termici (temp. 42 °C)	10, 20, 30 minuti; 10-27/gruppo	Sinergismo tra RRF e somministrazione di 2ME nell'induzione di effetti teratogeni: aumento dell'incidenza di malformazioni esterne dei feti ($p<0,05$).	**Inadeguato**
31. Nelson et al., 2001, ratti Sprague-Dawley (F), 60 minuti	10 MHz (Metanolo 2, 3 g/kg); 0,8-6,6 W/Kg Effetti termici (temp. 42 °C)	60 minuti; 10/gruppo	Aumento dell'incidenza di feti riassorbiti ($p<0,05$). Assenza di effetti sinergici.	**Inadeguato**
32. Ogawa et al., 2009, ratti Sprague-Dawley (F), 10 giorni	CDMA 1 950 MHz, 0,4 W/kg	90 min/giorno, 7 giorni/settimana, 20/gruppo	Nessuna alterazione statisticamente significativa (NS) per: indicatori principali della maturità sessuale, dimensioni della nidiata in vita/indice di nati vivi, crescita neonatale, indici di sopravvivenza neonatale, rapporto tra i sessi nella progenie, *endpoint* fisiologici a dimostrazione di tossicità uniche della gravidanza e dell'allattamento ($p>0,05$).	**Adeguato/negativo**
33. Sommer et al., 2009, topi C57BL (M, F), studio multigenerazione	1 966 MHz (UMTS), 0,08, 0,4, 1,3 W/kg	24 ore/giorno, 7 giorni/settimana, 128 M e 256 F su quattro generazioni (1 M e 2 F per gabbia)	Nessuna alterazione statisticamente significativa (NS) per: dimensioni della nidiata in vita/indice di nati vivi, crescita neonatale, indici di sopravvivenza neonatale, mortalità prenatale, valutazione della qualità del seme, peso e morfologia degli organi riproduttivi, indici di accoppiamento e fertilità ed esito riproduttivo, punti di riferimento della maturità sessuale, comportamento sessuale ($p<0,05$).	**Adeguato/negativo**
34. Ozorak et al., 2013, progenie di ratto albino Wistar (e F adulte gravide), dalla gravidanza alle 6 settimane di età	RRF Wi-Fi (2,45 GHz) e telefono cellulare (900 e 1 800 MHz), SAR a corpo intero di 0,1 W/kg	1 ora/giorno, 5 giorni/settimana; 24 ratti/gruppo, 96 in totale	I risultati della quarta settimana hanno mostrato che nei gruppi esposti a RRF il livello di perossidazione lipidica nei reni e nei testicoli e i valori di rame, zinco, glutatione ridotto (GSH), glutatione perossidasi (GSH-Px) e stato antiossidante totale (TAS) nei reni sono diminuiti, mentre le concentrazioni di ferro nei reni e le concentrazioni di vitamina A e vitamina E nei testicoli sono aumentate. I risultati dei campioni della quinta settimana hanno mostrato che le concentrazioni di ferro, vitamina A e β-carotene nei reni sono aumentate nei gruppi esposti a RRF, mentre i livelli di GSH e TAS sono diminuiti. I risultati della sesta settimana hanno mostrato che le concentrazioni di ferro nei reni e l'entità della perossidazione lipidica nei reni e nei testicoli sono aumentate nei gruppi esposti a RRF, mentre le concentrazioni di rame, TAS e GSH sono diminuite ($p<0,05$). Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i quattro gruppi nelle concentrazioni di cromo, magnesio e manganese nei reni ($p>0,05$).	**Adeguato/positivo**
35. Poulletier de Gannes et al., 2013, ratti Wistar (M, F), F 5 settimane, M 6 settimane	2 450 MHz (segnale Wi-Fi), 0,08, 4 W/kg	1 ora/giorno, 6 giorni/settimana, 12/gruppo	Nessuna alterazione statisticamente significativa (NS) per: numero di feti vivi e morti per corno uterino, numero e posizione in ciascun corno uterino dei siti di riassorbimento precoce e tardivo, distribuzione delle sedi di impianto su ciascun corno uterino (rilevanza: NR).	**Adeguato/negativo**

Tabella 26 – Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo negli animali da esperimento: tossicità per lo sviluppo nei ratti (450-6 000 MHz) (a)

Riferimento, ceppo, specie (sesso), durata dell'esposizione	Frequenza, intensità Altra co-esposizione	Tempo di esposizione, numero di animali	Effetti osservati	Commenti
36. Celik et al., 2016, ratti albini Wistar (F riproduttrici, figli M), dalla gestazione ai 21 giorni di età	REM a 2,45 GHz con impulsi a 217 Hz, SAR di 0,1 W/kg	1 ora/giorno per 5 giorni/settimana (8 F riproduttrici esposte, 24 figli M esposti; 8 F riproduttrici di controllo, 24 figli M di controllo)	È stato osservato uno stress ossidativo nel cervello e nel fegato dei ratti in via di sviluppo a causa delle ridotte concentrazioni di GSH-Px, GSH e vitamine antiossidanti. Inoltre, il cervello risultava più sensibile al danno ossidativo rispetto al fegato nello sviluppo dei neonati ($p<0,05$).	**Adeguato/positivo**
37. Shirai et al., 2016, ratti Sprague-Dawley (F adulte e relativa progenie), madri: dal 7° giorno di gestazione allo svezzamento; progenie F1 dalla nascita fino a 6 settimane di età	RRF associate a otto diversi segnali di comunicazione (due della banda 800 MHz, due della banda 2 GHz, uno della banda 2,4 GHz, due della banda 2,5 GHz e uno della banda 5,2 GHz), 0,4 W/kg, ciascuna frequenza contribuisce per 0,05 W/kg	20 ore/giorno; madri: 12 ratti/gruppo; 46-48 cuccioli F1 per gruppo.	Non sono stati osservati risultati anomali nelle madri o nella progenie F1 esposte a RRF o nella progenie F2 per nessuno dei parametri valutati ($p>0,05$).	**Adeguato/negativo**
38. Stasinopoulou et al., 2016, ratti Wistar (F adulte e relativa progenie), ratti gravidi durante tutta la gravidanza e un gruppo di madri e relativa progenie per ulteriori 22 giorni	1 880-1 900 MHz, SAR a corpo intero compreso tra 0,016 e 0,020 W/kg	12 ore/giorno; 40 ratti/gruppo	L'esposizione a RRF ha causato un aumento della frequenza cardiaca negli embrioni al 17° giorno di gravidanza. Sono state rilevate modifiche significative per quanto riguarda le caratteristiche somatometriche dei neonati. Una perdita di cellule piramidali e una sovraespressione della proteina fibrillare acida della glia sono state rilevate nella regione CA4 dell'ippocampo dei cuccioli di 22 giorni irradiati durante la vita prenatale o prima e dopo la nascita ($p>0,05$).	**Adeguato/positivo**
39. Othman et al., 2017, ratti albini Wistar, periodo di gestazione (19-20 giorni)	2,45 GHz da Wi-Fi, intensità NR (Wi-Fi: il gruppo esposto è stato collocato a una distanza di 25 cm dalle antenne. PA D-Link DWL-3200 con modalità 802,11 g e protezione di rete WPA2)	2 ore/giorno; 63 esemplari nella progenie di controllo e 37 esemplari nella progenie trattata, 5 ratti adulti in gravidanza esposti/gruppo	L'esposizione al WiFi in utero ha compromesso lo sviluppo neurologico della progenie durante i primi 17 giorni postnatali senza alterarne il comportamento emotivo e motorio in età adulta. Inoltre, l'esposizione prenatale al WiFi ha indotto uno squilibrio dello stress ossidativo cerebrale (aumento del livello di malondialdeide e dei livelli di perossido di idrogeno e diminuzione delle attività di catalasi e superossido dismutasi) a 28 ma non a 43 giorni di età; l'esposizione ha inoltre influenzato l'attività dell'acetilcolinesterasi sia a livello cerebrale che serico ($p<0,05$).	**Adeguato/positivo**

Tabella 27 (tabelle riassuntive 21-26)(a, b) - Dati raccolti per studi sperimentai riguardanti gli effetti sulla riproduzione/lo sviluppo (FR1: 450-6 000 MHz)

Studi totali	39								
Studi adeguati	37								
Tipo di studio	Topi					Ratti			
	Effetti osservati	**Studi adeguati totali***	**Risultati positivi**	**Risultati equivoci**	**Risultati negativi**	**Studi adeguati totali***	**Risultati positivi**	**Risultati equivoci**	**Risultati negativi**
Riproduzione - fertilità maschile	Qualità del seme Alterazioni istopatologiche Fertilità	9	6		3	14	10	1	3
Riproduzione - fertilità femminile	Fertilità Periodo di gestazione Numero di cuccioli Peso delle nidiate	2	1	1					
Sviluppo - nidiate di femmine	Effetti neuro/comportamentali Crescita fetale Caratteristiche ematochimiche della nidiata	10	4		6	4	3		1

*Alcuni studi includono più di un esito. Uno studio (rif. 23) è stato eseguito su criceti Djungarian ed è stato considerato adeguato/negativo.

SINTESI DEI RISULTATI DEGLI EFFETTI SULLA RIPRODUZIONE/LO SVILUPPO NEGLI STUDI SUGLI ANIMALI DA ESPERIMENTO (FR1: da 450 a 6 000 MHz) (Tabella 27)

Dalla presente revisione sono stati selezionati 39 studi riguardanti gli effetti sulla riproduzione/lo sviluppo negli animali da esperimento. Di questi, 20 sono stati condotti sui topi, 18 sui ratti e uno sui criceti. Vari *endpoint* sono stati analizzati sia nei topi che nei ratti in studi ritenuti adeguati. Le sintesi dei risultati sono presentate nella tabella 27.

I risultati emersi dai 37 studi ritenuti adeguati sono i seguenti:

Riproduzione, fertilità maschile (qualità del seme, alterazioni istopatologiche, fertilità).

Sono stati condotti 23 studi ritenuti adeguati per esaminare i possibili effetti avversi non termici sulla riproduzione in topi e ratti maschi. Fra gli studi condotti sui topi ritenuti adeguati, sei hanno rilevato un'associazione positiva tra esposizione ed effetti avversi (rif: 1, 2, 4, 5, 6, 8) e uno è risultato negativo (rif: 3). Nei ratti, su 14 studi, dieci sono risultati positivi (rif: 9, 13, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23), uno ha mostrato esiti equivoci (rif: 12) e tre sono risultati negativi rif: 10, 11, 15).

La prova più convincente riguarda il calo statisticamente significativo della qualità del seme sia nei ratti che nei topi. Per questo esito sono state riscontrate prove *sufficienti* di un'associazione tra esposizione a CRF e declino della qualità del seme.

Riproduzione, fertilità femminile (fertilità, periodo di gestazione, numero di cuccioli, peso delle nidiate).

Solo due studi sui topi sono stati ritenuti adeguati ai fini della presente revisione. Uno (rif. 8) ha evidenziato prove positive per quanto riguarda l'associazione tra effetti avversi ed esposizione ai CRF, l'altro è risultato equivoco (rif: 7). La fertilità femminile non è stata sufficientemente studiata, pertanto, sebbene siano stati rilevati effetti statisticamente significativi, le prove sono *limitate* per consentire eventuali valutazioni conclusive.

Sviluppo, madri e nidiate (caratteristiche ematochimiche della nidiata, effetti neuro/comportamentali, crescita fetale, ecc.)

14 studi ritenuti adeguati sono stati analizzati per l'esito relativo allo sviluppo. Di detti 14 studi, dieci sono stati eseguiti su topi e quattro su ratti. Nei topi, quattro studi hanno mostrato un'associazione positiva con l'esposizione (rif: 26, 28, 29, 34) e sei sono risultati negativi (rif: 24, 25, 27, 32, 33, 35). Nei ratti, su quattro studi adeguati, tre sono risultati positivi (rif: 36, 38, 39) e uno negativo.

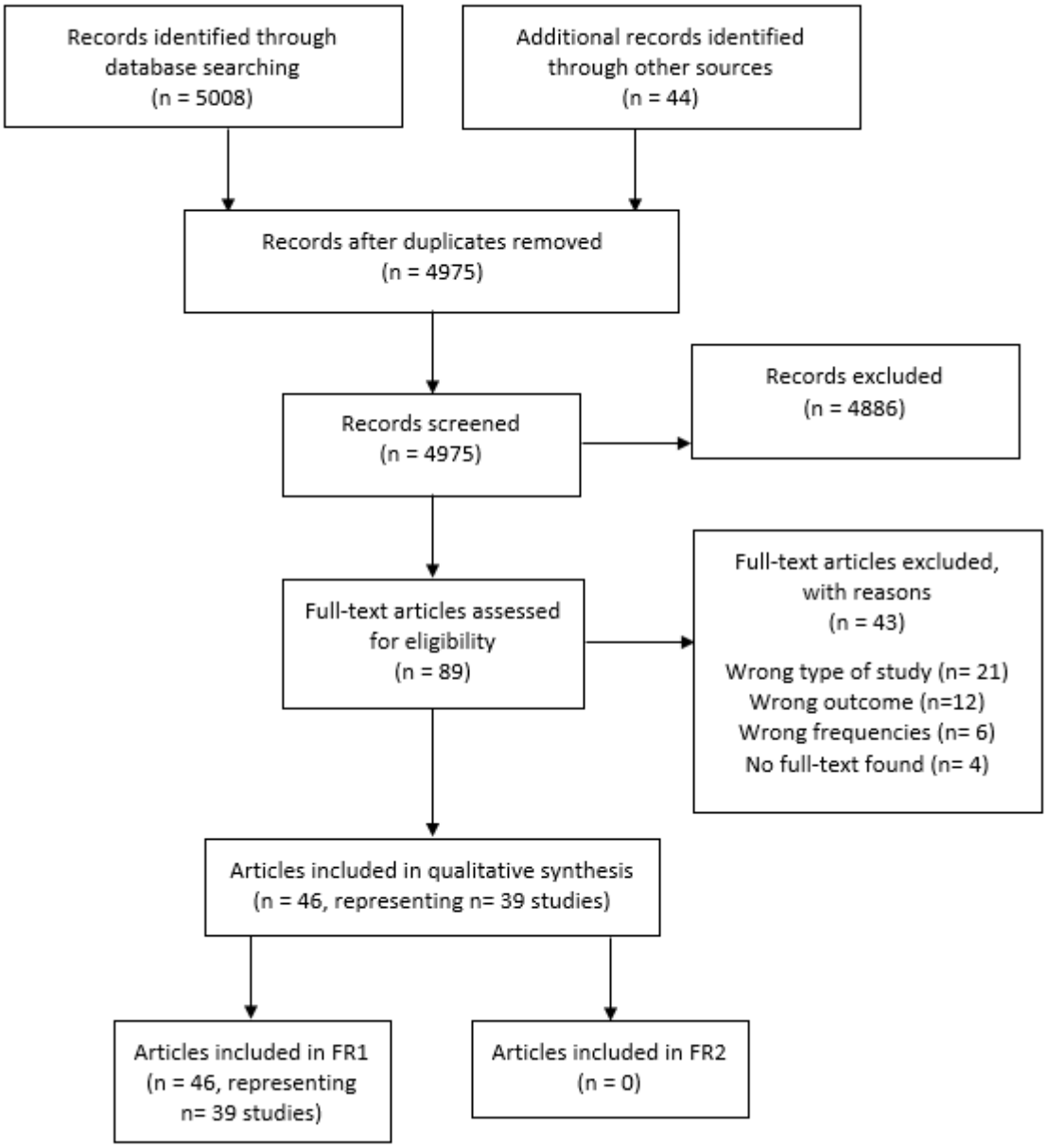
I risultati relativi a questo *endpoint* sono discordanti (contrastanti) e le prove di una possibile associazione tra effetti avversi sullo sviluppo ed esposizione a CRF sono *limitate*.

4.2.4 Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo negli animali da esperimento: studi che valutano gli effetti sulla salute derivanti dalle RF alla gamma di frequenza più alta (FR2: da 24 a 100 GHz, MMW)

Gli articoli individuati attraverso la consultazione della banca dati e altre fonti sono stati 5 052. A seguito della rimozione dei duplicati (77) e dell'esclusione degli articoli non pertinenti (4 886) in base al titolo e agli abstract, sono rimasti 89 articoli. Sulla base dello screening dei testi integrali, sono poi stati esclusi altri 43 articoli; di conseguenza, gli articoli pubblicati concernenti le frequenze pertinenti ai fini dell'inclusione nella presente sintesi qualitativa sono stati 46, corrispondenti a 39 studi. In tre casi è stato pubblicato più di un articolo recante informazioni sullo stesso studio per differenti *endpoint* relativi alla riproduzione/lo sviluppo (Fig. 16).

In questa fase è stata operata anche una selezione in base alla gamma di frequenza: fra i 46 articoli/39 studi, tutti riguardavano esposizioni in relazione alla gamma FR1 e nessuno alla gamma FR2.

Figura 16 – Diagramma di flusso. Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo negli animali da esperimento (FR2)



5. Discussione dei risultati

Nella sua ultima pubblicazione l'ICNIRP afferma che: (…) gli effetti avversi segnalati in relazione ai CRF *sulla salute devono essere verificati in modo indipendente, essere di qualità scientifica adeguata e coerenti con le attuali conoscenze del settore affinché possano essere assunti a titolo di "prova" e utilizzati per stabilire restrizioni di esposizione. All'interno delle linee guida, il termine "prova" verrà utilizzato in tale contesto mentre "effetto comprovato" verrà impiegato per descrivere gli effetti segnalati che soddisfano suddetta definizione di prova. . Il ricorso a tali prove nel determinare gli effetti avversi sulla salute ha lo scopo di garantire che le restrizioni di esposizione si basino su effetti reali, piuttosto che su argomentazioni non suffragate*(…) (ICNIRP, 2020a).

Sia nell'uomo che nei modelli animali sono stati osservati effetti che l'ICNIRP definisce *argomentazioni non suffragate*; tuttavia alcuni di questi costituiscono *effetti comprovati*, ovvero osservazioni obiettive e pertinenti emerse da studi epidemiologici e sperimentali, compresi studi sul cancro e sugli effetti avversi per la riproduzione e lo sviluppo.

