



Esposizione a radiofrequenze e cancro: considerazioni sul rapporto ISTISAN 19/11

Autore:

Dr. Agostino Di Ciaula

Presidente Comitato Scientifico

International Society of Doctors for Environment (ISDE)

1. Introduzione

Il recente rapporto dell'Istituto Superiore di Sanità "ISTISAN 19/11" ("Radiazioni a radiofrequenze e tumori: sintesi delle evidenze scientifiche", http://old.iss.it/binary/publ/cont/19_11_web.pdf), è finalizzato, secondo gli Autori, a presentare una "*sintesi delle evidenze scientifiche sull'esposizione a radiofrequenze ... e sugli effetti più temuti, i tumori*".

In premessa, alla luce delle evidenze disponibili nella letteratura scientifica sugli effetti dell'esposizione cronica a radiofrequenze, è necessario ricordare che il "*possibile*" (secondo classificazione IARC) rapporto con il cancro (soprattutto gliomi e neurinomi) è evenienza certamente temibile ma non è l'unica né la più rilevante dal punto di vista epidemiologico.

Una recente revisione sistematica ha mostrato che il 23% delle morti e il 22% delle disabilità (DALYs) a livello globale può essere attribuito a rischi ambientali e che un ruolo dominante, dal punto di vista epidemiologico, lo hanno le malattie non-comunicabili¹ che, secondo l'OMS, causano il decesso di circa 40 milioni di persone ogni anno, cifra equivalente al 70% delle morti a livello globale². Stiamo assistendo, a livello globale, ad un progressivo incremento epidemiologico di numerose malattie croniche: disturbi del neurosviluppo³, malattie psichiatriche e neurodegenerative come la demenza⁴, il Parkinson⁵ e il M. di Alzheimer⁶, malattie metaboliche come l'obesità^{7, 8}, la sindrome metabolica, il diabete tipo 2^{9, 10}. Tutte queste condizioni generano, oltre che notevole peso sanitario, rilevanti costi soprattutto per la progressiva comparsa di disabilità e rappresentano, per questo, una priorità in termini di gestione della salute pubblica.

Dunque, una valutazione compiuta degli effetti di una specifica esposizione ambientale, specie se finalizzata ad orientare misure di prevenzione primaria e di tutela della salute pubblica, non può riguardare solo il cancro ma deve necessariamente prendere in considerazione tutte le evidenze fisiopatologiche e le patologie per le quali esistono documentazioni pubblicate di relazione con quella specifica esposizione. Questo è il caso delle radiofrequenze, per le quali numerose evidenze scientifiche hanno dimostrato (in alcuni casi con maggiore robustezza scientifica rispetto al cancro) precise relazioni fisiopatologiche con alterazioni della riproduzione, con malattie metaboliche e neurologiche, con alterazioni microbiologiche¹¹.

Il rapporto ISTISAN porta gli Autori a conclusioni rassicuranti sugli effetti delle radiofrequenze e, in particolare, sull'utilizzo dei telefoni cellulari.

Secondo le conclusioni del rapporto, infatti, "*i dati ad oggi disponibili suggeriscono che l'uso comune del cellulare non sia associato all'incremento del rischio di alcun tipo di tumore cerebrale*", attribuendo "*un certo grado d'incertezza riguardo alle conseguenze di un uso molto intenso, in particolare dei cellulari della prima e seconda generazione caratterizzati da elevate potenze di emissione*".

Margini di dubbio sono anche attribuiti, secondo gli estensori del rapporto, all'uso a lungo termine per esposizioni iniziate precocemente: "*gli studi finora effettuati non hanno potuto analizzare gli effetti a lungo termine dell'uso del cellulare iniziato da bambini e di un'eventuale maggiore vulnerabilità a questi effetti durante l'infanzia*", ritenendo indispensabili ulteriori "*approfondimenti scientifici*" per chiarire "*quesiti irrisolti*".

Nonostante i richiami alla prudenza degli Autori e la sottolineatura, da parte degli stessi, di alcuni limiti, la pubblicazione del rapporto ISTISAN 19/11 non indica come utilizzare questa prudenza a fini di prevenzione primaria ed ha comportato la diffusione ampia di un messaggio rassicurante da parte dei media (ad esempio: “ISS, l’uso dei cellulari a lungo termine non aumenta il rischio tumori”, titolo ANSA del 7 agosto 2019), potenzialmente responsabile di una pericolosa sottovalutazione dei rischi esistenti in seguito ad esposizione ambientale a radiofrequenze.

Una non adeguata valutazione e comunicazione dei rischi sanitari da esposizione a elettromagnetismo ad alta frequenza è ancora più preoccupante in un momento in cui è in fase di piena implementazione la nuova rete 5G che, secondo autorevoli voci del mondo scientifico e secondo l’ultimo rapporto dello Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks (SCHEER) della commissione europea (https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/scheer/docs/scheer_s002.pdf) potrebbe comportare rischi aggiuntivi per l’ambiente e per la salute umana, che non andrebbero sottovalutati¹¹.