Gli studi epidemiologici, se condotti avvalendosi di informazioni adeguate sugli scenari di esposizione e di una metodologia corretta, possono fornire prove forti di effetti comprovati in relazione a un agente, un fattore o una situazione. Tuttavia, gli studi epidemiologici possono spesso presentare diverse limitazioni associate alla dimensione ridotta del campione, alla bassa potenza statistica e a fattori di confondimento. Tali limitazioni includono: i) popolazioni esposte o di follow-up ridotte che possono essere insufficienti a fornire un'adeguata potenza statistica; ii) il fatto che la natura, la quantità e le tempistiche delle esposizioni all'agente pericoloso possano portare a classificazioni errate dell'esposizione e a risultati falsi negativi; iii) la presenza di fattori di confondimento, che può rendere difficile il conseguimento di risultati chiari; iv) fattori metodologici, come la distorsione da ricordo o da pubblicazione, che possono anch'essi costituire un ostacolo al conseguimento di risultati chiari; v) il ritardo intrinseco nell'accertamento di risultati epidemiologici solidi, che può ammontare in media a 10-40 anni a causa del lungo periodo di latenza del tumore nell'uomo (cioè il periodo dalla prima esposizione all'individuazione del tumore); iv) la possibilità di un'esposizione ampia e diffusa ad altri agenti pericolosi, che possono avere effetti sinergici o protettivi in combinazione con l'agente in esame; vii) il fatto che l'esposizione ai CEM sia ampia, il che comporta difficoltà nel trovare un gruppo di controllo non esposto di dimensioni adeguate: può quindi risultare necessario utilizzare gruppi con un'esposizione più bassa per il confronto in qualità di controlli, determinando esiti meno affidabili.

La distorsione derivante da molti di questi limiti metodologici e di altro tipo negli studi sull'uomo assume in primo luogo una direzione che tende a produrre "falsi negativi", ovvero risultati che non riconoscono l'agente come dannoso ma che in seguito si rivelano errati (Grandjean, 2013).

Se da un lato negli studi sugli animali da esperimento sono state osservate prove sufficienti di cancerogenicità correlate al CRF, dall'altro le motivazioni a seguire suggeriscono che i risultati sono importanti e pertinenti anche per la valutazione del rischio nell'uomo. Gli studi sugli animali (saggi biologici) presentano scarse limitazioni e, se adeguatamente condotti in linea con gli elevati standard raccomandati (OCSE, 2018b), possono fornire rispetto agli studi sull'uomo prove relativamente rapide e solide dell'associazione tra l'esposizione e il risultato specifico.

Poiché il periodo di latenza è proporzionale alla durata di vita media di un organismo, la latenza è in proporzione più breve nei roditori comunemente utilizzati nei laboratori. Un tempo di latenza di un anno nei ratti equivale a poco più di 30 anni di latenza nell'uomo, pertanto i saggi biologici sugli animali, anche quelli che considerano l'intero arco di vita dei ratti, ovvero circa 2,5 anni, consentono l'individuazione del cancro in un tempo relativamente breve rispetto agli studi sull'uomo.

I saggi biologici sugli animali possono quindi fornire importanti informazioni sul rischio di cancro nell'uomo derivante dall'esposizione a diversi agenti. Questi dati possono rafforzare la nostra fiducia nelle prove sui rischi di cancro nell'uomo tratte dai dati epidemiologici.

Molti agenti cancerogeni per l'uomo sono stati individuati per la prima volta in modo affidabile in animali da laboratorio sottoposti a prove adeguate, spesso molti anni prima che fossero stabilite le prove sull'uomo (Huff, 1999; Huff, 2013; Maronpot et al., 2004).

Studi sugli animali e sull'uomo correttamente eseguiti (OCSE, 2016) possono altresì mostrare prove coerenti in merito agli effetti negativi sulla riproduzione e sullo sviluppo.

L'importanza dei saggi biologici sperimentali ai fini della tutela della salute umana emerge anche dalle valutazioni del rischio delle sostanze chimiche basate su studi sugli animali di alta qualità. Gli studi sugli animali sono infatti utilizzati per individuare il livello più basso a cui si osserva un effetto avverso (LOAEL, cioè la concentrazione più bassa dell'agente chimico; o talvolta il livello al quale non si osserva l'effetto dannoso, NOAEL) che causa alterazioni negative in termini di morfologia, capacità funzionale, crescita, sviluppo o durata di vita dell'organismo bersaglio distinguibile da animali/organismi non esposti della stessa specie e ceppo alle medesime condizioni di esposizione (Gaylor, 1999).

In relazione ai CRF, i risultati degli studi epidemiologici hanno fornito finora solo *prove limitate* di un'associazione con il cancro, in gran parte a causa delle limitazioni sopra citate riscontrate negli studi epidemiologici e dell'assenza di finanziamenti indipendenti sufficienti per tali ricerche.

Tuttavia, negli studi sugli animali da laboratorio in cui i fattori di confondimento e le altre limitazioni sono minimi, le prove che il CRF abbia un effetto cancerogeno, in particolare sulle cellule del sistema nervoso periferico e centrale, sono più solide rispetto al 2011, a seguito delle pubblicazioni dell'NTP statunitense e dell'Istituto Ramazzini nel 2018/19, e possono ora definirsi *sufficienti* negli animali, in linea con la valutazione delle prove dell'IARC (IARC, 2019).

5.1 Cancro e frequenze di telecomunicazione inferiori (FR1: da 450 a 6 000 MHz)

Nel 2011, in considerazione delle prove limitate disponibili in relazione all'uomo e agli animali da esperimento, il gruppo di lavoro dell'IARC ha classificato i CRF come "possibilmente cancerogeni per l'uomo" (gruppo 2B). Questa valutazione ha trovato il sostegno di un'ampia maggioranza dei membri del gruppo di lavoro. La valutazione complessiva è stata: *I campi elettromagnetici a radiofrequenza sono possibilmente cancerogeni per l'uomo* (gruppo 2B).

A quasi dieci anni di distanza sono stati pubblicati numerosi nuovi studi ed è quindi necessario un aggiornamento. Un gruppo consultivo composto da 29 scienziati provenienti da 18 paesi si è riunito presso l'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC) nel marzo 2019 per formulare raccomandazioni in merito alle priorità da includere nel programma delle monografie IARC per periodo 2020-2024, e tra queste figurano i CRF (IARC, 2019).

5.1.1 CRF (FR 1: da 450 a 6 000 MHz) e cancro nell'uomo

La presente revisione della letteratura fino al 2020 ha rilevato che, dalla pubblicazione della monografia IARC 102 (IARC, 2013), sono stati pubblicati diversi nuovi studi epidemiologici sull'associazione tra CRF e cancro, tuttavia le prove rimangono discordanti (risultati contrastanti). Nella coorte del Million Women Study, non sono emerse prove di un aumento del rischio di glioma o meningioma. È stato invece riscontrato un aumento del rischio di schwannoma vestibolare (neurinoma del nervo acustico) correlato all'uso a lungo termine e una significativa relazione dose-risposta (Benson et al., 2013).

Il follow-up aggiornato nello studio nazionale danese sui titolari di contratti di telefonia mobile non ha rilevato un aumento dei rischi di glioma, meningioma o schwannoma vestibolare, anche tra soggetti titolari di un contratto da 10 o più anni (Frei et al., 2011; Schüz et al., 2011).

Anche nuovi rapporti derivanti da studi caso-controllo che hanno valutato l'uso a lungo termine hanno riscontrato risultati contrastanti; per esempio, Hardell e Carlberg, (2015) e Hardell et al. (2013 a, b) hanno segnalato un aumento dei rischi di glioma e neuroma acustico, mentre Yoon et al. (2015) e Pettersson et al., (2014) non hanno riscontrato alcuna prova di un aumento dei rischi in relazione a questi tumori.

Diversi studi su larga scala sono ancora in corso e dovrebbero produrre risultati nei prossimi anni. Mobi-Kids è uno studio caso-controllo multicentrico sui tumori cerebrali in soggetti di età compresa tra 10 e 24 anni. Lo studio di coorte in materia di salute e uso dei telefoni cellulari (COSMOS) è una nuova coorte europea di utenti adulti di telefoni cellulari. Si prevede inoltre un aggiornamento dei risultati del Million Women Study (IARC, 2019).

Alcuni autori affermano che l'elevato rischio di cancro al cervello e neurinoma evidenziato da vari studi epidemiologici non rispecchia le tendenze temporali di incidenza osservate, che sono considerate informative su questo specifico argomento. Dall'analisi della letteratura recente disponibile sono tuttavia emerse indicazioni differenti.

Per quanto riguarda i tumori maligni del sistema nervoso centrale (SNC), nel 2019 lo studio sul carico globale di malattie, infortuni e fattori di rischio (GBD) 2016 (GBD 2016, pubblicato su Lancet Neurol, 2019) riporta un tasso di incidenza globale di tumori maligni del SNC di 4,63 per 100 000 anni-persona, che rappresenta un aumento del 17,3 % dal 1990 al 2016. I primi tre paesi con il maggior numero di casi incidenti sono stati Cina, Stati Uniti e India.

Negli Stati Uniti è stato inoltre segnalato un aumento dell'incidenza di glioblastoma multiforme nei lobi frontali e temporali e nel cervelletto (Little et al., 2012; Zada et al., 2012).

Uno studio basato su registri in Svezia (Hardell e Carlberg, 2017) ha mostrato tassi sempre maggiori di tumori di tipo sconosciuto nel cervello, con un tasso più elevato durante il periodo 2007-2015, in entrambi i sessi (Fig. 17 e 18).

Figura 17 – Registro nazionale svedese dei pazienti ricoverati (fonte: Hardell e Carlberg, 2017): uomini

Analisi di regressione joinpoint del numero di pazienti per 100 000 abitanti, in base al Registro nazionale svedese dei pazienti ricoverati, per uomini di tutte le età nel periodo 1998-2015 con diagnosi di D43 = tumore di tipo sconosciuto nel cervello o nel SNC (http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/diagnoserislutenvard).

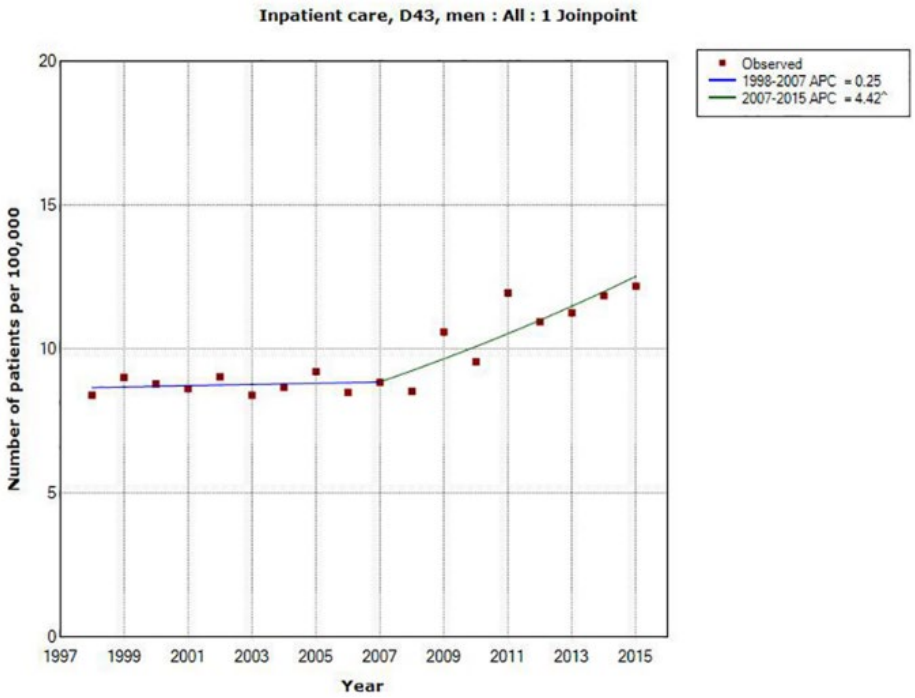
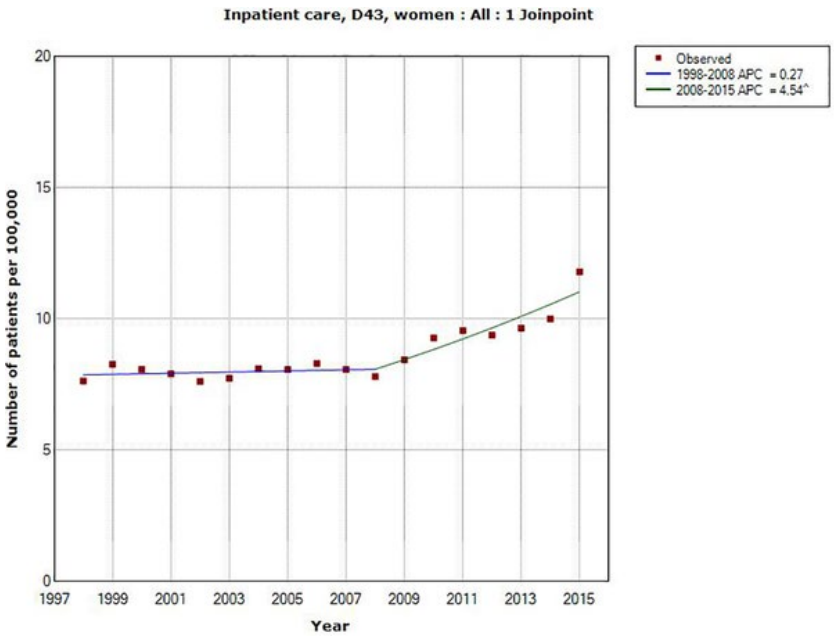

Inpatient care, D43, men : All : 1 Joinpoint
Observed
1998-2007 APC = 0.25
2007-2015 APC = 4.42^
Number of patients per 100,000
0
5
10
15
20
1997
1999
2001
2003
2005
2007
2009
2011
2013
2015
Year

Figura 18 – Registro nazionale svedese dei pazienti ricoverati (fonte: Hardell e Carlberg, 2017): donne

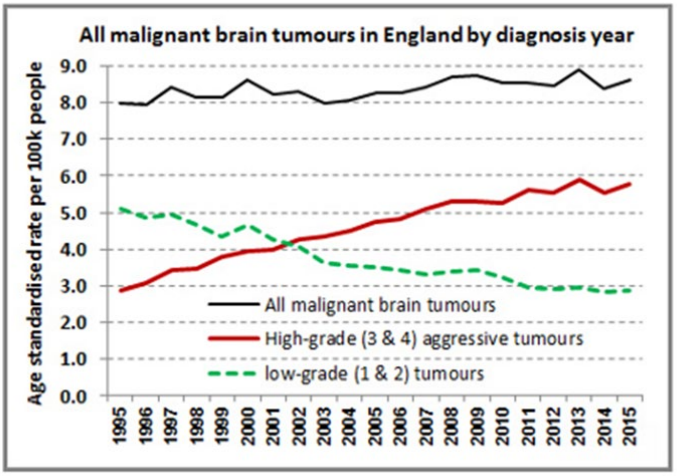
Analisi di regressione joinpoint del numero di pazienti per 100 000 abitanti, in base al Registro nazionale svedese dei pazienti ricoverati, per donne di tutte le età nel periodo 1998-2015 con diagnosi di D43 = tumore di tipo sconosciuto nel cervello o nel SNC. (http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/diagnoserislutenvard).



Inoltre l'ANSES (2019), nel volume "*Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018*", riporta l'andamento dell'incidenza (nuovi casi per anno) di glioblastomi (tumori maligni del cervello) istologicamente confermati. Tra il 1990 e il 2018 il numero di nuovi casi per anno, sia negli uomini che nelle donne, è aumentato: ciò è essenzialmente imputabile all'aumento (ambientale, professionale) dei rischi correlati a questo tipo di tumore (ANSES, 2019)

In uno studio condotto nel Regno Unito sui dati relativi all'incidenza nazionale di tumori cerebrali maligni, è stato riscontrato un aumento dei tassi del tipo più aggressivo individuato negli studi epidemiologici caso-controllo (Fig. 19). Gli autori hanno esaminato l'incidenza dei tumori cerebrali in tre "principali registri dei tumori" in un periodo di 15 anni (1992-2006). Lo studio ha mostrato un calo dei tassi di tumori cerebrali primari in tutti i siti, con la notevole eccezione dell'aumento dell'incidenza di glioblastoma multiforme (GBM) nei lobi frontali, nei lobi temporali e nel cervelletto. L'aumento dei GBM nel lobo temporale (la regione del cervello più vicina all'orecchio e potenzialmente a un telefono) è stato osservato in tutti e tre i registri, con una variazione da circa 1,3 % a 2,3 % all'anno, un risultato statisticamente significativo (Philips et al., 2018).

Figura 19 – Tendenze nell'incidenza di tutti i tumori cerebrali maligni in Inghilterra
(Philips et al., 2018)



http://www.saferemr.com/2018/03/brain-tumor-incidence-trends.html

In conclusione, facendo riferimento alla ricerca qui svolta sulla gamma FR1, nella letteratura sono state osservate associazioni positive *limitate* tra l'esposizione a CRF emessi da telefoni wireless e glioma e neuroma acustico nell'uomo.

5.1.2 CRF (FR1: da 450 a 6 000 MHz) e cancro negli animali da esperimento

Dalla precedente valutazione delle monografie IARC nel 2011 (IARC, 2013) sono stati pubblicati nuovi dati sugli animali da esperimento in relazione all'esposizione ai CRF (FR1).

L'ampio studio statunitense del *National Toxicology Program* (NTP) ha riscontrato un aumento del rischio di schwannomi cardiaci maligni nei ratti maschi sottoposti a un'elevata esposizione a radiazioni a radiofrequenza alle frequenze utilizzate dai telefoni cellulari, nonché un possibile aumento dei rischi per alcuni tipi di tumore del cervello e delle ghiandole surrenali e un incremento equivoco dei rischi nei topi o nelle femmine di ratto (NTP, 2018a, b).

Anche lo studio dell'Istituto Ramazzini (IR) ha riscontrato un aumento statisticamente significativo degli schwannomi cardiaci nei ratti maschi sottoposti a un'esposizione elevata (50 V/m) e un aumento dei gliomi nelle femmine di ratto (Falcioni et al., 2018). Nello studio Lee et al. (2011) condotto su topi transgenici Eμ-piml, predisposti a contrarre linfomi, è stato osservato un aumento dell'incidenza di tumori. Lerch et al. (2015), in uno studio promozionale, hanno rilevato che i tumori del polmone e del fegato negli animali esposti erano significativamente più numerosi rispetto ai controlli sottoposti a esposizione fittizia. Inoltre, è stato riscontrato un aumento significativo di linfomi in relazione all'esposizione, il che suggerisce un effetto di promozione dei CRF.

Lo studio NTP, in cui sono stati investiti 30 milioni di dollari, include sia topi che ratti; esso ha richiesto dieci anni di lavoro ed è una delle valutazioni più complete degli effetti sulla salute negli animali esposti ai CRF (topi e ratti) effettuate fino ad oggi. La ricerca è stata commissionata dalla FDA nel 1999.

Nell'ambito di questo studio, l'NTP ha riscontrato tumori della pelle e tumori polmonari nei maschi e linfomi maligni nelle femmine di esemplari di topo esposti a GSM in campo lontano . Topi esposti a CDMA in campo lontano hanno evidenziato un aumento di epatoblastomi epatici nei maschi e di linfomi maligni nelle femmine. I risultati sono stati classificati come equivoci (un aumento marginale di neoplasie che può essere correlato all'agente di prova anche se l'aumento dell'incidenza dei tumori era statisticamente significativo).

Lo studio a lungo termine sui ratti (NTP, 2018a) ha rilevato che l'esposizione ad alti livelli di CRF, come quelli utilizzati nei telefoni cellulari 2G e 3G, era associata a:

- evidenti prove di tumori al cuore nei ratti maschi (schwannomi maligni).

- prove parziali di tumori al cervello nei ratti maschi (gliomi maligni).

- prove parziali di tumori alle ghiandole surrenali nei ratti maschi (feocromocitomi).

Un gruppo di esperti responsabile della valutazione inter pares ha concluso che gli studi NTP sono stati ben strutturati e che i risultati hanno dimostrato che le RRF con modulazioni sia GSM che CDMA erano cancerogene per il cuore (schwannomi) e il cervello (gliomi) dei ratti maschi (valutazione finale: *prove evidenti di cancerogenicità*) (NTP, 2018c).

L'IR in Italia ha condotto uno studio di cancerogenicità su ratti Sprague-Dawley, considerandone l'intero arco di vita, per valutare gli effetti cancerogeni dei CRF in condizioni di campo lontano, riproducendo l'esposizione ambientale ai CRF generati da antenne GSM da 1,8 GHz nelle stazioni radio base per telefoni cellulari. Si tratta del più ampio studio a lungo termine mai eseguito sui ratti (2 448 animali) in relazione agli effetti sulla salute dei CRF. Gli autori hanno comunicato i risultati finali relativi ai tumori cerebrali e cardiaci, che hanno confermato e avvalorato la stessa osservazione formulata dal NTP sui ratti: un aumento statisticamente significativo degli schwannomi cardiaci nei maschi e un aumento dei tumori maligni gliali nelle femmine.

I recenti studi dell'NTP e dell'IR sui CRF hanno presentato risultati simili per quanto riguarda gli schwannomi cardiaci e i gliomi cerebrali, rafforzando i risultati reciproci. Entrambi gli studi sono stati eseguiti in modo adeguato e nessuna distorsione ha influenzato i risultati. La procedura in cieco è stata applicata sia negli esperimenti dell'NTP che dell'IR, seguendo le rispettive procedure operative standard (SOP) o specifiche. È piuttosto normale ottenere risposte diverse nella cancerogenesi di topi e ratti e le differenze di genere nella risposta agli agenti cancerogeni sono comuni sia negli animali da esperimento che nell'uomo. Gli schwannomi sono tumori derivanti dalle cellule di Schwann, che sono cellule gliali periferiche che ricoprono e proteggono la superficie di tutti i nervi diffusi nel corpo; pertanto gli schwannomi vestibolari (nervo acustico) e cardiaci presentano lo stesso tessuto di origine. Nei ratti gli aumenti degli schwannomi cardiaci maligni, dei tumori gliali maligni del cervello e dell'iperplasia delle cellule di Schwann (una lesione pre-maligna) sono rari. Tuttavia, queste lesioni sono state osservate in animali esposti di due laboratori indipendenti, in un'ampia gamma di esposizioni ai CRF oggetto di studio. Di conseguenza, i risultati ottenuti dai due laboratori non possono essere interpretati come "casuali". Gli studi dell'NTP e dell'IR dimostrano che l'ipotesi secondo cui le radiazioni RF non sono in grado di causare effetti negativi sulla salute, se non in termini di riscaldamento dei tessuti, non è scientificamente fondata.

È interessante notare che negli ultimi 40 anni sia l'NTP che l'IR hanno apportato un forte contribuito con i loro risultati alla valutazione del rischio di vari agenti chimici e fisici. I risultati di queste due istituzioni sono stati spesso predittivi per la salute umana. L'NTP è il più grande programma di tossicologia al mondo; per numero di agenti studiati, l'IR è secondo solo all'NTP. Anche gli studi biennali di cancerogenicità dell'NTP e dell'IR e le loro pubblicazioni sono considerati gli standard di riferimento per gli studi sul cancro per via della loro qualità elevata, della loro utilità nella valutazione dei rischi per la salute umana e del rigore, la trasparenza e l'indipendenza che apportano alla valutazione dei dati.

In conclusione, per gli animali da esperimento esposti alla gamma FR1, sono state osservate associazioni positive, con prove *sufficienti*, tra l'esposizione ai CRF, da un lato, e glioma e neuromi (sinonimo di schwannoma), dall'altro.

5.2 Cancro e frequenze di telecomunicazione superiori (FR2: da 24 a 100 GHz)

5.2.1 CRF (FR2: da 24 a 100 GHz) e cancro nell'uomo

In merito alle frequenze comprese tra 24 e 100 GHz (FR2) sono stati condotti pochissimi studi, la maggior parte dei quali si è occupata dell'esposizione professionale di lavoratori coinvolti nelle telecomunicazioni radar. In questi casi, l'esposizione è stata auto-dichiarata o correlata alla denominazione dell'occupazione e definita in base alla distanza dalla sorgente di emissioni RF. In conclusione, sebbene vi siano deboli elementi che suggeriscono un possibile aumento del rischio di tumori cerebrali e di linfomi e leucemie nei lavoratori esposti in ambito professionale, classificazioni errate dell'esposizione e un'insufficiente attenzione a possibili fattori di confondimento limitano l'interpretazione dei risultati. La monografia IARC 102 giunge alle seguenti conclusioni:

Tumori del cervello*: classificazioni errate dell'esposizione e un'attenzione insufficiente a possibili fattori di confondimento limitano l'interpretazione dei risultati. Pertanto, non vi è alcuna chiara indicazione di un'associazione tra esposizione professionale a radiazioni a RF e rischio di cancro al cervello* (IARC, 2013).

Leucemia/linfoma*: in sintesi, pur ravvisando deboli suggerimenti di un possibile aumento del rischio di leucemia o linfoma associato all'esposizione professionale alle radiazioni a RF, le limitate valutazioni dell'esposizione e i possibili fattori di confondimento rendono questi risultati difficili da interpretare* (IARC, 2013).

Altri tipi di tumore sono emersi come potenzialmente associati all'esposizione ad alte frequenze (melanoma uveale, tumore del testicolo, della mammella, del polmone e della pelle), ma molti degli studi hanno evidenziato limiti metodologici e risultati incoerenti (IARC, 2013).

La presente revisione conferma le osservazioni dell'IARC: per quanto concerne la frequenza più alta del 5G (FR2) non sono disponibili studi epidemiologici adeguati in base ai quali valutare l'impatto di tale frequenza sulla salute.

5.2.2 CRF (FR2: da 24 a 100 GHz) e cancro negli animali da esperimento

Per quanto riguarda il cancro negli animali da esperimento, sono stati esaminati 76 studi. In merito alla possibile associazione tra cancerogenicità sperimentale e radiazioni a RF nella gamma da 24 a 100 GHz (FR2) non è stata individuata alcuna letteratura disponibile.

5.3 Effetti avversi sulla riproduzione/lo sviluppo e frequenze di telecomunicazione inferiori (FR1: da 450 a 6 000 MHz)

5.3.1 CRF (da 450 a 6 000 MHz) ed effetti avversi sulla riproduzione/lo sviluppo nell'uomo

Circa 2 800 studi nell'ambito della presente revisione sono risultati conformi al criterio di inclusione prestabilito. Da altri record, individuati attraverso articoli revisionati, è stato possibile reperire alcuni ulteriori articoli idonei. Tuttavia, solo 40 articoli in totale sono stati utilizzati per l'estrazione dei dati e 26 studi epidemiologici sono stati sottoposti a revisione in quanto ritenuti metodologicamente adeguati. I risultati della revisione sono presentati nella tabella 18.

- **Fertilità maschile**

Negli ultimi anni è stato osservato un aumento generale della percentuale di infertilità maschile. Tale fenomeno è stato attribuito a una serie di fattori ambientali e associati alla salute e allo stile di vita.

La conta spermatica, la motilità, l'integrità del DNA, la vitalità e la morfologia degli spermatozoi sono stati i parametri maggiormente interessati dall'esposizione maschile ai CRF.

FR1 (da 450 a 6 000 MHz): vi sono prove sufficienti di un'associazione tra esposizione ai CRF ed effetti avversi sulla fertilità maschile.

- **Esposizione delle donne in gravidanza**

L'aborto spontaneo e il parto pretermine tra le donne che hanno fatto un uso intensivo di telefoni cellulari durante la gravidanza sono stati descritti come possibilmente associati all'esposizione dell'embrione/feto durante la gestazione; il numero troppo limitato degli studi e il loro carattere inadeguato ai fini della valutazione dell'esposizione non consentono tuttavia di trarre conclusioni definitive. Un'associazione non può essere né esclusa né confermata.

FR1 (da 450 a 6 000 MHz): vi sono prove limitate di un'associazione tra esposizione ai CRF ed effetti avversi sulla fertilità femminile.

- **Effetti sullo sviluppo della progenie**

Nella progenie, le difficoltà comportamentali e il ritardo motorio/cognitivo/del linguaggio sono stati esaminati da studi epidemiologici trasversali e di coorte; i risultati sono divergenti (contrastanti) e non conclusivi. Un'associazione non può essere né esclusa né confermata.

FR1 (da 450 a 6 000 MHz): vi sono prove limitate di un'associazione tra esposizione ai CRF ed effetti avversi sulla salute della progenie.

5.3.2 CRF (da 450 a 6 000 MHz) ed effetti avversi sulla riproduzione/lo sviluppo degli animali da esperimento

Un aspetto importante della valutazione della sicurezza degli agenti chimici e fisici è la determinazione della loro potenziale tossicità per la riproduzione e lo sviluppo. Grazie a una serie di linee guida, è stato possibile individuare alcuni studi distinti sulla tossicità per la riproduzione e lo sviluppo dalla fecondazione all'età adulta e in alcuni casi anche fino alla seconda generazione.

Le linee guida dell'OCSE 443 per le prove sulle sostanze chimiche hanno lo scopo di fornire una valutazione degli effetti sulla riproduzione e lo sviluppo che possono verificarsi a seguito dell'esposizione pre e postnatale a sostanze chimiche, nonché una valutazione della tossicità sistemica nelle femmine in gravidanza e in allattamento e nella progenie giovane e adulta. Queste linee guida per le prove sulle sostanze chimiche hanno lo scopo di fornire una valutazione degli effetti sulla riproduzione e lo sviluppo che possono verificarsi a seguito dell'esposizione pre e postnatale a sostanze chimiche, nonché una valutazione della tossicità sistemica nelle femmine in gravidanza e in allattamento e nella progenie giovane e adulta.

Lo studio esteso di tossicità per la riproduzione su una generazione (EOGRTS) è la linea guida più recente e completa di questa serie. L'EOGRTS determina la tossicità durante il preconcepimento, lo sviluppo dell'embrione/feto e del neonato, l'adolescenza e l'età adulta, prestando particolare attenzione ai sistemi nervoso, immunologico ed endocrino. L'EOGRTS valuta anche la tossicità materna e paterna.

L'obiettivo dello studio di tossicità per lo sviluppo prenatale è fornire informazioni generali sugli effetti dell'esposizione prenatale sull'animale da esperimento gravido e sull'organismo in via di

sviluppo. Più specificamente, lo studio di tossicità per lo sviluppo mira a individuare gli effetti diretti e indiretti sullo sviluppo embrionale e fetale derivanti dall'esposizione all'agente, evidenziare l'eventuale tossicità materna, stabilire il rapporto tra risposte osservate e dose nella madre e nella progenie, stabilire i NOAEL (nessun effetto dannoso osservato per la tossicità materna e lo sviluppo dei cuccioli).

La presente revisione ha selezionato e analizzato studi sugli animali considerando la loro conformità alle linee guida menzionate; ciononostante, l'approccio seguito è stato tendenzialmente inclusivo quando il numero di animali, la valutazione dell'esposizione e la procedura sono stati ritenuti accettabili.

La tabella 27 riassume i risultati ottenuti. Tra i diversi effetti avversi associati alla gamma FR1, il più evidente è stato il deterioramento della qualità del seme.

Le analisi strutturali e/o fisiologiche dei testicoli hanno mostrato alterazioni degenerative, riduzione del livello di testosterone, aumento delle cellule apoptotiche e incremento della produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS).

Per tutti gli altri parametri, i risultati sono stati limitati e non consentono una valutazione conclusiva.

- **Fertilità maschile**

Per quanto riguarda l'esposizione ai CRF, la conta spermatica, la motilità, l'integrità del DNA, la vitalità e la morfologia degli spermatozoi sono stati i parametri maggiormente interessati dall'esposizione degli animali da esperimento ai CRF.

FR1 (da 450 a 6 000 MHz): vi sono prove sufficienti di un'associazione tra esposizione ai CRF ed effetti avversi sulla fertilità maschile negli animali da esperimento.

- **Fertilità femminile**

Il numero troppo limitato di studi non consente di trarre conclusioni definitive. Sebbene i due studi ritenuti adeguati oggetto di esame evidenzino effetti avversi, non è possibile confermare né negare l'esistenza di un'associazione.

FR1 (da 450 a 6 000 MHz): vi sono prove limitate di un'associazione tra esposizione ai CRF ed effetti avversi sulla fertilità femminile negli animali da esperimento.

- **Effetti sullo sviluppo della progenie**

Nella progenie, la durata della gestazione, la crescita fetale, le caratteristiche della nidiata e gli effetti neurocomportamentali sono stati esaminati mediante saggi biologici sperimentali sui roditori. Sebbene alcuni studi abbiano dato esito positivo, i diversi studi presentano risultati spesso contrastanti e sono inoltre state osservate limitazioni nella valutazione dell'esposizione. Pertanto, i risultati non sono stati conclusivi. Un'associazione non può essere né negata né confermata.

FR1 (da 450 a 6 000 MHz): vi sono prove limitate di un'associazione tra esposizione ai CRF ed effetti avversi sui parametri di sviluppo sia nelle madri che nella progenie.

5.4 Effetti avversi sulla riproduzione/lo sviluppo e frequenze di telecomunicazione superiori (FR2: da 24 a 100 GHz)

5.4.1 Effetti avversi sulla riproduzione/lo sviluppo nell'uomo (FR2: da 24 a 100 GHz)

I pochi studi epidemiologici disponibili analizzati in questa sede sono stati eseguiti su uomini esposti in ambito professionale (Tabella 20). Sono stati segnalati effetti avversi sulla fertilità del seme. Tuttavia, i due studi trasversali disponibili presentano limitazioni in termini di esposizione auto-dichiarata o valutazione mediante denominazione dell'occupazione. Un'associazione non può essere né negata né confermata. Dalla presente ricerca emerge che gli effetti avversi sullo sviluppo a queste frequenze più elevate non sono stati adeguatamente studiati nella popolazione umana.

FR2 (da 24 a 100 GHz): non sono stati effettuati studi adeguati su questa banda di frequenze più alte.

5.4.2 Effetti avversi sulla riproduzione/lo sviluppo negli studi su animali da esperimento (FR2: da 24 a 100 GHz)

Nei pochi studi condotti sulle frequenze più alte, solo gli effetti termici avversi sono stati adeguatamente studiati.

FR2 (da 24 a 100 GHz): non sono stati effettuati studi adeguati su questa banda di frequenze più alte.

6. Conclusioni

6.1 Frequenze di telecomunicazione FR1 450 MHz – 6 000 MHz

6.1.1 Cancro nell'uomo

Per quanto riguardo l'uomo, vi sono prove limitate di cancerogenicità in relazione alle radiazioni a radiofrequenza. A partire dal 2011, sono state nuovamente osservate associazioni positive tra esposizione a radiazioni a radiofrequenza da telefoni wireless e glioma e neuroma acustico, tuttavia le prove non sono ancora sufficientemente forti per stabilire una relazione diretta.

6.1.2 Cancro negli animali da esperimento

Per quanto riguarda gli animali da esperimento, vi sono prove sufficienti di cancerogenicità in relazione alle radiazioni a radiofrequenza.

6.1.3 Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo nell'uomo

Vi sono prove sufficienti di effetti avversi sulla fertilità maschile. Si riscontrano prove *limitate* di effetti avversi sulla fertilità femminile. Vi sono prove *limitate* di effetti sullo sviluppo nella progenie di madri che hanno fatto un uso intensivo di telefoni cellulari durante la gravidanza.

6.1.4 Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo negli animali da esperimento

Vi sono prove sufficienti di effetti avversi sulla fertilità di ratti e topi maschi. Si riscontrano prove *limitate* di effetti avversi sulla fertilità dei topi femmine. Vi sono prove *limitate* di effetti avversi sullo sviluppo della progenie di ratti e topi esposti durante la vita embrionale.

6.2 Frequenze di telecomunicazione FR2: da 24 a 100 GHz

6.2.1 Cancro nell'uomo

I pochi e inadeguati dati disponibili non consentono alcuna valutazione.

6.2.2 Cancro negli animali da esperimento

Nessun dato disponibile.