Anche solo in rapporto al cancro, comunque, trasmettere in maniera chiara e adeguata richiami alla prudenza sarebbe opportuno alla luce del recente proposito della IARC di rivalutare con “high priority” la classificazione di cancerogenicità delle radiazioni non ionizzanti, alla luce delle evidenze scientifiche pubblicate successivamente al 2011¹².

Infine, secondo gli estensori del rapporto ISTISAN, *“le evidenze scientifiche correnti, sebbene non consentano di escludere completamente la possibilità di effetti a lungo termine dell’esposizione prolungata a bassi livelli di campi a radiofrequenza, non giustificano modifiche sostanziali all’impostazione corrente degli standard internazionali di prevenzione dei rischi per la salute”*.

Quest’ultima conclusione, in particolare, appare non completamente adeguata proprio alla luce delle *“evidenze scientifiche correnti”*, che giustificano un approfondimento di alcuni dei punti trattati nel rapporto ISTISAN e sarebbero già ora sufficienti a intraprendere misure normative e di vigilanza sanitaria finalizzate ad una più adeguata tutela della salute pubblica.

2. I limiti di esposizione

Nella parte del rapporto ISTISAN relativa alla discussione sui limiti di esposizione, gli Autori partono dall’affermazione che *“Il presupposto indispensabile alla definizione di standard di esposizione razionali e di documentabile efficacia è rappresentato dall’esistenza di effetti nocivi dell’esposizione scientificamente dimostrati, con relazioni dose-risposta ben caratterizzate in termini qualitativi e quantitativi”*.

Questo presupposto, tuttavia, appare non completamente in linea con la conferma, da parte degli Autori del rapporto, dell’adeguatezza degli standard ICNIRP *“finalizzati alla prevenzione degli effetti nocivi accertati, di tipo deterministico, che si verificano in conseguenza di eccessivi assorbimenti di energia elettromagnetica (stress termico generale e eccessivo riscaldamento localizzato).”*

Gli standard ICNIRP, infatti, si basano sulla sola possibilità di comparsa di effetti termici acuti (riscaldamento) in seguito ad esposizione a energia elettromagnetica. Tale definizione, arbitrariamente assunta dall’ICNIRP, non è rappresentativa della totalità

di “*effetti nocivi dell’esposizione scientificamente dimostrati, con relazioni dose-risposta ben caratterizzate in termini qualitativi e quantitativi*”, poiché ignora la grande quantità di evidenze che dimostrano la presenza di effetti non-termici di vario tipo (dal livello molecolare a quello sistemico) successivi a esposizioni croniche.

Molti studi hanno infatti documentato la capacità dell’esposizione a radiofrequenze di indurre stress ossidativo¹³⁻²¹ (meccanismo fisiopatologico alla base di numerose patologie non oncologiche e, in parte, della cancerogenesi) e danno ossidativo alle basi azotate del DNA²². È da sottolineare che molti di questi effetti biologici sono stati messi in relazione anche all’aumentato rischio di patologie non oncologiche citate nel paragrafo precedente, che sono indipendenti dall’effetto termico e che compaiono anche per livelli di esposizione inferiori ai limiti ICNIRP²³⁻³³.

Questo ha generato numerosi dubbi sulla reale capacità degli standard ICNIRP di tutelare la salute pubblica³⁴⁻³⁶.

Nel caso specifico dell’esposizione a onde millimetriche, in particolare, una recente pubblicazione³⁷ ha persino dimostrato l’inefficacia dei limiti ICNIRP nell’evitare anche solo effetti termici pericolosi, raccomandando una loro urgente revisione.

3. Sistemi di monitoraggio e misurazione idonei al 5G

Nel paragrafo “Sviluppi delle telecomunicazioni: i sistemi 5G”, gli Autori del rapporto ISTISAN ribadiscono in maniera chiara come la normativa nazionale vigente, nel caso delle bande di frequenza proprie della rete 5G, sia inadeguata a verificare l’esistenza di livelli di esposizione certamente sicuri per la salute pubblica:

“In base alle caratteristiche previste per i sistemi radianti utilizzati, 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”.

Questa inadeguatezza è amplificata dall’evidenza che ci sarà un “*incremento notevole del numero di impianti installati sul territorio*” e che “*L’introduzione della tecnologia 5G potrà portare a scenari di esposizione molto complessi, con livelli di campo elettromagnetico fortemente variabili nel tempo, nello spazio e nell’uso delle risorse delle bande di frequenza*”.

Gli Autori del rapporto ISTISAN affermano che lo sviluppo del 5G avverrà “*in un futuro non facilmente prevedibile*”, che “*al momento, non è possibile formulare una previsione sui livelli di campo elettromagnetico ambientale dovuti allo sviluppo delle reti 5G*” e che “*sarà dunque necessaria una revisione della normativa nazionale*”.

L’attuale inadeguatezza normativa è resa ancora più grave dalle considerazioni espresse nel paragrafo precedente sulla reale utilità degli standard ICNIRP ai fini di garantire un’efficace tutela della salute pubblica e dalle evidenze scientifiche preliminari che documentano la potenziale pericolosità dell’esposizione alle frequenze del 5G che utilizzeranno, in parte, onde millimetriche.

È stato infatti dimostrato da studi sperimentali che l'esposizione a onde millimetriche può alterare l'espressione genica^{36, 38-41} e aumentare la temperatura cutanea⁴², è in grado di alterare l'espressione proteica nella cute umana⁴³, può alterare il profilo metabolico dei cheratinociti umani^{39, 44}, stimolare la proliferazione cellulare⁴⁵⁻⁴⁷, alterare le funzioni della membrana citoplasmatica^{44, 48, 49} e dei sistemi neuro-muscolari⁵⁰⁻⁵⁶, ed è in grado di modulare la sintesi di proteine coinvolte in processi infiammatori e immunologici⁵⁷, con possibili effetti sistemici anche se l'assorbimento è limitato agli strati più superficiali della cute. L'esposizione a onde millimetriche è anche in grado di indurre aneuploidia e alterazioni cromosomiche in fibroblasti umani fetali e adulti e tali eventi sono riconosciuti come predisponenti alla trasformazione cellulare maligna⁵⁸.

La riconosciuta presenza di effetti negativi dell'esposizione a onde millimetriche su cellule di origine umana^{44, 58} imporrebbe un adeguato approfondimento scientifico preliminare all'impiego su larga scala di queste bande di frequenza⁴⁴ e la disponibilità di adeguati strumenti normativi e di monitoraggio che preceda l'implementazione su scala nazionale e in aree densamente urbanizzate dell'infrastruttura 5G.

La realtà dimostra invece che si sta procedendo speditamente verso il pieno sviluppo della tecnologia 5G (in parte già commercializzata) ignorando queste esigenze basilari.

Le evidenze disponibili sugli effetti dell'esposizione a onde millimetriche e il riconoscimento, da parte degli Autori del rapporto ISTISAN, dell'inadeguatezza della normativa nazionale vigente, avrebbero dovuto portare inevitabilmente a riconoscere come assolutamente prematura l'implementazione del 5G sul territorio nazionale, che nonostante le gravi carenze normative e le incertezze scientifiche esistenti è già stata "sperimentata" come infrastruttura tecnica (ma non in termini di rischio sanitario) su un'area nella quale vivono circa 4 milioni di italiani e che è ormai in fase di avanzata applicazione in tutto il resto del Paese.

Abbiamo a disposizione solo modelli in grado di produrre stime teoriche di esposizione e si dibatte ancora, a livello tecnico, sulle modalità più adeguate per misurare questo nuovo tipo di esposizione e quale possa essere la sua reale entità e il suo reale impatto sui recettori umani (anche in termini di SAR).

Questo avrebbe dovuto giustificare un richiamo alla prudenza da parte delle Istituzioni nazionali deputate alla tutela ambientale e della salute pubblica, con una richiesta di moratoria dello sviluppo del 5G preliminare all'acquisizione di adeguate conoscenze ed allo sviluppo di adeguate modalità di monitoraggio sia in termini di esposizione fisica che sanitaria.

4. Studi epidemiologici

Gli studi epidemiologici eseguiti sino ad ora per valutare il rapporto tra telefonia mobile e insorgenza di cancro non sembrano essere completamente adeguati a chiarire l'eventuale esistenza di un nesso causale per la presenza di limiti metodologici e per la intrinseca complessità nell'esecuzione di questi studi (ad es. valutazione esposizione reale, identificazione veri "gruppi controllo", utilizzo diversi apparecchi telefonici o telefoni di diverse generazioni, valutazione su adeguato intervallo temporale, esclusione fattori confondenti, affidabilità nella raccolta delle informazioni, bias di selezione/partecipazione etc.).

Per questi motivi un giudizio compiuto sui rapporti tra esposizione a radiofrequenze e rischi oncologici non può essere basato solo su questo tipo di studi, che possono però fornire delle importanti indicazioni in termini di *formulazione* o di *verifica di ipotesi causali* che leghino l'esposizione alle radiofrequenze ad uno specifico outcome sanitario (in questo caso, particolari forme di cancro).

Il rapporto ISTISAN ha descritto i risultati di una ricerca bibliografica su studi epidemiologici selezionati ed ha verificato la concordanza dei risultati tra studi differenti attraverso l'esecuzione di meta-analisi e meta-stime dei rischi relativi.

Il rischio oncologico più temibile da esposizione a cellulari è senza dubbio il glioma cerebrale e la maggior parte degli studi riferiscono un possibile incremento del rischio (tumori omolaterali rispetto al lato di utilizzo), proporzionale all'utilizzo del cellulare sul lungo termine (>10 anni).

A proposito di questo tumore, in seguito alla meta-analisi da loro illustrata (Figura 21 del rapporto ISTISAN), gli Autori del rapporto concludono che: *“Per quanto riguarda il rischio di glioma in relazione alle ore totali d'uso del cellulare, **quattro studi su sette riportano incrementi di rischio nella categoria di esposizione più elevata, ma le categorie sono disomogenee e le relazioni esposizione-risposta osservate nei diversi studi non sono coerenti tra loro**”*.