6.2.3 Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo nell'uomo

Nessun dato disponibile.

6.2.4 Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo negli animali da esperimento

Nessun dato disponibile.

6.3 Valutazione complessiva

6.3.1 Cancro

FR1 (da 450 a 6 000 MHz): in sintesi, sulla base di quanto si è riusciti ad analizzare nella letteratura scientifica disponibile, in studi condotti sia sull'uomo che sugli animali, è possibile affermare che l'esposizione a CRF alle frequenze FR1 causa probabilmente il cancro e, in particolare, gliomi e neuromi acustici nell'uomo.

FR2 (da 24 a 100 GHz): non sono stati condotti studi adeguati sugli effetti non termici delle frequenze più elevate.

6.3.2 Effetti sulla riproduzione/lo sviluppo

FR1 (da 450 a 6 000 MHz): queste frequenze influenzano *chiaramente* la fertilità maschile, influenzano *possibilmente* la fertilità femminile e sono associate a *possibili* effetti avversi sullo sviluppo di embrioni, feti e neonati.

FR2 (da 24 a 100 GHz): *non* sono stati condotti studi *adeguati* sugli effetti non termici delle frequenze più elevate.

7. Opzioni strategiche

Di seguito sono menzionate le opzioni strategiche risultanti dalla presente relazione, applicabili alle frequenze 5G (700 MHz, 3 600 MHz, 26 GHz), tenendo conto del fatto che le frequenze 2G, 3G e 4G continueranno a essere utilizzate per molti anni.

7.1 Scelta di una nuova tecnologia di telefonia mobile che consenta di ridurre le esposizioni a RF

La sorgente di emissioni RF che sembra rappresentare attualmente la minaccia maggiore è costituita dai telefoni cellulari. Sebbene gli impianti di trasmissione (stazioni radio base) siano percepiti da alcune persone come le fonti di rischio più elevato, in realtà il maggior carico di esposizione nell'uomo deriva generalmente dai propri telefoni cellulari e studi epidemiologici hanno osservato un aumento statisticamente significativo dei tumori cerebrali e dei tumori delle cellule di Schwann dei nervi periferici soprattutto tra gli utenti che fanno un uso intensivo dei telefoni cellulari.

Occorre quindi provvedere affinché vengano prodotti dispositivi telefonici sempre più sicuri, con minori emissioni di energia e, se possibile, che funzionino solo a una certa distanza dal corpo. Gli auricolari provvisti di cavo risolvono gran parte del problema, tuttavia sono scomodi e quindi scoraggiano gli utenti; non sempre invece è possibile utilizzare la modalità vivavoce.

L'opzione di ridurre il più possibile l'esposizione ai CRF associata ai telefoni rimane tuttora valida a prescindere dalla frequenza utilizzata, da 1G a 5G. Paesi come gli Stati Uniti e il Canada, che hanno imposto limiti di SAR per i telefoni cellulari più severi rispetto all'Europa, sono comunque grado di realizzare comunicazioni 2G, 3G e 4G efficienti (Madjar, 2016). Poiché il 5G mira a essere più efficiente dal punto di vista energetico rispetto alle tecnologie precedenti, l'adozione di limiti più severi nell'UE per i dispositivi di telefonia mobile rappresenterà allo stesso tempo un approccio sostenibile e precauzionale.

7.2 Revisione dei limiti di esposizione per la popolazione e l'ambiente al fine di ridurre l'esposizione a RF da ripetitori per telefonia mobile

Di recente le politiche europee (Commissione europea, 2019) hanno promosso la sostenibilità di un nuovo modello di sviluppo economico e sociale che si avvale di nuove tecnologie per monitorare costantemente lo stato di salute del pianeta, anche attraverso i cambiamenti climatici, la transizione energetica, l'agroecologia e la conservazione della biodiversità. L'utilizzo delle frequenze più basse del 5G e l'adozione di limiti di esposizione precauzionali come quelli utilizzati, tra gli altri, in Italia, Svizzera, Cina e Russia e che sono significativamente inferiori a quelli raccomandati dall'ICNIRP, potrebbero contribuire alla realizzazione di questi obiettivi di sostenibilità europea.

Quanto già evidenziato da studi epidemiologici nel 2011 (IARC, 2013) è stato confermato da studi su animali da laboratorio, in particolare per quanto riguarda il nesso tra esposizione a CRF ed effetti cancerogeni nel sistema nervoso. Il livello di sicurezza attualmente consentito in Europa è di 61 V/m (ICNIRP, 2020a). La dose più bassa alla quale tali effetti sono stati osservati a livello sperimentale per l'esposizione in campo lontano è di 50 V/m. Nello stesso studio sperimentale (Falcioni et al, 2018) non sono stati rilevati effetti cancerogeni a 5 V/m.

Alla luce di tale risultato, un'opzione strategica potrebbe consistere nella revisione dei valori massimi di esposizione residenziale e della popolazione in tutta Europa. I livelli potrebbero essere ridotti di almeno 10 volte, cioè a circa 6 V/m, un livello di esposizione al quale non sono stati osservati effetti

cancerogeni negli animali da esperimento. 6 V/m sembra essere anche il limite precauzionale al quale non si rilevano effetti negativi sulla fertilità. Tale opzione può sembrare in contrasto con la nostra ambizione di espandere le telecomunicazioni attraverso il 5G, ma non è così.

In Italia, ad esempio, la legge stabilisce un limite massimo di 20 V/m, ma laddove le persone sono soggette a esposizione costante per più di quattro ore (case, luoghi di lavoro, scuole, centri di congregazione, ecc.) il valore critico è fissato a 6 V/m. Questo limite si avvicina molto al valore di 5 V/m menzionato in precedenza come sicuro per gli animali da esperimento. I valori NOAEL (livello al quale non si osservano effetti dannosi) degli studi sperimentali sono comunemente usati per le valutazioni del rischio e a fini di ricerca (Gaylor, 1999).

In molte città italiane, tra cui Bologna, il 5G è già operativo alla frequenza di 3 600 MHz. I dati di monitoraggio mostrano che l'esposizione media nel comune di Bologna è stata di 1,97 V/m per il 2019 (con un picco di 4,62 V/m in un caso specifico). Le statistiche per il 2020 sono ancora in fase di elaborazione, ma in nessun caso sono stati superati i valori previsti dalla legge italiana. Per il momento, quindi, sembra possibile realizzare nuove installazioni mantenendosi entro i limiti stabiliti dalla legge.

Un altro esempio è Parigi. La città ha raggiunto un accordo con i quattro principali operatori di rete mobile francesi volto a introdurre norme più severe sulle radiazioni della rete. Il limite di esposizione ai CRF è stato abbassato a 5 V/m rispetto al valore precedente di 7 V/m per gli spazi interni, pari a una riduzione del 30 % alla frequenza di riferimento di 900 MHz, fissando un limite inferiore a quello adottato a Bruxelles (6 V /m) o a Roma (6 V/m). L'accordo, approvato dal comune di Parigi nel 2017, prevede anche piani per un nuovo servizio di monitoraggio inteso a contribuire alla misurazione dei livelli di CEM all'interno degli edifici. Bruxelles è un terzo esempio di città che ha adottato un limite inferiore di 6 V/m.

7.3 Adozione di misure volte a incentivare la riduzione dell'esposizione ai CRF

Gran parte delle notevoli prestazioni della nuova tecnologia wireless del 5G può essere ottenuta anche utilizzando cavi in fibra ottica e adottando misure ingegneristiche e tecniche per ridurre l'esposizione derivante dai sistemi da 2 a 4G (Keiser, 2003; CommTech Talks, 2015; Zlatanov, 2017). Ciò ridurrebbe al minimo l'esposizione ovunque siano necessarie connessioni in siti fissi. Ad esempio, si potrebbero utilizzare cavi in fibra ottica per collegare scuole, biblioteche, luoghi di lavoro, case, edifici pubblici, tutti i nuovi edifici, ecc. I luoghi di ritrovo pubblici potrebbero diventare aree "libere da CRF" (al pari delle aree non fumatori), in modo da evitare l'esposizione passiva di persone che non utilizzano un telefono cellulare o una tecnologia di trasmissione a lungo raggio, proteggendo così molti anziani vulnerabili o persone immunocompromesse, bambini e individui elettrosensibili.

7.4 Promozione della ricerca scientifica multidisciplinare per valutare gli effetti sulla salute a lungo termine del 5G e trovare un metodo adeguato per monitorare l'esposizione al 5G

La letteratura non contiene studi adeguati che escludano il rischio relativo alla possibile insorgenza di tumori ed effetti avversi sulla riproduzione e sullo sviluppo a seguito dell'esposizione alle MMW del 5G, o che escludano la possibilità di alcune interazioni sinergiche tra il 5G e altre frequenze già in uso. Ciò rende l'introduzione del 5G irta di incertezze sia per quanto riguarda gli aspetti legati alla salute che la previsione/il monitoraggio dell'effettiva esposizione della popolazione: questa lacuna

nelle conoscenze è chiamata in causa per giustificare la richiesta di una moratoria sulle MMW del 5G, in attesa dell'esito di ricerche adeguate.

Alla luce di queste incertezze, un'opzione strategica consiste nel promuovere la ricerca di gruppo multidisciplinare su vari fattori riguardanti la valutazione dell'esposizione nonché sugli effetti biologici delle MMW del 5G, a frequenze comprese tra 6 e 300 GHz, sia sull'uomo che sulla flora e la fauna dell'ambiente, come vertebrati non umani, piante, funghi e invertebrati. I risultati di questi studi potrebbero gettare le basi per l'elaborazione di politiche fondate su dati concreti inerenti all'esposizione ai CRF di organismi umani e non umani alle frequenze delle MMW del 5G. Per analizzare meglio e in modo indipendente gli effetti sulla salute dei CRF in generale e delle MMW in particolare si rendono necessari ulteriori studi.

Il REACH mira a migliorare la protezione della salute umana e dell'ambiente attraverso una migliore e tempestiva identificazione delle proprietà intrinseche delle sostanze chimiche. Il regolamento REACH dell'UE disciplina la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche e mira inoltre a migliorare l'innovazione e la competitività dell'industria chimica dell'UE. Il regolamento REACH si basa sul principio "*nessun dato, nessun mercato*" e affida all'industria la responsabilità di fornire informazioni in materia di sicurezza sulle sostanze. I produttori e gli importatori sono tenuti a raccogliere informazioni sulle proprietà delle sostanze chimiche che utilizzano, al fine di garantirne la manipolazione sicura, e a registrare le informazioni in una banca dati centrale presso l'Agenzia europea per le sostanze chimiche (ECHA) a Helsinki. Un'opzione strategica potrebbe consistere nell'applicare lo stesso approccio utilizzato per le sostanze chimiche a tutti i tipi di innovazione tecnologica.

7.5 Promozione di campagne di informazione sul 5G

Purtroppo le informazioni disponibili sui potenziali effetti nocivi dei CRF sono scarse. La carenza di informazioni lascia spazio sia ai negazionisti che agli allarmisti, dando origine a tensioni sociali e politiche in molti paesi dell'UE (OCSE, 2017). Le campagne intese a informare i cittadini dovrebbero quindi rappresentare una priorità.

Tali campagne dovrebbero essere realizzate a tutti i livelli, a cominciare dalle scuole. Esse dovrebbero illustrare i potenziali rischi per la salute, ma anche le opportunità di sviluppo digitale, le alternative infrastrutturali esistenti per la trasmissione 5G, le misure di sicurezza (limiti di esposizione) adottate dall'UE e dagli Stati membri e il corretto utilizzo dei telefoni cellulari. Solo avvalendosi di un'informazione solida e precisa sarà possibile riconquistare la fiducia dei cittadini e raggiungere un accordo condiviso su una scelta tecnologica che, se correttamente gestita, potrà recare grandi benefici sociali ed economici.

8. Bibliografia

8.1 Riferimenti generali

Adams JA, Galloway TS, Mondal D, et al. Effect of mobile telephones on sperm quality: a systematic review and meta-analysis. Environ Int. 2014; 70: 106-12.

Adebayo EA, Adeeyo AO, Ayandele AA, Omomowo IO. Effect of RFy radiation from telecommunication base stations on microbial diversity and antibiotic resistance. J Appl Sci Environ Manag. 2014; 18: 669–674.

Agiwal M, Roy A, Saxena N. Next generation 5G wireless networks: a comprehensive survey. IEEE Communications Surveys and Tutorials. 2016; 8:1617-1655.

Akdeniz M, Liu Y, Samimi M, et al. Millimeter wave channel modeling and cellular capacity evaluation. IEEE J. Sel. Areas Commun. 2014; 32:1-18.

Alekseev S, Ziskin M. Millimeter wave power density in aqueous biological samples. Bioelectromagnetics. 2001;22: 288-291.

Alphandéry E. glioblastoma treatments: an account of recent industrial developments. Frontiers in Pharmacology. 2018; 9: 879. https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2018.00879 DOI=10.3389/fphar.2018.00879

Al-Saadeh O, Sung KA. Performance comparison of in-band full duplex and dynamic TDD for 5G indoor wireless networks. EURASIP, Journal on Wireless Communications and Networking. 2018.

ANSES, French Agency For Food, Environmental And Occupational Health and Safety. 2013; https://www.anses.fr/en/content/anses-issues-recommendations-limiting-exposure-radiofrequencies?utm_campaign=Issue%20506_13_Oct_16_.htm&utm_medium=email&utm_source=Eloqua&elq=cb3f837aad7a401d8ff78f74b52ac467&elqCampaignId=712

ANSES, French Agency For Food, Environmental And Occupational Health and Safety. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 .2019. https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud

Armstrong R, Hall BJ, Doyle J, Waters E. Cochrane [redacted] Journal Public Health. 2011; 33: 147–50.

Austrian Institute of Technology. 5G Österreichischen Parlaments. 2020. https://www.parlament.gv.at/ZUSD/FTA/5G-Gesundheit_Endbericht_final.pdf

Baan R, Grosse A, Lauby-Secretan B, et al., on behalf of the WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of radiofrequency electromagnetic fields. 2011. Published Online, www.thelancet.com/oncology

Baracca P, Weber A, Wild T, Grangeat C. A statistical approach for rf exposure compliance boundary assessment in Massive MIMO systems. 2018 :ArXiv abs/1801.08351.

Balazs-Bertenyi B. 5G NR Standards in 3GPP. 2017. https://images.samsung.com/is/content/samsung/p5/global/business/networks/insights/event/the-silicon-valley-5g-summit-2017/Session-1_3GPP_Balazs-Bertenyi.pdf.

BC Center for Diseases control. Radiofrequency Toolkit for Environmental Health Practitioners. Canada, 2013. http://www.bccdc.ca/resource-gallery/Documents/Guidelines%20and%20Forms/Guidelines%20and%20Manuals/EH/EH/RadiofrequencyToolkit_v5_26032014.pdf

Bhartiya P, et al. Pulsed 3.5 GHz high power microwaves irradiation on physiological solution and their biological evaluation on human cell lines. Sci Rep. 2021; 11: 8475. https://doi.org/10.1038/s41598-021-88078-x

BERENIS Newsletter. Special Issue. The Swiss expert group on electromagnetic fields and non-ionising radiation. 2021. https://www.bafu.admin.ch/bafu/en/home/topics/electrosmog/newsletter-of-the-swiss-expert-group-on-electromagnetic-fields-a.html

Blackman C, Forge S. 5G Deployment: State of play in Europe, USA and Asia. In depth analysis requested by the ITRE committee. Policy Department for Economic, Scientific and Quality of Life Policies, Directorate General for Internal Policies. 2019; PE 631.060.

Bosco L, Notari T, Ruvolo G, et al. Sperm DNA fragmentation: An early and reliable marker of air pollution. Environ Toxicol Pharmacol. 2018; 58: 243-249.

Chahat N, Zhadobov M, Le Coq L, et al. Characterization of the interactions between a 60-GHz antenna and the human body in an off-body scenario. IEEE Trans. Antennas Prop. 2021; 60: 5958-5965.

CommTech Talks. Fiber optics for sensing, Politecnico di Milano. 2015. http://commtech.dei.polimi.it/it/eventi/commtech-talks

David T, Viswanath P. Fundamentals of Wireless Communication. Cambridge University Press. 2005; Cambridge, UK.

De Vocht F. The case of acoustic neuroma: Comment on: Mobile phone use and risk of brain neoplasms and other cancers. International Journal of Epidemiology. 2014;43:273–274

EPRS, European Parliamentary Research Service. (2017). New radio frequencies for mobile internet services. https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/BRIE/2017/607293/EPRS_BRI%282017%2960729 3EN.pdf

EPRS, European Parliamentary Research Service. (2020). Effects of 5G wireless communication on human health. https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/BRIE/2020/646172/EPRS_BRI(2020)646172_EN.p df

European Commission (2019). A European Green Deal: Striving to be the first climate-neutral continent. https://ec.europa.eu/info/strategy/priorities-2019-2024/european-green-deal_en

European Environmental Agency. Late lessons from early warnings: science, precaution, innovation. EEA Report No 1. 2013. ISSN 1725-9177.

European Parliament Assembly The potential dangers of electromagnetic fields and their effect on the environment. Council of Europe Resolution 1815. 2011a. https://pace.coe.int/en/files/17994

European Parliament Assembly. Text adopted by the Standing Committee, acting on behalf of the Assembly, 27 May 2011. 2011b. https://assembly.coe.int/nw/xml/XRef/Xref-XML2HTML-en.asp?fileid=17994

European Parliament resolution on the Commission communication on the precautionary principle. COM 2000. https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/8deb58fd-ff20-4562-998c-293eee6724ac/language-en/format-PDF/source-search

European 5G observatory. Harmonization on 3.4-3.8 GHz radio spectrum kicks off in Europe. 2020. https://5gobservatory.eu/harmonisation-on-3-4-3-8-ghz-radio-spectrum-kicks-off-in-europe/

FCC, Federal Communications Commission, Evaluating Compliance with FCC Guidelines for Human Exposure to RF Electromagnetic Fields. Tech. Rep. Suppl. C to OET Bulletin 652001.

FORPG, Federal Office for Radiation Protection of Germany, 2019. https://www.bfs.de/SharedDocs/Stellungnahmen/BfS/EN/2019/0320-5G.html

Foster KR. Comments on Neufeld and Kuster: Systematic derivation of safety limits for time-varying 5G rfy exposure based on analytical models and thermal dose. Health Physics. 2019; 117:67-69.

Foster KR, Lozano-Nieto A, Riu PJ, Ely TS. Heating of tissues by microwaves: a model analysis. Bioelectromagnetics. 1998; 19:420-8.

Foster PMD. Regulatory Forum Opinion Piece: New testing paradigms for reproductive and developmental toxicity. The NTP ModifiedOne Generation Study and OECD 443. Toxicologic Pathology. 2014; 42: 1165-1167.

Gaylor DW, Kodell RL, Chen JJ, Krewski D. Unified approach to risk assessment for cancer and noncancer endpoints based on benchmark doses and uncertainty/safety factors. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 1999; 29: 151-157.

GBD, Global Burden of Disease 2016. Brain and other cns cancer collaborators. Global, regional, and national burden of brain and other CNS cancer, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol 2019; 18: 376–93.

Golovacheva TV. EHF therapy in complex treatment of cardio-vascular diseases. 10th Russian Symposium. Millimeter Waves in Medicine and Biology. 1995; 29–31. Moscow: IRE RAN. (in Russian).

Grandjean P. Science for precautionary decision-making. In: Late Lessons from Early Warnings: Science, Precaution, Innovation. EEA. 2013; 635-638.

Guo L, Kubat NJ, Isenberg RA. Pulsed radio frequency energy (PRFE) use in human medical applications. Electromagn Biol Med. 2011; 30:21-45.

Hardell L, Carlberg M. Mobile phones, cordless phones and rates of brain tumours in different age groups in the Swedish National Inpatient Register and the Swedish Cancer Register during 1998-2015. PLoS ONE. 2017; 12: e0185461.

Hardell L, Carlberg M, Söderqvist F, Mild KH. Pooled analysis of case-control studies on acoustic neuroma diagnosed 1997-2003 and 2007-2009 and use of mobile and cordless phones. International Journal of Oncology. 2013; 43: 1036-1044.

Hardell L, Mild HK, Sandström M, et al. Vestibular schwannoma, tinnitus and cellular telephones. Neuroepidemiology. 2003;22:124-9.

Hasegawa T, Kida Y, Kato T, Iizuka H, et al. Long-term safety and efficacy of stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas: evaluation of 440 patients more than 10 years after treatment with Gamma Knife surgery. J Neurosurg. 2013; 118:557-65.

Health Council of the Netherlands. 5G and health. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2020; publication no. 2020/16. www.healthcouncil.nl.

Huff J. Long-term chemical carcinogenesis bioassays predict human cancer hazards: issues, controversies, and uncertainties. Annals New York Academy of Sciences. 1999; 895: 56-79.

Huff J. Value of animal testing for identifying carcinogens. In: La[illegible] Science, Precaution, Innovation. EEA, 2013; 194-196.

Kastenhofer K, Mesbahi Z, Schaber F, Nentwich, M. 5G. Mobilfunk[illegible] Auftrag des Österreichischen Parlaments, Nr. ITA Abschätzung (ITA) und AIT Austrian Institute of Technology. 2020. English summary. epub.oeaw.ac.at/ita/ita-projektberichte/ITA-AIT-11.pdf

Keiser G. Optical fiber communications. Wiley Encyclopedia of Telecommunication. 2003. https://doi.org/10.1002/0471219282.eot158

Jalilian H, Eeftens M, Ziaei M, Röösli M. Public exposure to radiofrequency electromagnetic fields in everyday microenvironments: An updated systematic review for Europe. Environ Res. 2019; 176:108517.

IARC, International Agency for Research on Cancer. Non-ionizing radiation, part II: radiofrequency electromagnetic fields. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol 102. 2013; International Agency for Research on Cancer, Lyon.

IARC, International Agency for Research on Cancer Preamble updated 2019. IARC. 2019; https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Preamble-2019.pdf

IARC, International Agency for Research on Cancer. Report of the Advisory Group to Recommend Priorities for the IARC Monographs during 2020–2024. IARC. 2019. https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2019/10/IARCMonographs-AGReport-Priorities_2020-2024.pdf.

ICNIRP. Guidelines for limiting exposure to electromagnetic fields (100 KHZ TO 300 GHz). Health Phys. 2020a; 118: 483–524. https://www.icnirp.org/en/activities/news/news-article/rf-guidelines-2020-published.html

ICNIRP. Differences between the ICNIRP (2020) and previous guidelines. 2020b. https://www.icnirp.org/en/differences.html

ICNIRP. Public consultation. 2020c. https://www.icnirp.org/en/activities/public-consultation/index.html

IEEE Standard for safety levels with respect to human exposure to the radio frequency electromagnetic fields, 3 kHz to 300 GHz, IEEE Standard C95.1. 1992.

IEEE Standard Letter Designations for Radar-Frequency Bands, In: IEEE Std 521-2002 (Revision of IEEE Std 521-1984). 2003;1-10.

IEEE Standard for safety levels with respect to human exposure to the radio frequency electromagnetic fields, 3 kHz to 300 GHz, IEEE Standard C95.1. 2005.

ISTISAN, Istituto Superiore di Sanità, report 19/11. Lagorio S, Anglesio L, d'Amore G, Marino C, Scarfì MR. RFy radiation and cancer: summary of the scientific evidence. 2019; ii, 111 (in Italian).

Lebedeva NN Sensor and subsensor reactions of a healthy man to peripheral effects of low-intensity millimeter waves. Mil-limetrovie Volni v Biologii i Medicine. 1993; 2: 5–23 (in Russian).

Lebedeva NN. Neurophysiological mechanisms of biological effects of peripheral action of low-intensity nonionizing electro-magnetic fields in humans. 10th Russian symposium Millimeter Waves in Medicine and Biology. 1995; 138–140. (Digest of papers). Moscow: IRE RAN. (in Russian).

Le Drean Y, Mahamoud YS, Le Page Y, et al. State of knowledge on biological effects at 40–60 GHz. Comptes Rendus Physique. 2013; 14:402-411.

Leszczynski D. 2020. https://betweenrockandhardplace.wordpress.com/2020/03/31/fact-check-there-are-no-30-000-studies-on-health-effects-of-emf-used-in-wireless-communication/

Madjar HM. Human radio frequency exposure limits: An update of reference levels in Europe, USA, Canada, China, Japan and Korea. 2016 International Symposium on Electromagnetic Compatibility-EMC EUROPE. IEEE, 2016.

Mandrioli D, Schlünssen V, Ádám B, et al. WHO/ILO work-related burden of disease and injury: Protocol for systematic reviews of occupational exposure to dusts and/or fibres and of the effect of occupational exposure to dusts and/or fibres on pneumoconiosis. Environment International. 2018; 119 :174-185.

Maronpot RR, Flake G, Huff J. Relevance of animal carcinogenesis findings to human cancer predictions and prevention. Toxicologic Pathology. 2004; 32; 40-48.

Melnick R. Regarding ICNIRP'S Evaluation of the National Toxicology Program's Carcinogenicity Studies on Radiofrequency Electromagnetic Fields. Health Physics. 2020; 118: 6.

Microwave News (2020). 5G Waveforms in Dispute. Ken Foster and Niels Kuster Disagree on Averaging Times. https://www.microwavenews.com/short-takes-archive/5g-waveforms-dispute

Mitschke F. Fiber-Optic Sensors. In: Fiber Optics. Springer, Berlin, Heidelberg.2009. https://doi.org/10.1007/978-3-642-03703-0_12.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, for the PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. BMJ. 2009;339:b2535.

Montano L, Bergamo P, Andreassi MG, Lorenzetti S. The Role of Human Semen as an Early and Reliable Tool of Environmental Impact Assessment on Human Health. Eco Food Fertility group. 2018. http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.73231

Morgan R L, Whaley P, Thayer K A, Schünemann HJ. Identifying the PECO: A framework for formulating good questions to explore the association of environmental and other exposures with health outcomes. Environmental International, 2018. https://www.researchgate.net/publication/327267890

Moskowitz, Joel M. Effects of exposure to electromagnetic fields. Electromagnetic Radiation Safety, 2018 (updated 2020). 2020. https://publichealth.berkeley.edu/news-media/video-room/joel-m-moskowitz-radio-frequency-radiation-health-risks-implications-for-5g/

Nasim I, Kim S. Human Exposure to RF Fields in 5G Downlink. 2017. arXiv:1711.03683v1 [eess.SP].

Neufeld E and Kuster N.Response to Professor Foster's Comments. Health Physics. 2019; 117,1: 70-71 https://journals.lww.com/health-physics/Citation/2019/07000/Response_to_Professor_Foster_s_Comments.10.aspx

NTP, National Toxicology Program. Peer review of the draft NTP technical reports on cell phone radiofrequency radiation. 2018. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/about_ntp/trpanel/2018/march/peerreview20180328_508.pdf

OECD, Organisation for Economic Co-operation and Development. Test No. 421: Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4. 2018; OECD Publishing, Paris, https://doi.org/10.1787/9789264264380-en.

OECD, Organisation for Economic Co-operation and Development. Trust and Public Policy: How Better Governance Can Help Rebuild Public Trust. OECD Public Governance Reviews. 2017; OECD Publishing, Paris, https://doi.org/10.1787/9789264268920-en.

OECD, Organisation for Economic Co-operation and Development. Test No. 443: Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4. 2018a; OECD Publishing, Paris. https://doi.org/10.1787/9789264185371-en.

OECD, Organisation for Economic Co-operation and Development Test No. 451: Carcinogenicity Studies. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4. 2018b; OECD Publishing, Paris. https://doi.org/10.1787/9789264071186-en.

OECD, Organisation for Economic Co-operation and Development. Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study (EOGRTS) (OECD TG 443). Revised Guidance Document 150 on Standardised Test Guidelines for Evaluating Chemicals for Endocrine Disruption. 2018c. OECD Publishing, Paris, https://doi.org/10.1787/9789264304741-34-en.

Pakhomov AG, Akyel Y, Pakhomova ON, et al. Current state and implications of research on biological effects of millimeter waves: a review of the literature. Bioelectromagnetics. 1998; 19:393-413.

Peterson J, Pearce PF MPH, Ferguson LA, Langford CA . Understanding scoping reviews: Definition, purpose, and process. 2016. https://doi.org/10.1002/2327-6924.12380

Philips A, Henshaw DL, Lamburn G, O'Carroll MJ. Brain tumours: rise in glioblastoma multiforme incidence in England 1995-2015 suggests an adverse environmental or lifestyle factor. J Environ Public Health. 2018; Article ID 7910754, 10 pages.https://doi.org/10.1155/2018/7910754Qualcom.com. Global update on spectrum for 4G and 5G. 2020. https://www.qualcomm.com/media/documents/files/spectrum-for-4g-and-5g.pdf

Ramundo-Orlando A. Effects of millimeter waves radiation on cell membrane - A brief review. Journal of Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves. 2010; 31:1400–1411.

Rappaport T, Sun S, Mayzus S, et al. Millimeter wave mobile communications for 5G cellular: it will work! IEEE Access. 2013; 1: 335-349.

Romanenko S, Harvey AR, Hool L, et al. Millimeter wave radiation activates leech nociceptors via TRPV1-Like receptor sensitization. Biophys J. 2019; 116:2331–2345.

Röösli M, Lagorio S, Schoemaker MJ, et al. Brain and salivary gland tumours and mobile phone use: evaluating the evidence from various epidemiological study designs. Annu Rev Public Health. 2019; 40: 221–38.

Saghir M and Dorato A. Reproductive and developmental toxicity testing: Examination of the extended one-generation reproductive toxicity study guideline.Regulatory Toxicology and Pharmacology 2016; 79: 110-11.

Sambo N, Castoldi P, D'Errico Aet al. Next Generation Sliceable Bandwidth Variable Transponders. IEEE Communications Magazine. 2015; 53:163-171.

SCHEER, Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks. Statement on emerging health and environmental issues. 2018 . https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/experts/declarations/scheer_en

SCENIHR, Scientific Committee on Emerging Newly Identified Health Risks. Opinion on potential health effects of exposure to electromagnetic fields. Bioelectromagnetics. 2015;36: 480-4.

Scruggs S. NIEHS Office of Communications and Public Liaison. January 2020. https://factor.niehs.nih.gov/2020/1/community-impact/5g-technology/index.htm

Seferis, C, et al. Malignant transformation in vestibular schwannoma: report of a single case, literature search, and debate. J Neurosurg. 2014: 121 (Suppl): 160-6.

Sgargi D, Adam B, Budnik L, et al. Protocol for a systematic review and meta-analysis of human exposure to pesticide residues in honey and other bees'products. Environmental Research. 2020; 186:109470.

Shakib S, Park H, Dunworth J, et al. A highly efficient and linear power mplifier for 28-GHz 5G phased array radios in 28-nm CMOS. IEEE J. Solid-State Circuits. 2016; 51, 12.

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.

Singh R, Nath R, Mathur AK, Sharma RS. Effect of RFy radiation on reproductive health. Indian J Med Res. 2018;148( ):92–99.

Smith SL, Wyde ME, Stout MD, et al. Evaluation of the genotoxicity of cell phone radiofrequency radiation in male and female rats and mice following subchronic exposure. Environ Molec. Mutagenesis. 2020; 61: 276-290.

Soghomonyan D, Trchounian K, Trchounian A. Millimeter waves or extremely high frequency electromagnetic fields in the environment: what are their effects on bacteria? Appl Microbiol Biotechnol. 2016; 100:4761-71.

SSM, Swedish Radiation Safety Authority's Scientific Council on electromagnetic Fields. Recent Research on EMF and Health Risk. Fourteenth report from SSM's Scientific Council on Electromagnetic Fields. 2020. https://www.stralsakerhetsmyndigheten.se/en/publications/reports/radiation-protection/2020/202004/

3GPP specification 38 series, The Mobile Broadband Standard https://www.3gpp.org/DynaReport/38-series.htm

United States Government Accountability Office. Telecommunications: exposure and testing requirements for mobile phones should be reassessed. GAO. 2012; 12:771.

Vornoli A, Falcioni L, Mandrioli D, et al. The Contribution of In Vivo Mammalian Studies to the Knowledge of Adverse Effects of Radiofrequency Radiation on Human Health. Int J Environ Res Public Health. 2019;16:3379.

Warren C, James LA, Ramsden RT, et al. Identification of recurrent regions of chromosome loss and gain in vestibular schwannomas using comparative genomic hybridisation. J Med Genet. 2003;40: 802-6.

WHO, World Health Organisation. (1993). Electromagnetic fields. Environmental Health Criteria. 1993;137.

WHO, World Health Organisation. Radio Frequency fields. An Environmental Health Criteria Monograph. Relaunch Call for Expressions of Interest for systematic reviews. 2020.. https://www.who.int/peh-emf/research/rf_ehc_page/en/.

Wyde M, Cesta M, Blystone C, et al. Report of Partial findings from the National Toxicology Program Carcinogenesis Studies of Cell Phone Radiofrequency Radiation in Hsd: Sprague Dawley®rats . (Whole Body Exposures). 2016. https://doi.org/10.1101/055699

Woodruff TJ and Sutton P. The Navigation Guide systematic review methodology: a rigorous and transparent method for translating environmental health science into better health outcomes. Environ Health Perspect. 2014; 122: 1007-14.

Wu T, Rappaport T, and Collins C. Safe for generations to come: Considerations of safety for millimeter waves in wireless communications. IEEE Microwave. 2015; 16: 65- 84.

Yakymenko I, Tsybulin O, Sidorik E, et al. Oxidative mechanisms of biological activity of low-intensity radiofrequency radiation. Electromagn Biol Med. 2016; 35: 186–202.

Zada G, Bond AE, Wang YP, et al. Incidence trends in the anatomic location of primary malignant brain tumours in the United States: 1992-2006. World Neurosurg. 2012;77:518-24.

Zalyubovskaya N P. Biological effects of millimetre radiowaves. Vracheboyne Delo. 1977; 3:116-119. (In Russian).

Zhang J, Ge X, Li Q, Guizani M, Zhang Y. 5G millimeter-wave antenna array: design and challenges. IEEE Wireless Communications. 2017.

Zimmerman JW, Jimenez H, Pennison MJ, et al. Targeted treatment of cancer with radiofrequency electromagnetic fields amplitude-modulated at tumour-specific frequencies. Chin J Cancer. 2013; 32: 573–581.

Zlatanov N. Introduction to Fiber Optics Theory. 2017. DO - 10.13140/RG.2.2.29183.20641.

8.2 Riferimenti per la revisione sul cancro nell'uomo

Ahlbom A, Feychting M, Green A et al. ICNIRP (International Commission for Non-Ionizing Radiation Protection). Standing Committee on Epidemiology. Epidemiologic evidence on mobile phones and tumour risk: a review. Epidemiology. 2009; 20: 639-652.

Al-Qahtani K. Mobile Phone Use and the Risk of Parotid Gland Tumors: A Retrospective Case-Control Study. Gulf J Oncolog. 2016;1:71-8.

Armstrong B, Mriault G, Guenel P et al. Association between exposure to pulsed electromag- netic fields and cancer in electric utility workers in Quebec, Canada, and France. Am J Epidemiol. 1994; 140: 805-820.

Atzmon I, Linn S, Richter E, Portnov BA. Cancer risks in the Druze Isifya Village: Reasons and RF/MW antennas. Pathophysiology. 2012;19:21-8.

Auvinen A, Hietanen M, Luukkonen R, Koskela RS. Brain tumours and salivary gland cancers among cellular telephone users. Epidemiology. 2002; 13: 356-359.

Aydin D, Feychting M, Schüz J, et al. Mobile phone use and brain tumors in children and adolescents: a multicenter case-control study. J Nat Cancer Inst. 2011; 103:1264-1276.

Baldi I, Coureau G, Jaffre A et al.. Occupational and residential exposure to electromagnetic fields and risk of brain tumours in adults: a case-control study in Gironde, France. Int J Cancer. 2011; 129: 1477-1484.

Balekouzou A, Yin P, Afewerky HK, Bekolo C, et al. Behavioral risk factors of breast cancer in Bangui of Central African Republic: A retrospective case- control study. PLoS ONE 2017; 12: e0171154.