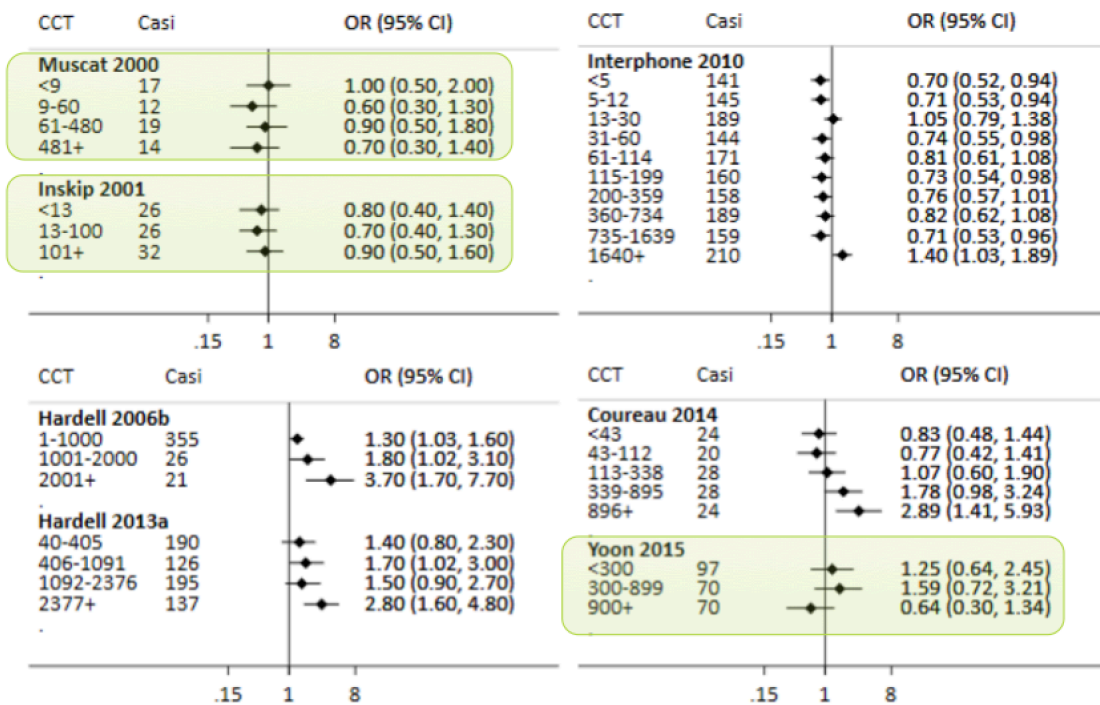
Dunque, la maggior parte dei più adeguati studi epidemiologici disponibili riporta un aumento del rischio che, secondo gli Autori del rapporto ISTISAN, non sarebbe però completamente attendibile, perché *“le categorie sono disomogenee e le relazioni esposizione-risposta osservate nei diversi studi non sono coerenti tra loro”*.

È necessario, a questo proposito, ricordare che un periodo di osservazione di almeno 10 anni è considerato il minimo richiesto per valutare in maniera adeguata il rischio di cancro cerebrale da esposizione a telefonia cellulare.

È dunque utile esaminare in particolare i tre studi (Muscat 2000, Inskip 2001, Yoon 2015), utilizzati nella meta-analisi del rapporto ISTISAN (quelli evidenziati nella Figura), nei quali il rapporto tra durata di utilizzo del cellulare e rischio di cancro non è stato dimostrato.

Questi 3 studi sono infatti in gran parte responsabili della *“disomogeneità”* e della *“mancata coerenza”* rilevata dagli Autori del rapporto ISTISAN e, di conseguenza, delle conclusioni della loro analisi sul rischio di glioma in rapporto alle ore totali di utilizzo del cellulare:

Glioma - analisi originali per ore totali d'uso (CCT)



- nello studio di Muscat et al⁵⁹ la durata di utilizzo di cellulare era breve (mediana di 2.5 ore al mese nei casi, di 2.2 ore al mese nei controlli) e la durata media di utilizzo a lungo termine nei casi era di soli 2.8 anni. Nella categoria di esposizione più elevata il numero di ore totali d'uso (481+) era notevolmente inferiore a quello considerato nei due studi di Hardell (2001+ e 2377+), nello studio Interphone (1640+) e nello studio di Coureau (896+). Gli stessi Autori non escludono la presenza di numerosi bias (*“Several biases were considered when interpreting the current findings”*), soprattutto in termini di *“recall bias”* e di bias di selezione.

- Nello studio di Inskip et al⁶⁰, solo 12 pazienti con glioma avevano riferito un utilizzo di cellulare per oltre 60 minuti al giorno e solo 11 avevano riferito un uso regolare per oltre 5 anni. Nella categoria di esposizione più elevata il numero di ore totali d'uso (101+) era notevolmente inferiore a quello considerato nei due studi di Hardell (2001+ e 2377+), nello studio Interphone (1640+) e nello studio di Coureau (896+). Gli stessi Autori dichiarano che i risultati di questo studio non sono sufficienti a valutare i rischi a lungo termine e negli utilizzatori intensivi.