Baumgardt-Elms C, Ahrens W, Bromen K, et al. Testicular cancer and electromagnetic fields (EMF) in the work place: results of a population-based case-control study in Germany. Cancer Causes Control. 2002; 13:895-902.

Benson VS, Pirie K, Schüz J, et al. Million Women Study Collaborators. Mobile phone use and risk of brain neoplasms and other cancers: prospective study. Int J Epidemiol. 2013; 42:792-802.

Berg G, Schiiz J, Samkange-Zeeb F, Blettner M. Assessment of radiofrequency exposure from cellular telephone daily use in an epidemiological study: German Validation study of the international case- control study of cancers of the brain-INTERPHONE- Study. J Expo Anal Environ Epidemiol. 2005; 15: 217-224.

Berg G, Spallek J, Schiiz J et al. INTERPHONE Study Group, Germany. Occupational exposure to radio frequency/microwave radiation and the risk of brain tumours: INTERPHONE Study Group, Germany. Am J Epidemiol. 2006; 164: 538-548.

Cardis E, Armstrong BK, Bowman JD, et al. Risk of brain tumours in relation to estimated RF dose from mobile phones: results from five Interphone countries. Occup Environ Med. 2011; 68:631-640.

Cardis E, Deltour I, Mann S, et al. Distribution of RF energy emitted by mobile phones in anatomical structures of the brain. Phys Med Biol. 2008 ; 53: 2771-2783.

Cardis E et al The INTERPHONE study: design, epidemiological methods, and description of the study population. EurJ Epidemiol. 2007; 22: 647-664.

Carlberg M, et al. Increasing incidence of thyroid cancer in the Nordic countries with main focus on Swedish data. 2016, BMC cancer, 16, 426-426.

Carlberg M et al. Meningioma patients diagnosed 2007–2009 and the association with use of mobile and cordless phones: a case–control study. Environmental Health 2013 12:60.

Christensen HC et al. Cellular telephone use and risk of acoustic neuroma. Am J Epidemiol. 2004;; 159: 277-283.

Christensen HC, Schüz J, Kosteljanetz M, et al. Cellular telephones and risk for brain tumors: a population-based, incident case-control study. Neurology. 2005;64: 1189-95.

Cook A, Woodward A, Pearce N, Marshall C. Cellular telephone use and time trends for brain, head and neck tumours. N Z Med J. 2003; 116(1175):U457.

Cooke R, Laing S,Swerdlow AJ. A case-control study of risk of leukaemia in relation to mobile phone use. Br J Cancer. 2010; 103: 1729-1735.

Cooper D, Hemming K, Saunders P. Re: Cancer incidence near radio and television transmitters in Great Britain. I. Sutton Coldfield transmitter; II. All high power transmitters. Am J Epidemiol. 2001; 153: 202-204.

Coureau G, et al. Mobile phone use and brain tumours in the CERENAT case-control study. Occup Environ Med. 2014; 71:514-22.

Czeminski R, Zini A, Sgan-Cohen HD. Risk of parotid malignant tumours in Israel (1970- 2006). Epidemiology, 2011; 22: 130-131.

Davis RL, Mostofi FK. Cluster of testicular cancer in police officers exposed to hand-held radar. Am J Ind Med. 1993; 24; 231-233.

de Vocht F, Burstyn I, Cherrie JW. Time trends (1998-2007) in brain cancer incidence rates in relation to mobile phone use in England. Bioelectromagnetics. 2011; 32: 334-339.

Degrave E, Meeusen B, Grivegnee AR, et al. Causes of death among Belgian professional military radar operators: a 37-year retrospective cohort study. Int J Cancer. 2009; 124: 945-951.

Deltour I, Johansen C, Auvinen A, et al. Time trends in brain tumour incidence rates in Denmark, Finland, Norway, and Sweden, 1974-2003. J Natl Cancer Inst. 2009; 101: 1721-1724.

Deltour I, Johansen C, Auvinen A, et al. Response: Re: Time Trends in Brain Tumour Incidence Rates in Denmark, Finland, Norway, and Sweden, 1974-2003. J Natl Cancer Inst, 2010; 102: 742-743.

Dolk H, Shaddick G, Walls P, Grundy C, Thakrar B, Kleinschmidt I, Elliott P. Cancer incidence near radio and television transmitters in Great Britain. I. Sutton Coldfield transmitter. Am J Epidemiol. 1997; 1;145:1-9.

Dreyer NA, Loughlin JE, Rothman KJ. Cause- specific mortality in cellular telephone users. JAMA.1999; 282: 1814-1816.

Duan Y, Zhang Z, Bu RF. Correlation between cellular phone use and epithelial parotid gland malignancies. Int J Oral Medicine. 2011; 40: 9966-972.

Eger H, Hagen KU, Lucas B et alThe influence of being physically near to a cell phone transmission mast on the incidence of cancer.Umwelt-medizin Gesellschaft. 2004; 7:1-7.

Eger H and Neppe F. Krebsinzidenz von Anwohnem im Umkreis einer Mobilfunksendeanlage in Westfalen. Umwelt-medizin Gesellschaft. 2009; 22: 55-60.

Elliott P, Toledano MB, Bennett J, Beale L, de Hoogh K, Best N, Briggs DJ. Mobile phone base stations and early childhood cancers: case-control study. BMJ. 2010; 340:c3077.

Frei P, Mohler E, Biirgi A et al.; QUALIFEX Team. Classification of personal exposure to radio frequency electromagnetic fields (RF-EMF) for epidemiological research: Evaluation of different exposure assess ment methods. Environ Int. 2010; 36: 714-720.

Frei P et al. Use of mobile phones and risk of brain tumours: update of Danish cohort study. BMJ 2011;343:d6387.

Gavin AT and Catney D. Adressing a community's cancer cluster concerns. The Ulster Medical Society. 2006; 75: 195-199.

Gonzalez-Rubio J, Arribas E, Ramirez-Vazquez R, Najera A. Radiofrequency electromagnetic fields and some cancers of unknown etiology: An ecological study. Sci Total Environ. 2017;599-600:834-843.

Gousias K, Markou M, Voulgaris S et al. Descriptive epidemiology of cerebral gliomas in northwest Greece and study of potential predisposing factors, 2005-2007. Neuroepidemiology. 2009; 33: 89-95.

Grayson JK . Radiation exposure, socioeconomic status, and brain tumour risk in the US Air Force: a nested case-control study. Am J Epidemiol. 1996; 143: 480-486.

Groves FD, Page WF, Gridley G, et al. Cancer in Korean war navy technicians: mortality survey after 40 years. Am J Epidemiol. 2002; 155: 810-818.

Ha M, Im H, Kim BC, et al. Five authors reply. Am J Epidemiol. 2008;167: 884-885.

Ha M, Im H, Lee M et al. Radio-frequency radiation exposure from AM radio transmitters and child-hood leukemia and brain cancer. Am J Epidemiol. 2007; 166: 270-279.

Ha M, Lim HJ, Cho SH, et al. Incidence of cancer in the vicinity of Korean AM radio transmit- ters. Arch Environ Health. 2003; 58: 756-762.

Hardell L, Hansson Mild K, Pahlson A, Hallquist A. Ionizing radiation, cellular telephones and the risk for brain tumours. Eur J Cancer Prev. 2001; 10: 523-529.

Hardell L, Hansson Mild K, Carlberg M. Case-control study on the use of cellular and cordless phones and the risk for malignant brain tumours. Int J Radiat Biol. 2002; 78: 931-936.

Hardell L, Hansson Mild K, Carlberg M. Further aspects on cellular and cordless telephones and brain tumours. Int J Oncol. 2003; 22: 399-407.

Hardell L, Carlberg M. Mobile phones, cordless phones and the risk for brain tumours. Int J Oncol. 2009; 35: 5-17.

Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. Pooled analysis of two case-control studies on the use of cellular and cordless telephones and the risk of benign brain tumours diagnosed during 1997-2003. Int J Oneal. 2006a; 28: 509-518.

Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. Pooled analysis of two case-control studies on use of cellular and cordless telephones and the risk for malignant brain tumours diagnosed in 1997-2003. Int Arch Occup Environ Health. 2006b;79: 630-639.

Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. Epidemiological evidence for an association between use of wireless phones and tumour diseases. Pathophysiology. 2009; 16: 113-122.

Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. Mobile phone use and the risk for malignant brain tumours: a case-control study on deceased cases and controls. Neuroepidemiology. 2010;35:109-114.

Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K . Pooled analysis of case-control studies on malignant brain tumours and the use of mobile and cordless phones including living and deceased subjects. Int J Oneal. 2011; 38: 1465-1474.

Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K, Eriksson M . Case-control study on the use of mobile and cordless phones and theriskfor malignant melanoma in the head and neck region. Pathophysiology. 2011b;18:325-333.

Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K . Case- control study of the association between the use of cellular and cordless telephones and malignant brain tumours diagnosed during 2000-2003. Environ Res. 2006c ; 100: 232-241.

Hardell L, Carlberg M, Ohlson CG, et al. Use of cellular and cordless telephones and risk of testicular cancer. Int J Androl. 2007b; 30: 115-122.

Hardell L, Carlberg M, Soderqvist F et al. Long-term use of cellular phones and brain tumours: increased risk associated with use for> or =10 years. Occup Environ Med. 2007a; 64: 626-632.

Hardell L, Carlberg M, Soderqvist F, Hansson Mild K. Meta-analysis of long-term mobile phone use and the association with brain tumours. Int J Oncol. 2008; 32: 1097-1103.

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. 2013a;43:1833-45.

Hardell L, Carlberg M, Söderqvist F, Mild KH. Pooled analysis of case-control studies on acoustic neuroma diagnosed 1997-2003 and 2007-2009 and use of mobile and cordless phones. Int J Oncol. 2013b;43:1036-44.

Hardell L, Carlberg M. Mobile phone and cordless phone use and the risk for glioma – Analysis of pooledcase-control studies in Sweden, 1997–2003 and 2007–2009, Pathophysiology; 2014. http://dx.doi.org/10.1016/j.pathophys.2014.10.001

Hardell L, Eriksson M, Carlberg M, et al. Use of cellular or cordless telephones and the risk for non-Hodgkin's lymphoma. Int Arch Occup Environ Health. 2005; 78: 625-632.

Hardell L and Hallquist A, Hansson Mild K et al. Cellular and cordless telephones and the risk for brain tumours. Eur J Cancer Prev. 2002a; 11: 377-386.

Hardell L, Hallquist A, Hansson Mild K et al. No association between the use of cellular or cordless telephones and salivary gland tumours. Occup Environ Med. 2004; 61: 675-679.

Hardell L, Nasman A, Pahlson A, et al. Use of cellular telephones and the risk for brain tumours: A case-control study. Int J Oncol. 1999;15: 113-116.

Hardell L, Nasman A, Pahlson A, Hallquist A. Case-control study on radiology work, medical x-ray investigations, and use of cellular telephones as risk factors for brain tumors. Med Gen Med. 2000;2(2):E2.

Hartikka H. Mobile phone use and location of glioma: a case-case analysis. Bioelectromagnetics. 2009; 30: 176-182.

Hauri DD, et al. Exposure to radio-frequency electromagnetic fields from broadcast transmitters and risk of childhood cancer: a census-based cohort study. Am J Epidemiol. 2014;179:843-51.

Hayes RB, Brown LM, Pottern LM, et al. Occupation and risk for testicular cancer: a case-control study. Int J Epidemiol. 1990; 19: 825-831.

Hepworth SJ, Schoemaker MJ, Muir KR, et al. Mobile phone use and risk of glioma in adults: case-control study. BMJ. 2006; 332: 883-887.

Hocking B, Gordon IR, Grain HL, Hatfield GE. Cancer incidence and mortality and proximity to TV towers. Med J Aust. 1996: 165: 601-605.

Hours M, Bernard M, Montestrucq L, et al. Cell Phones and Risk of brain and acoustic nerve tumours: the French INTERPHONE case-control study. Rev Epidemiol Sante Publique. 2007; 55: 321-332.

IARC, International Agency for Research on Cancer. Non-ionizing radiation, Part 1: static and extremely low-frequency (ELF) electric and magnetic fields. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol 80. 2002. Lyon: International Agency for Research on Cancer.

IARC, International Agency for Research on Cancer. Non-ionizing radiation, part II: radiofrequency electromagnetic fields. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol 102. 2013. Lyon: International Agency for Research on Cancer.

Inskip PD, Devesa SS, Fraumeni JF Jr. Trends in the incidence of ocular melanoma in the United States, 1974-1998. Cancer Causes Control. 2003; 14:251-7.

Inskip PD, Hoover RN, Devesa SS. Brain cancer incidence trends in relation to cellular telephone use in the United States. Neuro-oncol. 2010; 12: 1147-1151.

Inskip PD, Tarone RE, Hatch EE, et al. Cellular-telephone use and brain tumors. N Engl J Med. 2001; 344:79-86.

INTERPHONE Study Group. Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study. Int J Epidemiol. 2010; 39: 675-694.

INTERPHONE Study Group. Acoustic neuroma risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study. Cancer Epidemic. 2011; 35: 453-464.

Johansen C, Boice J Jr, McLaughlin J, Olsen JH. Cellular telephones and cancer-a nationwide cohort study in Denmark. J Natl Cancer Inst. 2001; 93: 203-207.

Johansen C, Boice JD Jr, McLaughlin JK et al. Mobile phones and malignant melanoma of the eye. Br J Cancer. 2002; 86: 348-349.

Kan P, Simonsen SE, Lyon JL, Kestle JR. Cellular phone use and brain tumour: a meta-analysis. J Neurooncol. 2008; 86: 71-78.

Karipidis KK, Benke G, Sim MR, et al. Occupational exposure to ionizing and non-ionizing radiation and risk of glioma. Occup Med (Lond). 2008; 57: 518-524.

Karipidis KK et al. Occupational exposure to ionizing and non-ionizing radiation and risk of non-Hodgkin lymphoma. Int Arch Occup Environ Health. 2007; 80:663-70.

Karipidis KK, Benke G, Sim MR, Kauppinen T, Giles G. Occupational exposure to ionizing and non-ionizing radiation and risk of glioma. Occup Med (Lond). 2007; 57:518-24.

Kaufman DW, Anderson TE, Issaragrisil S. Risk factors for leukemia in Thailand. Ann Hematol. 2009; 88: 1079-1088.

Khurana VG, Teo C, Kundi M, et al. Cell phones and brain tumours: a review including the long-term epide- miologic data. Surg Neurol. 2009; 72: 205-215.

Klaeboe L, Blaasaas KG, Tynes T. Use of mobile phones in Norway and risk of intracranial tumours. Eur J Cancer Prev. 2007; 16: 158-164.

Lagorio S, Rossi S, Vecchia P, et al. Mortality of plastic-ware workers exposed to radiofrequencies. Bioelectromagnetics. 1997; 18: 418-421.

Lahkola A, Auvinen A, Raitanen J, et al. Mobile phone use and risk of glioma in 5 North European countries. Int J Cancer. 2007; 120: 1769-1775.

Lahkola A, Salminen T, Auvinen A. Selection bias due to differential participation in a case-control study of mobile phone use and brain tumours. Ann Epidemiol. 2005; 15: 321-325.

Lahkola A, Salminen T, Raitanen J, et al. Meningioma and mobile phone use-a collaborative case-control study in five North European countries. Int J Epidemiol; 2008; 37: 1304-1313.

Lahkola A, Tokola K, Auvinen A. Meta-analysis of mobile phone use and intracranial tumours. Scand J Work Environ Health. 2006; 32: 171-177.

Larjavaara S, Schilz J, Swerdlow A, et al. Location of gliomas in relation to mobile telephone use: a case-case and case-specular analysis. Am J Epidemiol. 2011; 174: 2-11.

Lehrer S, Green S, Stock RG . Association between number of cell phone contracts and brain tumour incidence in nineteen U.S. States. Neuro-oncol. 2011; 101:505-507.

Li CY, Liu CC, Chang YH, Chou LP, Ko MC. A population-based case-control study of radiofrequency exposure in relation to childhood neoplasm. Sci Total Environ. 2012;435-436:472-8.

Lilienfeld AM, Tonascia J, Libauer C, et al. Foreign Service Study: Evaluation of Foreign Service and Other Employees from Selected Eastern European Posts. NTIS Document No. PB-28B 163/9GA. 1978; 436.

Linet MS, Taggart T, Severson RK, et al. Cellular telephones and non-Hodgkin lymphoma. Int J Cancer. 2006; 119: 2382-2388.

Lonn S, Ahlborn A, Christensen HC, et al. Mobile phone use and risk of parotid gland tumour. Am J Epidemiol. 2006; 164: 637-643.

Lonn S, Ahlborn A, Hall P, Feychting M, Swedish INTERPHONE Study Group. Long-term mobile phone use and brain tumour risk. Am J Epidemiol. 2005; 161: 526-535.

Lonn S, Klaeboe L, Hall P, et al. Incidence trends of adult primary intracerebral tumours in four Nordic countries. Int J Cancer. 2004; 108: 450-455.

Luo J, et al. Cell phone use and risk of thyroid cancer: a population-based case-control study in Connecticut. Ann Epidemiol. 2019; 29: 39–45.

Maskarinec G, Cooper J, Swygert L. Investigation of increased incidence in childhood leukemia near radio towers in Hawaii: preliminary observations. J Environ Pathol Toxicol Oncol. 1994;13: 33-37.

Merzenich H, Schmiedel S, Bennack S et al. Childhood leukemia in relation to radio frequency electromagnetic fields in the vicinity of TV and radio broadcast transmitters. Am J Epidemiol. 2008; 168: 1169-1178.

Meyer M, Giirtig-Daugs A, Radespiel-Troger M . Mobilfunkbasisstationen und Krebshaufigkeit in Bayern [Mobile phone base stations and cancer inci- dence in Bavaria] [German]Umweltmed Forsch Prax. 2006; 11: 89-97.

Michelozzi P, Capon A, Kirchmayer U, et al. Adult and childhood leukemia near a high-power radio station in Rome, Italy. Am J Epidemiol. 2002; 155: 1096-1103.

Milham S Jr. Increased mortality in amateur radio operators due to lymphatic and hematopoietic malignancies. Am J Epidemiol. 1988a; 127: 50-54.

Milham S Jr. Mortality by license class in amateur radio operators. Am J Epidemiol. 1988b; 128: 1175-1176. PMID:3189292

Morgan RW, Kelsh MA, Zhao K, et al. Radiofrequency exposure and mortality from cancer of the brain and lymphatic/hematopoietic systems. Epidemiology- 2000; 11: 118-127.

Muscat JE, Hinsvark M, Malkin M . Mobile telephones and rates of brain cancer. Neuroepidemiology. 2006; 27: 55-56.

Muscat JE, Malkin MG, Shore RE, et al. Handheld cellular telephones and risk of acoustic neuroma. Neurology. 2002; 58: 1304-1306.

Muscat JE, Malkin MG, Thompson S, et al. Handheld cellular telephone use and risk of brain cancer. JAMA. 2000;284: 3001-3007.

Myung SK, Ju W, McDonnell DD, et al. Mobile phone use and risk of tumours: a meta-analysis. J Clin Oneal. 2009; 27: 5565-5572.

Nelson PD, Toledano MB, Mcconville J, et al. Trends in acoustic neuroma and cellular phones: is there a link? Neurology. 2006; 66: 284-285.

Nomura E, Ioka A, Tsukuma H . Trends in the incidence of primary intracranial tumours in Osaka, Japan. Jpn J Clin Oncol. 2011; 41: 291-294.

Oberfeld G. [Environmental Epidemiological Study of Cancer Incidence in the Municipalities of Hausmannstiitten and Vasoldsberg (Austria)] Amt der Steiermärkischen Landesregierung,

Fachabteilung für das Gesundheitswesen (Landessanitätsdirektion), Printcenter University of Salzburg, Graz, Austria. 2008. http://www.verwaltung.steiermark.at/cms/ziel/21212/DE/ (disabled link) (in German).

Park SK, Ha M, Im HJ. Ecological study on residences in the vicinity of AM radio broadcasting towers and cancer death: preliminary observations in Korea. Int Arch Occup Environ Health. 2004; 77: 387-394.

Pettersson D, et al. Long-term mobile phone use and acoustic neuroma risk. Epidemiology. 2014;25:233-41.

Poulsen AH, et al. Mobile phone use and the risk of skin cancer: a nationwide cohort study in Denmark. Am J Epidemiol. 2013;178(2):190-7.

Propp JM, McCarthy BJ, Davis FG, Preston-Martin S . Descriptive epidemiology of vestibular schwannomas. Neuro-oncol. 2006; 8: 1-11.

Richter E, Berman T, Ben-Michael E, et al. Cancer in radar technicians exposed to radiofrequency/microwave radiation: sentinel episodes. Intl Occup Environ Health. 2000; 6: 187-193.

Robinette CD, Silverman C, Jablon S . Effects upon health of occupational exposure to microwave radiation (radar). Aml Epidemiol. 1980; 112: 39-53.

Roosli M, Michel G, Kuehni CE, Spoerri A. Cellular telephone useand timetrendsin brain tumour mortality in Switzerland from 1969 to 2002. Eur J Cancer Prev. 2007; 16:77-82.

Sadetzki S, Chetrit A, Jarus-Hakak A, et al. Cellular phone use and risk of benign and malignant parotid gland tumours-a nationwide case-control study. Am J Epidemiol. 2008; 167: 457-467.

Saika K, Katanoda K. Comparison of time trends in brain and central nervous system cancer mortality (1990-2006) between countries based on the WHO mortality database. Jpn l Clin Oncol. 2011; 41: 304-305.

Samkange-Zeeb F, Berg G, Blettner M. Validation of self-reported cellular phone use. J Expo Anal Environ Epidemiol. 2004; 14: 245-248.

Saracci R, Samet J. Commentary: Call me on my mobile phone...or better not?-a look at the INTERPHONE study results. Int J Epidemiol. 2010 ;39: 695-698.

Sato Y, Akiba S, Kubo 0, Yamaguchi N. A case-case study of mobile phone use and acoustic neuroma risk in Japan. Bioelectromagnetics. 2011; 32: 85-93.

Satta G, et al. Estimates of Environmental Exposure to Radiofrequency Electromagnetic Fields and Risk of Lymphoma Subtypes. Radiat Res. 2018;189:541-547.

Schlehofer B, Schlaefer K, Blettner Metal. INTERPHONE Study Group. Environmental risk factors for sporadic acoustic neuroma (Interphone Study Group, Germany). Eur l Cancer. 2007; 43: 1741-1747.

Schmiedel S, Brilggemeyer H, Philipp J, et al. An evaluation of exposure metrics in an epidemiologic studyon radioandtelevision broadcasttransmittersand the risk of childhood leukemia. Bioelectromagnetics. 2009; 30: 81-91.

Schoemaker MJ and Swerdlow AJ. Risk of pitui- tary tumours in cellular phone users: a case-control study. Epidemiology. 2009; 20: 348-354.

Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Ahlborn A et al. Mobile phone use and risk of acoustic neuroma: results of the Interphone case-control study in five North European countries. Br l Cancer. 2005; 93: 842-848.

Schilz J, Bohler E, Berg G et al. Cellular phones, cordless phones, and the risks of glioma and meningioma (Interphone Study Group, Germany). Am J Epidemiol. 2006a 163: 512-520.

Schilz J, Bohler E, Schlehofer B, et al. INTERPHONE Study Group, Germany . Radiofrequency electromagnetic fields emitted from base stations of DECT cord- less phones and the risk of glioma and meningioma (INTERPHONE Study Group, Germany). Radiat Res. 2006b; 166: 116-119.

Schilz J, Elliott P, Auvinen A, et al. An international prospective cohort study of mobile phone users and health (Cosmos): design considerations and enrolment. Cancer Epidemiol. 2011; 35: 37-43.

Schilz J, Jacobsen R, Olsen JH, et al. Cellular telephone use and cancer risk: update of a nation- wide Danish cohort. J Natl Cancer Inst. 2006c; 98: 1707-1713.

Selvin S, Schulman J, Merrill DW. Distance and risk measures for the analysis of spatial data: a study of childhood cancers. Soc Sci Med. 1992; 34: 769-777.

Söderqvist F, Carlberg M, Hardell L. Use of wireless phones and the risk of salivary gland tumours: a case-control study. Eur J Cancer Prev. 2012; 21: 576-9.

Spinelli V, Chinot 0, Cabaniols C, et al. Occupational and environmental risk factors for brain cancer: a pilot case-control study in France. Presse Med. 2010; 39: e35-e44.

Stang A, Anastassiou G, Ahrens W, et al. The possible role of radiofrequency radiation in the development of uveal melanoma. Epidemiology. 2001; 12: 7-12.

Stang A, Schmidt-Pokrzywniak A, Lash TL, et al. Mobile phone use and risk of uveal melanoma: results of the risk factors for uveal melanoma case-control study. Natl Cancer Inst. 2009;101: 120-123.

Szmigielski S. Cancer morbidity in subjects occupationally exposed to high frequency (radiofrequency and microwave) electromagnetic radiation. Sci Total Environ. 1996; 180: 9-17.

Szmigielski S, Sobiczewska E, Kubacki R. Carcinogenic potency of microwave radiation: over- view of the problem and results of epidemiological studies on Polish military personnel. European Journal of Oncology. 2001; 6: 193-199.

Takebayashi T, Akiba S, Kikuchi Y, et al. Mobile phone use and acoustic neuroma risk in Japan. Occup Environ Med. 2006; 63: 802-807.

Takebayashi T, Varsier N, Kikuchi Y, et al. Mobile phone use, exposure to radiofrequencyelectromagnetic field, and brain tumour: a case-control study. Br J Cancer. 2008; 98: 652-659.

Thomas TL, Stolley PD, Stemhagen A, et al. Brain tumour mortality risk among men with electrical and electronics jobs: a case-control study. J Natl Cancer Inst.1987; 79: 233-238.

Tynes T, Hannevik M, Andersen A, et al. Incidence of breast cancer in Norwegian female radio and tele-graph operators. Cancer Causes Control. 1996; 7: 197-204.

Viel JF, Clerc S, Barrera C, et al. Residential exposure to radiofrequency fields from mobile phone base stations, and broadcast transmitters: a population- based survey with personal meter. Occup Environ Med. 2009; 66: 550-556.

Vila J, Turner MC, Gracia-Lavedan E, Figuerola J, et al. INTEROCC Study Group Occupational exposure to high-frequency electromagnetic fields and brain tumour risk in the INTEROCC study: An individualized assessment approach. Environment international. 2018; 119, 353-365.

Vrijheid M, Armstrong BK, Bedard D, et al. Recall bias in the assessment of exposure to mobile phones. J Expo Sci Environ Epidemiol. 2009a; 19: 369-381.

Vrijheid M, Cardis E,Armstrong BK et al.; INTERPHONE Study Group. Validation of short term recall of mobile phone use for the Interphone study. Occup EnvironMed. 2006b;63: 237-243.

Vrijheid M, Deltour I, Krewski D, et al. The effects of recall errors and of selection bias in epide- miologic studies of mobile phone use and cancer risk. J Expo Sci Environ Epidemiol. 2006a; 16: 371-384.

Vrijheid M, Richardson L, Armstrong BK, et al. Quantifying the impact of selection bias caused by non participation in a case-control study of mobile phone use. Ann Epidemiol. 2009b; 19: 33-41.

Yoon S et al. Mobile phone use and risk of glioma: a case-control study in Korea for 2002-2007. Environ Health Toxicol. 2015;30:e2015015.

Wolf R and Wolf D . Increased incidence of cancer near a cell-phone transmitter station. International Journal of Cancer Prevention. 2004; 1: 123-128.

8.3 Riferimenti per la revisione sul cancro negli animali da esperimento

Adey WR, Byus CV, Cain CD, et al. Spontaneous and nitrosourea-induced primary tumours of the central nervous system in Fischer 344 rats exposed to frequency-modulated microwave fields. Cancer Res. 2000;60: 1857-1863.

Anane R, Dulou PE, Taxile M, et al. Effects of GSM-900 microwaves on DMBA-induced mammary gland tumours in female Sprague-Dawley rats. Radiat Res. 2003; 160:492-497.

Anderson LE, Sheen DM, Wilson BW, et al.Two-year chronic bioassay study of rats exposed to a 1.6 GHz radiofrequency signal. Radiat Res. 2004; 162: 201-210.

Anghileri LJ, Mayayo E, Domingo JL, Thouvenot P. Radiofrequency-induced carcinogen- esis: cellular calcium homeostasis changes as a triggering factor. Int J Radiat Biol. 2005; 81: 205-209.

Bartsch H, Bartsch C, Seebald E, et al. Chronic exposure to a GSM-like signal (mobile phone) does not stimulate the development of DMBA- induced mammary tumours in rats: results of three consecutive studies. Radiat Res. 2002; 157: 183-190.

Bartsch H, Kupper H, Scheurlen U, et al. Effect of chronic exposure to a GSM-like signal (mobile phone) on survival of female Sprague-Dawley rats: modula- tory effects by month of birth and possibly stage of the solar cycle. Neuro Endocrinol Lett. 2010;31: 457-473.

Breuer M, Slebos R, Verbeek S, et al. Very high frequency of lymphoma induction by a chemical carcinogen in pim-1 transgenic mice. Nature. 1989; 340: 61-63.

Chagnaud JL, Moreau JM, Veyret B. No effect of short-term exposure to GSM-modulated low- power microwaves on benzo(a)pyrene-induced tumours in rat. Int J Radiat Biol. 1999; 75: 1251-1256.

Chou CK, Guy AW, Kunz LL, et al. Long-term, low- level microwave irradiation of rats. Bioelectromagnetics. 1992; 13:469-496.

Falcioni L, Bua L, Tibaldi E, Lauriola M, et al. Report of final results regarding brain and heart tumours 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.

Frei MR, Berger RE, Dusch SJ, et al. Chronic expo- sure of cancer-prone mice to low-level 2450 MHz radiofrequency radiation. Bioelectromagnetics. 1998a; 19: 20-31.

Frei MR, Jauchem JR, Dusch SJ, et al. Chronic, low- level (LO W/kg) exposure of mice prone to mammary cancer to 2450 MHz microwaves. Radiat Res. 1998b; 150: 568-576.

Heikkinen P, Ernst H, Huuskonen H, et al. No effects of radiofrequency radiation on 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone-induced tumourigenesis in female Wistar rats. Radiat Res. 2006; 166: 397-408.

Heikkinen P, Kosma VM, Alhonen L, et al. Effects of mobile phone radiation on UV-induced skin tumourigenesis in ornithine decarboxylase transgenic and non-transgenicmice. IntJ Radiat Biol. 2003; 79: 221-233.

Heikkinen P, Kosma VM, Hongisto T, et al. Effects of mobile phone radiation on X-ray-induced tumourigenesis in mice. Radiat Res. 2001; 156: 775-785.

Hruby R, Neubauer G, Kuster N, Frauscher M Study on potential effects of "902-MHz GSM-type Wireless Communication Signals" on DMBA-induced mammary tumours in Sprague-Dawley rats. MutatRes. 2008; 649: 34-44.

Huang TQ, Lee JS, Kim TH, et al. Effect of radiofrequency radiation exposure on mouse skin tumourigenesis initiated by 7,12-dimethybenz[alpha]anthracene. Int J Radiat Biol. 2005; 81: 861-867.

IARC, International Agency for Research on Cancer . Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol 102. Non-ionizing radiation, part II: radiofrequency electromagnetic fields. 2013. Lyon: International Agency for Research on Cancer.

Imaida K, Kuzutani K, Wang J, et al. Lack of promotion of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-initiated mouse skin carcinogenesis by 1.5 GHz electromagnetic near fields. Carcinogenesis. 2001;22:1837-41.

Jauchem JR, Ryan KL, Frei MR, et al. Repeated exposure of C3H/HeJ mice to ultra-wideband electromagnetic pulses: lack of effects on mammary tumours. Radiat Res. 2001; 155: 369-377.

La Regina M, Moros EG, Pickard WF, et al. The effect of chronic exposure to 835.62 MHz FDMA or 847.74 MHz CDMA radiofrequency radiation on the incidence of spontaneous tumours in rats. Radiat Res. 2003; 160: 143-151.

Lee HJ, Jin YB, Lee JS, et al. Lymphoma development of simultaneously combined exposure to two radiofrequency signals in AKR/J mice. Bioelectromagnetics. 2011;32:485-92.

Lerchl A, Klose M, Grote K, et al. Tumour promotion by exposure to radiofrequency electromagnetic fields below exposure limits for humans. Biochem Biophys Res Commun. 2015; 17;459:585-90.

Mason PA, Walters TJ, Di Giovanni J, et al. Lack of effect of 94 GHz radio frequency radia- tion exposure in an animal model of skin carcinogenesis. Carcinogenesis. 2001; 22: 1701-1708.

National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies in Hsd:Sprague Dawley SD rats exposed to whole body radio frequency radiation at a frequency (900 MHz)and modulations (GSM and CDMA) used by cell phones.Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program; NTP TR-595; 2018a.

National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies in B6C3F1/N mice exposed to whole-body radio frequency radiation at a frequency (1900 MHz) and modulations (GSM and CDMA) used by cell phones. Research Triangle Park,NC: National Toxicology Program; NTP TR-596; 2018b.

National Toxicology program. Peer review of the draft NTP technical reports on cell phone radiofrequency radiation. March 26-28, 2018 [online]. 2018c. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/about_ntp/trpanel/2018/march/peerreview20180328_508.pdf.

Oberto G, Rolfo K, Yu P, et al. Carcinogenicity study of 217 Hz pulsed 900 MHz electromagnetic fields in Piml transgenic mice. Radiat Res. 2007; 168: 316-326.

Paulraj R, Behari J. Effects of low level microwave radiation on carcinogenesis in Swiss Albino mice. Mol Cell Biochem. 2011; 348: 191-197.

Repacholi MH, Basten A, Gebski V, et al. Lymphomas in E mu-Piml transgenic mi.ce exposed to pulsed 900 MHZ electromagnetic fields. Radiat Res. 1997; 147: 631-640.

Saran A, Pazzaglia S, Mancuso M, et al. Effects of exposure of newborn patched! heterozygous mice to GSM, 900 MHz. Radiat Res. 2007; 168: 733-740.

Shirai T, Ichihara T,Wake K, et al. Lackofpromoting effects of chronic exposure to 1.95-GHz W-CDMA signals for IMT-2000 cellular system on development of N-ethylnitrosourea-induced central nervous system tumours in F344 rats. Bioelectromagnetics. 2007; 28: 562-572.

Shirai T, Kawabe M, Ichihara T, et al. Chronic exposure to a 1.439 GHz electromagnetic field used for cellular phones does not promote N-ethylnitrosourea induced central nervous system tumours in F344 rats. Bioelectromagnetics. 2005; 26: 59-68.

Smith P, Kuster N, Ebert S, Chevalier HJ. GSM and DCS wireless communication signals: combined chronic toxicity/carcinogenicity study in the Wistar rat. Radiat Res. 2007; 168: 480-492.

Sommer AM, Bitz AK, Streckert J, et al. Lymphoma development in mice chronically exposed to UMTS-modulated radiofrequency electromagnetic fields. Radiat Res. 2007; 168: 72-80.

Sommer AM, Streckert J, Bitz AK, et al. No effects of GSM-modulated 900 MHz electromagnetic fields on survival rate and spontaneous development of lymphoma in female AKR/J mice. BMC Cancer. 2004; 4: 77.

Szmigielski S, Szudzinski A, Pietraszek A, et al. Accelerated development of spontaneous and benzo-pyrene-induced skin cancer in mice exposed to 2450- MHz microwave radiation. Bioelectromagnetics. 1982; 3: 179-191.

Szudzinski A, Pietraszek A, Janiak M, et al. Acceleration of the development of benzopyrene- induced skin cancer in mice by microwave radiation. Arch Dermatol Res. 1982; 274: 303-312.

Tillmann T, Ernst H, Ebert S, et al. Carcinogenicity study of GSM and DCS wireless communication signals in B6C3F1 mice. Bioelectromagnetics. 2007; 28: 173-187.

Tillmann T, Ernst H, Streckert J, et al. Indication of cocarcinogenic potential of chronic UMTS- modulated radiofrequency exposure in an ethylnitro- sourea mouse model. Int J Radiat Biol. 2010; 86: 529-541.