- Nello studio di Yoon et al⁶¹ il rischio a lungo termine era definito come un uso > a 7 anni (non > a 10 anni). Nella categoria di esposizione più elevata il numero di ore totali d'uso (900+) era notevolmente inferiore a quello considerato nei due studi di Hardell (2001+ e 2377+) e nello studio Interphone (1640+). Inoltre, come riferito dagli stessi Autori, non è possibile escludere la possibilità di *“recall bias”* né di bias di selezione e i risultati dello studio, a detta degli stessi Autori, possono essere stati sottostimati.

In considerazione dei limiti metodologici descritti (ed evidenziati esplicitamente e in maniera chiara dagli stessi Autori), l'inserimento di questi studi nella meta-analisi condotta dagli Autori del rapporto ISTISAN non appare del tutto giustificabile e la loro esclusione avrebbe certamente condotto a risultati differenti.

È inoltre opportuno ricordare che, a differenza di quanto illustrato nel rapporto ISTISAN, tre altre autorevoli, recenti e indipendenti meta-analisi confermano, tutte, un aumento significativo di rischio di glioma cerebrale dopo utilizzo di cellulare per almeno 10 anni⁶²⁻⁶⁴.

In particolare, la meta-analisi di Bortkiewicz et al ha considerato studi originali caso-controllo che prevedevano la rilevazione di dati di esposizione individuale, riscontrando un rischio significativamente alto di tumori intracranici in seguito ad utilizzo di cellulare su un arco temporale di 10 anni e per la localizzazione *omolaterale* rispetto al lato di utilizzo dell'apparecchio telefonico. Questa meta-analisi, in particolare, ha considerato separatamente gli studi che includevano utilizzatori di telefono cellulari per più di 10 anni⁶².

La meta-analisi di Prasad et al⁶³, come quella di Bortkiewicz, ha considerato studi caso-controllo, dimostrando anche in questo caso un incremento significativo del rischio di tumore cerebrale in seguito ad utilizzo di cellulare per almeno 10 anni. Una meta-regressione ha anche dimostrato che l'associazione era significativamente associata alla qualità metodologica degli studi: gli studi di qualità maggiore mostravano una tendenza ad un aumentato rischio, quelli di minore qualità metodologica mostravano una tendenza contraria. Lo stesso studio ha dimostrato, in maniera interessante, che considerando insieme gli studi finanziati da governi o da compagnie telefoniche, i risultati complessivi di questi studi non mostravano un aumento significativo di rischio.

La meta-analisi di Yang et al⁶⁴ ha incluso 11 studi (escludendo quelli di bassa qualità, quelli con follow-up insufficiente e l'analisi di stesse popolazioni in multipli studi), per un totale di 6028 casi e 11488 controlli e ha dimostrato un aumento significativo di rischio di glioma cerebrale in seguito a utilizzo di cellulare per almeno 10 anni. Il rischio era aumentato, in particolare, nel caso dei tumori *omolaterali* al lato di utilizzo del cellulare ma non nel caso di tumori controlaterali.

A questo proposito è importante ricordare che, in riferimento all'esposizione da telefono cellulare, il dato epidemiologico più rilevante non è l'incremento complessivo dei tumori cerebrali (qualunque sede) ma l'incremento di cancro in particolari sedi cerebrali (soprattutto lobo frontale e temporale) e *omolateralmente* all'esposizione. Dunque, particolare e selettiva attenzione deve essere rivolta agli studi che hanno testato questa specifica relazione.

Inoltre, il raggruppamento di studi e il ricorso alle meta-analisi può comportare un rischio di sottovalutazione di singoli studi di particolare valore che, pur essendo svolti con metodologia adeguata, non sono adeguatamente (o affatto) valutati.

Cardis et al hanno valutato con metodologia adeguata e con uno studio caso-controllo le relazioni tra le radiofrequenze assorbite e il rischio di glioma e meningioma (valutati neuro-radiologicamente) in un ampio numero di soggetti in 5 Paesi, contribuendo allo studio Interphone. I risultati di questo studio hanno indicato un aumentato rischio di glioma negli utilizzatori di cellulari di lungo termine, con evidenza di rischio maggiore in caso di esposizione maggiore⁶⁵.

Un recente riesame dei dati canadesi dello studio INTERPHONE ha dimostrato, dopo correzione di alcuni bias propri di quello studio, un rischio doppio di glioma cerebrale nei soggetti con utilizzo più intenso del cellulare e un aumentato rischio di meningioma, neurinoma acustico e tumori della parotide⁶⁶.

Gli Autori del rapporto ISTISAN concludono la loro analisi affermando che *“La meta-analisi degli studi pubblicati al 2017 non rileva, nell’insieme, incrementi d’incidenza di queste neoplasie in relazione all’uso prolungato (≥10 anni)”*.

Questa conclusione appare dunque riduttiva rispetto alle molte evidenze disponibili, soprattutto in considerazione dei risultati degli studi caso-controllo, delle altre ampie meta-analisi disponibili, degli studi che hanno limitato il ruolo dei bias e di quelli che hanno esaminato in maniera selettiva il rapporto tra esposizione a cellulari per almeno 10 anni e rischio di tumore omolaterale.