Toler JC, Shelton WW, Frei MR, et al. Long-term, low-level exposure of mice prone to mammary tumours to 435 MHz radiofrequency radiation. Radiat Res. 1997; 148: 227-234.

Utteridge TD, Gebski V, Finnie JW, et al. Long- term exposure of E-mu-Piml transgenic mice to 898.4 MHz microwaves does not increase lymphoma incidence. Radiat Res. 2002; 158: 357-364.

van Kreijl CF, van der Houven van Oordt CW, Kroese ED et al. Evaluation of the Emu-pim-1 transgenic mouse model for short-term carci- nogenicity testing. Toxicol Pathol. 1998; 26: 750-756.

Wu RY, Chiang H, Shao BJ, et al. Effects of 2.45-GHz microwave radiation and phorbol ester 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate on dimethylhydrazine-induced colon cancer in mice. Bioelectromagnetics. 1994; 15: 531-538.

Yu D, Shen Y, Kuster N, et al. Effects of 900 MHz GSM wireless communication signals on DMBA- induced mammary tumours in rats. Radiat Res. 2006; 165: 174-180.

Zook BC, Simmens SJ The effects of 860 MHz radi ofrequency radiation on the induction or promotion of brain tumours and other neoplasms in rats. Radiat Res. 2001;155: 572-583.

Zook BC, Simmens SJ . Effects of a cell phone radio-frequency (860 MHz) on the latency of brain tumours in rats. Int Congr Ser. 2002; 1236: 137-139.

Zook BC, Simmens SJ. The effects of pulsed 860 MHz radiofrequency radiation on the promotion of neurogenic tumours in rats. Radiat Res. 2006; 165: 608-615.

8.4 Riferimenti per la revisione sugli effetti sulla riproduzione/lo sviluppo nell'uomo

Abad M, Malekafzali H, Simbar M, et al. Association between electromagnetic field exposure and abortion in pregnant women living in Tehran. Iran J Reproductive Medicine. 2016;14: 347-354.

Al-Bayyari N. The effect of cell phone usage on semen quality and fertility among Jordanian males. Middle East Fertility Society Journal. 2017;22, 178–182.

Al-Quzwini O, Al-Taee H, Al-Shaikh S. Male fertility and its association with occupational and mobile phone towers hazards: An analytic study. Middle East Fertility Society Journal. 2016; 21: 236–240.

Baste V, Riise T, Moen BE. Radiofrequency electromagnetic fields; male infertility and sex ratio of offspring. Eur J Epidemiol. 2008;23:369-77.

Blay RM, Pinamang AD, Sagoe AE, et al. Influence of Lifestyle and Environmental Factors on Semen Quality in Ghanaian Men. Int J Reprod Med. 2020:6908458.

Boileau N, Margueritte F, Gauthier T, et al. Mobile phone use during pregnancy: Which association with fetal growth? J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2020 ;49:101852.

Choi KH, Ha M, Ha EH, et al. Neurodevelopment for the first three years following prenatal mobile phone use, radio frequency radiation and lead exposure. Environmental research. 2017; 156, 810-817.

Col-Araz N. Evaluation of factors affecting birth weight and preterm birth in southern Turkey. J Pakistan Medical Association. 2013; 63: 459-462.

Divan HA, Kheifets L, Obel C, Olsen J. Prenatal and postnatal exposure to cell phone use and behavioral problems in children. Epidemiology (Cambridge, Mass.). 2008; 19: 523-9.

Divan HA, Kheifets L, Olsen J. Prenatal cell phone use and developmental milestone delays among infants. Scandinavian Journal of Work Environmental Health. 2011; 37: 341–348.

Fejes I, Závaczki Z, Szöllősi J, et al. Is there a relationship between cell phone use and semen quality? Archives of Andrology. 2005; 51: 385-393.

Guxens M, van Eijsden M, Vermeulen R, et al. Maternal cell phone and cordless phone use during pregnancy and behaviour problems in 5-year-old children. Journal epidemiology community health. 2013; 67: 432-8.

Jurewicz J, Radwan M, Sobala W, et al. Lifestyle and semen quality: role of modifiable risk factors. Systems Biology in Reproductive Medicine. 2014; 60: 43-51

Lewis RC, Mínguez-Alarcón L, Meeker JD, et al. Self-reported mobile phone use and semen parameters among men from a fertility clinic. Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.). 2017; 67, 42-47.

Lu X, Oda M, Ohba T, et al. Association of excessive mobile phone use during pregnancy with birth weight: an adjunct study in Kumamoto of Japan Environment and Children's Study. Environmental Health and Preventive Medicine. 2017; 22:52.

Mahmoudabadi F, Ziaei S, Firoozabadi M and Kazemnejad A.Use of mobile phone during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. J Environmental Health Science Engineering. 2015; 13:34.

Mjøen G, Saetre DO, Lie RT, et al. Paternal occupational exposure to radiofrequency electromagnetic fields and risk of adverse pregnancy outcome. European journal of epidemiology. 2006; 21: 529-35.

Møllerløkken OJ, Moen BE. Is fertility reduced among men exposed to radiofrequency fields in the Norwegian Navy? Bioelectromagnetics. 2008; 29: 345-52.

Papadopoulou E, Haugen M, Schjølberg S, et al. Maternal cell phone use in early pregnancy and child's language, communication and motor skills at 3 and 5 years: the Norwegian mother and child cohort study (MoBa). BMC Public Health. 2017; 17:685

Radwan M, Jurewicz J, Merecz-Kot D, et al. Sperm DNA damage-the effect of stress and everyday life Factors. International Journal of Impotence Research. 2016;28: 148–154.

Shi X, Pui Shan Chan C, Waters T, et al. Lifestyle and demographic factors associated with human semen quality and sperm function. Systems Biology in Reproductive Medicine. 2018; 64: 358-367.

Sudan M, Birks LE, Aurrekoetxea JJ,et al. Maternal cell phone use during pregnancy and child cognition at age 5 years in 3 birth cohorts. Environment International. 2018; 120, 155-62.

Tan TC, Neo GH, Malhotra R, et al. Lifestyle Risk Factors Associated with Threatened Miscarriage: A Case-Control Study. Journal of Fertilization: In vitro - IVF-Worldwide, Reproductive Medicine, Genetics and Stem Cell Biology. 2014; 2: 123.

Tsarna E, Reedijk M, Birks LE, et al. Associations of Maternal Cell-Phone Use During Pregnancy With Pregnancy Duration and Fetal Growth in 4 Birth Cohorts. American journal of epidemiology. 2019; 188: 1270-1280.

Yildirim M, Kaynar M, Badem H, et al. What is harmful for male fertility: Cell phone or the wireless internet? Kaohsiung Journal of Medical Sciences. 2015; 31, 480-484.

Zarei S, Mortazavi SM, Mehdizadeh AR, et al. A Challenging Issue in the Etiology of Speech Problems: The Effect of Maternal Exposure to Electromagnetic Fields on Speech Problems in the Offspring. Journal of biomedical physics and engineering. 2015; 5: 151-4.

Zhang G, Yan H, Chen Q, et al. Effects of cell phone use on semen parameters: Results from the MARHCS cohort study in Chongqing, China, Environment International. 2016; 91, 116–121.

Zilberlicht A, Wiener-Megnazi Z, Sheinfeld Yet al. Habits of cell phone usage and sperm quality - does it warrant attention? Reproductive BioMedicine Online. 2015; 31, 421–426.

8.5 Riferimenti per la revisione sugli effetti sulla riproduzione/lo sviluppo negli animali da esperimento

Al-Damegh MA. Rat testicular impairment induced by electromagnetic radiation from a conventional cellular telephone and the protective effects of the antioxidants vitamins C and E. Clinics (Sao Paulo). 2012;67: 785-92.

Bilgici B, Gun S, Avci B, et al. What is adverse effect of wireless local area network, using 2.45 GHz, on the reproductive system? Int J Radiat Biol. 2018; 94:1054-1061.

Bin-Meferij MM, El-Kott OF. The neuroprotective effects of Moringa oleifera against mobile phone electromagnetic radiation-induced infertility in rats. Int J Clin Exp. Med. 2015;8:12487-97.

Çelik S, Aridogan IA, Izol V, et al. An evaluation of the effects of long-term cell phone use on the testes via light and electron microscope analysis. Urology. 2012;79:346-50.

Çelik Ö, Kahya MC, Nazıroğlu M. Oxidative stress of brain and liver is increased by Wi-Fi (2.45GHz) exposure of rats during pregnancy and the development of newborns. J Chem Neuroanat. 2016;75:134-9.

Fatehi, Daryoush, et al. Biological effects of cell-phone radiofrequency waves exposure on fertilization in mice; an in vivo and in vitro study. Middle East Fertility Society Journal. 2018; 23:148-153.

Finnie JW, Blumbergs PC, Cai Z, et al. Effect of mobile telephony on blood-brain barrier permeability in the fetal mouse brain. Pathology. 2006; 38: 63–65.

Finnie JW, Cai Z, Blumbergs, PC, et al. Expression of the immediate early gene, cfos, in fetal brain after whole of gestation exposure of pregnant mice to global system for mobile communication microwaves. Pathology. 2006; 38: 333–335.

Finnie JW, Chidlow G, Blumbergs PC, et al. Heat shock protein induction in fetal mouse brain as a measure of stress after whole of gestation exposure to mobile telephony radiofrequency fields. Pathology 2009; 41: 276–279.

Fragopoulou AF, Koussoulakos SL, Margaritis LH. Cranial and postcranial skeletal variations induced in mouse embryos by mobile phone radiation. Pathophysiology. 2010;17:169-77.

Gul A, Celebi H, Uğraş S. The effects of microwave emitted by cellular phones on ovarian follicles in rats. Arch Gynecol Obstet. 2009;280:729-33.

Guo L, Lin JJ, Xue YZ, et al. Effects of 220 MHz Pulsed Modulated Radiofrequency Field on the Sperm Quality in Rats. Int J Environ Res Public Health. 2019;16:1286.

Imai N, Kawabe M, Hikage, T, et al. Effects on rat testis of 1.95-GHz WCDMA for IMT-2000 cellular phones. Syst. Biol. Reprod. Med. 2011; 57: 204–209.

Lee HJ, Lee JS, Pack JK, et al. Lack of teratogenicity after combined exposure of pregnant mice to CDMA and WCDMA radiofrequency electromagnetic fields. Radiat Res. 2009;172:648-52.

Lee HJ, Pack JK, Kim TH, et al. The lack of histological changes of CDMA cellular phone-based radio frequency on rat testis. Bioelectromagnetics. 2010; 31: 528–534.

Lee HJ, Jin YB, Kim TH, et al. The effects of simultaneous combined exposure to CDMA and WCDMA electromagnetic fields on rat testicular function. Bioelectromagnetics. 2012; 33: 356–364.

Liu Q, Si T, Xu X, et al. Electromagnetic radiation at 900 MHz induces sperm apoptosis through bcl-2, bax and caspase-3 signaling pathways in rats. Reprod Health. 2015;12:65.

Meo SA, Arif M, Rashied S, et al. Hypospermatogenesis and spermatozoa maturation arrest in rats induced by mobile phone radiation. J Coll Physicians Surg. Pak. 2011; 21: 262–265.

Mugunthan N, Anbalagan J, Meenachi S. Effects of Long Term Exposure to a 2G Cell Phone Radiation (900 - 1900 MHz) on Mouse Testis. International Journal of Science and Research. 2014; 3: 523-529.

Nelson BK, Conove DL, Brightwell WS, et al. Marked increase in the teratogenicity o the combined administration of the industrial solvent 2-methoxyethanol and radiofrequency radiation in rats. Teratology. 1991; 43: 621–634.

Nelson BK, Conover DL Shaw PB, et al. Interactive developmental toxicity of radiofrequency radiation and 2-methoxyethanol in rats. Teratology. 1994; 50: 275–293.

Nelson BK, Conover DL, Krieg EF Jr, et al. Interactions of radiofrequency radiation-induced hyperthermia and 2-methoxyethanol teratogenicity in rats. Bioelectromagnetics. 1997; 18: 349–359.

Nelson BK, Conover DL, Shaw PB, et al. Interactions of radiofrequency radiation on 2-methoxyethanol teratogenicity in rats. J Appl Toxicol. 1997;17:31-9.

Nelson BK, Snyder DL, Shaw PB. Developmental toxicity interactions of methanol and radiofrequency radiation or 2-methoxyethanol in rats. Int J Toxicol. 2001; 20:89-100.

Ogawa K, Nabae K, Wang J, et al. Effects of gestational exposure to 1.95-GHz W-CDMA signals for IMT-2000 cellular phones: Lack of embryotoxicity and teratogenicity in rats. Bioelectromagnetics. 2009; 30:205-12.

Othman H, Ammari M, Rtibi K, et al. Postnatal development and behavior effects of in-utero exposure of rats to radiofrequency waves emitted from conventional WiFi devices. Environ Toxicol Pharmacol. 2017;52: 239-247.

Ozguner M, Koyu A, Cesur G, et al. Biological and morphological effects on the reproductive organ of rats after exposure to electromagnetic field. Saudi Medical Journal. 2005 ;26:405-410.

Ozlem Nisbet H, Nisbet C, Akar A, Cevik M, Karayigit MO. Effects of exposure to electromagnetic field (1.8/0.9 GHz) on testicular function and structure in growing rats. Res Vet Sci. 2012 ;93:1001-5.

Özorak A, Nazıroğlu M, Çelik Ö, et al. Wi-Fi (2.45 GHz)- and mobile phone (900 and 1800 MHz)-induced risks on oxidative stress and elements in kidney and testis of rats during pregnancy and the development of offspring. Biol Trace Elem Res. 2013;156:221-9.

Pandey, N.; Giri, S.; Das, S.; Upadhaya, P. Radiofrequency radiation (900 MHz)-induced DNA damage and cell cycle arrest in testicular germ cells in swiss albino mice. Toxicol. Ind. Health. 2017; 33: 373–384.

Pandey N, Giri S. Melatonin attenuates radiofrequency radiation (900 MHz)-induced oxidative stress, DNA damage and cell cycle arrest in germ cells of male Swiss albino mice. Toxicol. Ind. Health. 2018; 34: 315–327.

Poulletier de Gannes F, Billaudel B, Haro E, et al. Rat fertility and embryo fetal development: Influence of exposure to the Wi-Fi signal. Reprod. Toxicol. 2013; 36: 1–5.

Sambucci M, Laudisi F, Nasta F, et al. Early life exposure to 2.45GHz WiFi-like signals: effects on development and maturation of the immune system. Prog Biophys Mol Biol. 2011;107:393-8.

Saygin M, Asci H, Ozmen O, et al. Impact of 2.45 GHz microwave radiation on the testicular inflammatory pathway biomarkers in young rats: The role of gallic acid. Environ Toxicol. 2016;31: 1771-1784.

Shahin S, Mishra V, Singh SP, Chaturvedi CM. 2.45-GHz microwave irradiation adversely affects reproductive function in male mouse, Mus musculus by inducing oxidative and nitrosative stress. Free Radic Res. 2014;48:511-25.

Shahin S, Singh SP, Chaturvedi, CM. Mobile phone (1800 MHz) radiation impairs female reproduction in mice, Mus musculus, through stress induced inhibition of ovarian and uterine activity. Reproductive Toxicology, 2017; 73: 41-60.

Shahin S, Singh SP, Chaturvedi CM. 2.45 GHz microwave radiation induced oxidative and nitrosative stress mediated testicular apoptosis: Involvement of a p53 dependent bax-caspase-3 mediated pathway. Environ Toxicol. 2018; 33:931-945.

Shirai T, Wang J, Kawabe M, et al. No adverse effects detected for simultaneous whole-body exposure to multiple-frequency radiofrequency electromagnetic fields for rats in the intrauterine and pre- and post-weaning periods. J Radiat Res. 2017; 58:48-58.

Sommer, AM, Grote, K, Reinhardt T, et al. Effects of radiofrequency electromagnetic fields (UMTS) on reproduction and development of mice: A multi-generation study. Radiat. Res. 2009; 171: 89–95.

Stasinopoulou M, Fragopoulou AF, Stamatakis A, et al. Effects of pre- and postnatal exposure to 1880-1900MHz DECT base radiation on development in the rat. Reprod Toxicol. 2016; 65:248-262.

Yu G, Tang Z, Chen H, et al. Long-term exposure to 4G smartphone radiofrequency electromagnetic radiation diminished male reproductive potential by directly disrupting Spock3-MMP2-BTB axis in the testes of adult rats. Sci Total Environ. 2020; 698:133860.

Zhang Y, Li Z, Gao Y, Zhang C. Effects of fetal microwave radiation exposure on offspring behavior in mice. J Radiat Res. 2015;56:261-8.

Zhu S, Zhang J, Liu C, et al. Dominant lethal mutation test in male mice exposed to 900MHz radiofrequency fields. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2015; 792: 53-7.

Gli ultimi decenni hanno visto uno sviluppo senza precedenti delle tecnologie di comunicazione wireless (telefonia mobile, Wi-Fi). L'imminente introduzione della tecnologia 5G in tutta l'UE dovrebbe offrire nuove opportunità per i cittadini e le imprese, attraverso una navigazione Internet, streaming e download più veloci, nonché una migliore connettività. Tuttavia, il 5G, insieme al 3G e al 4G, con cui opererà in parallelo per diversi anni, può anche rappresentare una minaccia per la salute umana. Questo rapporto STOA mira a fare il punto sulla nostra attuale comprensione degli effetti del 5G sulla salute.

QA-09-21-134-IT-N

La presente è una pubblicazione della unità Prospettiva scientifica (STOA)
EPRS | Servizio Ricerca del Parlamento europeo

Il presente documento costituisce materiale informativo destinato ai deputati e al personale del Parlamento europeo ed è stato preparato per assisterli nelle loro attività parlamentari. Il contenuto del documento è di esclusiva responsabilità dell'autore/degli autori e le opinioni ivi espresse non devono essere considerate come espressione della posizione ufficiale del Parlamento europeo.

ISBN 978-92-848-0794-9 | doi: 10.2861/131111 | QA-09-21-134-IT-N