Gli Autori del rapporto ISTISAN, inoltre, attribuiscono scarsa rilevanza ai risultati degli studi che hanno documentato un aumentato rischio di glioma perché, secondo quanto da loro affermato, questi risultati non sarebbero congruenti con i dati di incidenza:

*“L’ampia diffusione dei telefoni mobili ha comportato un notevole incremento del livello di esposizione a RF alla testa per milioni di persone. **Se l’uso del cellulare aumentasse il rischio di sviluppare tumori cerebrali, l’incidenza di queste neoplasie dovrebbe essere cresciuta nel tempo in modo sostanziale”**.*

E, ancora: “I risultati relativi al glioma e al neuroma acustico sono eterogenei e alcuni studi caso-controllo riportano notevoli incrementi di rischio in relazione all’uso intenso e prolungato. Queste osservazioni, tuttavia, non sono coerenti con l’andamento temporale dei tassi d’incidenza dei tumori cerebrali e potrebbero essere dovute a recall bias e ad altre distorsioni”

Gli Autori dell’ISS attribuiscono dunque grande rilevanza agli studi sull’incidenza, in quanto *“le analisi dei trend temporali d’incidenza non sono suscettibili ai bias di informazione e partecipazione tipici degli studi caso-controllo”*.

In conseguenza di questo assunto, il rapporto ISTISAN elenca alcuni studi epidemiologici che dimostrerebbero la stabilità dei trend temporali di glioma negli adulti, non indicando tuttavia i criteri utilizzati per selezionare gli studi citati:

- *“I risultati di un’analisi su scala mondiale dell’incidenza dei tumori maligni del Sistema Nervoso Centrale (SNC) sul periodo 1993-2007, basata sui dati di 96 registri tumori da 39 Paesi, non supportano l’ipotesi di un incremento di queste neoplasie successivamente all’introduzione della telefonia mobile nelle diverse popolazioni in studio (184)”*.

- *“L’incidenza del glioma è rimasta essenzialmente stabile negli ultimi 20-30 anni nel Regno Unito (185), in Svezia (186), nell’insieme dei Paesi nord-europei (187), negli Stati Uniti (188), in Nuova Zelanda (189) e in Australia (190, 191)”*.

- *“Anche in Italia, nelle classi d’età inferiori a 75 anni, l’incidenza dei tumori maligni cerebrali e del sistema nervoso centrale (C70-72) risulta stabile sul periodo 1998-2010, sia nei maschi, sia nelle femmine”*

- *“in Australia è stato effettuato un secondo studio di trend temporale e di simulazione, basato sui tassi di tumore cerebrale nelle fasce d’età tra 20 e 59 anni nel 1982-2013 (191). Questa indagine ha documentato: un andamento stabile dell’incidenza dell’insieme dei tumori cerebrali sull’intero periodo; un incremento dell’incidenza dei gliomi a più elevata malignità (grado III-IV) nel periodo 1982-2002 (caratterizzato dalla diffusione di TAC e RM) compensato da una riduzione nell’incidenza dei gliomi di grado I-II; un incremento*

dell'incidenza di glioblastoma nel periodo 1993-2002 (caratterizzato dal perfezionamento delle tecniche diagnostiche con RM) compensato da un decremento della categoria "altri gliomi"; trend in aumento dell'incidenza dei tumori localizzati nei lobi frontali e (meno netto) nei lobi temporali, accompagnati da un andamento in forte diminuzione dei tumori a localizzazione ignota sull'intero periodo in studio (1982-2013); nessun incremento dei tassi d'incidenza dei diversi tipi istologici o dei gliomi classificati per grado di malignità durante il periodo 2003-2013, corrispondente alla sostanziale diffusione dell'uso del cellulare tra la popolazione australiana (191)".

- "un recente studio dell'incidenza di tumori cerebrali in Inghilterra nel 2006-2014, basato su modelli bayesiani di serie temporali, non ha evidenziato alcun effetto dell'uso del telefono cellulare sui tassi di meningioma e neuroma acustico, mentre gli incrementi superiori alle predizioni nell'incidenza di glioblastomi nei lobi temporali e frontali risultavano limitati alle classi d'età più anziane e pertanto difficilmente imputabili all'uso dei telefoni mobili (206)".

Gli stessi Autori segnalano due soli studi che documentano un incremento epidemiologico dei tumori cerebrali:

- "Alcuni studi hanno suggerito incrementi dei tassi d'incidenza di particolari tipi di tumore cerebrale. Ad esempio, due studi di trend temporale effettuati nel Regno Unito hanno evidenziato per i tumori cerebrali maligni localizzati nel lobo temporale una velocità d'incremento superiore all'attesa nel periodo 1985-2014 (200, 201) e per il glioblastoma tassi d'incidenza in crescita tra la seconda metà degli anni 2000 e il 2015 (202)".

Gli studi di epidemiologia descrittiva e le valutazioni dei trend temporali del cancro, soprattutto per forme rare di cancro come il glioma, non sono uno strumento adeguato per confermare o smentire risultati derivanti da studi di epidemiologia analitica (in particolare studi caso-controllo) con evidenza significativa di rischio, con esame delle storie di esposizione individuale e con localizzazione della patologia (ad esempio tumori frontali o temporali omolaterali all'esposizione). Possono essere utili alla formulazione di ipotesi eziologiche ma non possono confermare o smentire il ruolo di singoli fattori ipotizzati come causali. In presenza di multipli ipotetici fattori causali (come nel caso del glioblastoma e dei possibili fattori causali di origine ambientale), l'interpretazione dei trend temporali deve per questo essere particolarmente cauta.

In ogni caso, secondo gli Autori del rapporto ISTISAN, i risultati degli studi epidemiologici (in particolare caso-controllo) che riportano *"notevoli incrementi di rischio in relazione all'uso intenso e prolungato... non sono coerenti con l'andamento temporale dei tassi d'incidenza dei tumori cerebrali e potrebbero essere dovute a recall bias e ad altre distorsioni"*.

Nonostante i dubbi metodologici sull'utilizzo dei trend temporali, questa affermazione non appare comunque essere in linea con le seguenti evidenze epidemiologiche disponibili:

- Uno studio recente (2018) ha dimostrato un aumento progressivo del glioblastoma multiforme in Inghilterra tra il 1995 e il 2015, con indici di incidenza standardizzati per età più che raddoppiati (da 2.4 a 5) e con un aumento del numero di casi da 983 a 2531⁶⁷.

- Uno studio sull'incidenza di tumori cerebrali in Australia mostrava un incremento di tumori primitivi cerebrali nel periodo 2000-2008, oltre i 65 anni di età, soprattutto per i tumori frontali e temporali ⁶⁸.

- Gli Autori del report ISTISAN parlano di un *“quadro di sostanziale stabilità temporale dell'incidenza di tumori maligni cerebrali nel Regno Unito”* citando una pubblicazione del 2011 di De Vocht et al⁶⁹. Questa pubblicazione è stata criticata⁷⁰ ed una rivalutazione successiva (2017) dei dati da parte dello stesso Autore (che comunque riportava un incremento dei tumori del lobo temporale) mostrava un incremento di incidenza del glioblastoma multiforme in Inghilterra nel periodo 1985-2014 ⁷¹.

- Un incremento di tumori del lobo frontale e temporale (per la maggior parte glioblastoma multiforme) è stato documentato negli USA nel periodo 1992-2006, con una riduzione di incidenza in altre sedi⁷².

- Un incremento (x 2.2 volte) di incidenza di glioblastoma è stata riportata in Olanda nel periodo 1989-2010⁷³.

- Nella regione di Leiden (Olanda), un'analisi condotta sul registro tumori ha mostrato un incremento di 4 volte dell'incidenza di Schwannoma vestibolare tra il 2001 e il 2012 (da 0.8 a 3.3 x 100,000)⁷⁴.

- Uno studio condotto in USA ha dimostrato una correlazione significativa tra il numero di sottoscrizioni di telefonia cellulare e l'incidenza di tumori cerebrali in 19 Stati USA nel periodo 2000-2004⁷⁵

- Il Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) ha pubblicato report annuali dal 2007 al 2016 con dati registrati dal 2004 al 2013 (www.CBTRUS.org), mostrando il raddoppio (da 0.88 a 1.73 x 100,000) dell'incidenza annuale di Schwannoma vestibolare

Questi incrementi epidemiologici suggeriscono la possibilità che nell'intervallo di tempo esaminato ci possa essere stata una modificazione di fattori ambientali tale da determinare un aumento di incidenza degli outcome esaminati.

D'altra parte, la relazione con l'esposizione ai telefoni cellulari farebbe supporre un incremento non dei tumori cerebrali “in toto” ma di quelli localizzati nelle sedi cerebrali omolateralmente più esposte (lobi frontale e temporale) e alcune evidenze epidemiologiche^{68, 72} sembrerebbero confermare la validità di questa ipotesi, come anche i trend temporali riportati.

5. Evidenze sperimentali di cancerogenicità

Il rapporto ISTISAN prende in esame studi effettuati su modelli animali e in vitro e conclude che: *“nell'insieme gli studi sperimentali su animali non mostrano evidenza di effetti cancerogeni dell'esposizione a RF, né effetti di promozione della cancerogenesi dovuta ad altri agenti chimici o fisici”*.

A completamento di questa affermazione, gli Autori del rapporto ISTISAN ritengono utili *“ulteriori approfondimenti”* per alcuni studi con risultati positivi (ad esempio sulla

dimostrazione di *“aumento del rischio di tumore polmonare in una particolare specie di topi femmine”* in caso di co-esposizione (RF e ENU) e dichiarano non completamente valutabile gli studi del NTP USA (*“potranno essere meglio valutati ad avvenuta pubblicazione su riviste peer-reviewed”*).

Gli studi selezionati ed esaminati dagli Autori del rapporto (elencati nelle Tabelle 12, 13, 14) sono stati tutti pubblicati prima del 2012, con l'eccezione di tre soli studi recenti e autorevoli: lo studio pubblicato nel 2018 dagli Autori dell'Istituto Ramazzini ⁷⁶, lo studio del National Toxicology Program USA (2018) ed uno studio pubblicato nel 2015 da un autorevole gruppo di ricerca tedesco²⁵, che dimostra con chiarezza e con metodologia adeguata un aumento di tumori polmonari, epatici e di linfomi in seguito a livelli di esposizione bassi e moderati, inferiori (0.04 e 0.4 W/Kg) ai limiti ICNIRP.

Gli studi più recenti (quelli successivi al 2015) sono quelli con metodologia scientifica più adeguata, con risultati più convincenti e, nel caso degli studi del NPT e dell'Istituto Ramazzini, confermati da diversi gruppi di ricerca. Inoltre, è rilevante ricordare come tutti abbiano confermato l'aumento di cancro in seguito ad esposizione a radiofrequenze.

Lo studio dell'Istituto Ramazzini, in particolare, è lo studio più ampio (2.448 animali) e a più lungo termine mai pubblicato ed ha dimostrato con metodologia adeguata un aumento di incidenza di Schwannomi cardiaci in seguito ad esposizione a GSM (SAR 0.1 W/Kg).

Lo studio di Lerchl et al²⁵ non lascia dubbi sul nesso causale tra esposizione a radiofrequenze (con livelli di esposizione inferiori ai limiti ICNIRP) e insorgenza di cancro, sollecitando ulteriori studi finalizzati non a confermare evidenze già adeguatamente dimostrate ma a identificare i meccanismi fisiopatologici attraverso i quali quelle conseguenze si sono manifestate.

Lo studio del NTP, infine, oltre a confermare in maniera indipendente i risultati dello studio dell'Istituto Ramazzini (aumento di Schwannomi cardiaci) dimostra anche un aumento, negli animali esposti, di glioma cerebrale. Questo ultimo risultato ha particolare rilievo alla luce degli studi epidemiologici che dimostrano un aumentato rischio di questo stesso tumore in seguito ad utilizzo di cellulari.

Sottovalutare il valore scientifico e la potenziale rilevanza epidemiologica dei più recenti e autorevoli studi sperimentali non appare giustificabile. Come osservato da Lorenzo Tomatis, questo *“equivale ad accettare che un effetto potenzialmente dannoso di un agente ambientale può essere determinato solo a posteriori, dopo che quell'agente ha avuto tempo per causare i suoi effetti deleteri”*⁷⁷.

Conclusioni

Nonostante i richiami all'incertezza *“riguardo alle conseguenze di un uso molto intenso”* e agli *“effetti a lungo termine dell'uso del cellulare iniziato da bambini e di un'eventuale maggiore vulnerabilità a questi effetti durante l'infanzia”*, le conclusioni del rapporto ISTISAN 19/11 (*“i dati ad oggi disponibili suggeriscono che l'uso comune del cellulare non sia associato all'incremento del rischio di alcun tipo di tumore cerebrale”*) appaiono inadeguate e pericolosamente tranquillizzanti in merito al possibile rapporto tra utilizzo di cellulare e insorgenza di cancro.

Limitare, inoltre, l'analisi alle relazioni tra elettromagnetismo ad alta frequenza e cancro è riduttivo e inappropriato, in termini di tutela della salute pubblica, in considerazione delle evidenze epidemiologiche e sperimentali che hanno associato l'esposizione a radiofrequenze ad alterazioni non-oncologiche di tipo neurologico, riproduttivo e metabolico potenzialmente più rilevanti in termini di ricadute epidemiologiche e di costi sanitari.

Un'analisi approfondita e completa delle evidenze epidemiologiche e sperimentali più autorevoli, più recenti e metodologicamente adeguate sembra, al contrario di quanto concluso nel rapporto ISTISAN, rafforzare l'ipotesi della relazione tra esposizione a radiofrequenze e cancro e dovrebbero motivare le Istituzioni deputate alla tutela di ambiente e salute a proporre un richiamo a maggiore cautela e, soprattutto, alla revisione della normativa vigente, che appare inadeguata perché basata sulla sola valutazione degli effetti termici acuti secondari ad esposizione a radiofrequenze e non, come dovrebbe, sugli effetti biologici documentati in seguito ad esposizioni croniche.

Gli stessi Autori del rapporto ISTISAN, inoltre, ritengono inadeguata la normativa vigente in vista dell'utilizzo (in parte già in corso) delle bande di frequenza nell'ambito della nuova infrastruttura 5G. L'inadeguatezza normativa esistente potrebbe generare un incremento del rischio sanitario, alla luce delle evidenze sperimentali preliminari esistenti sugli effetti biologici delle onde millimetriche. I ritardi normativi riconosciuti dagli stessi estensori del rapporto ISTISAN e le incognite ancora esistenti sugli effetti ambientali e sanitari dell'esposizione a onde millimetriche (che si sommerà all'esistente) confermano come l'implementazione su larga scala del 5G sul territorio italiano stia avvenendo in maniera incautamente precoce, ignorando possibili rischi e ritardando l'assunzione delle misure necessarie ad una piena tutela ambientale e sanitaria e finalizzate alla prevenzione primaria.

Alla luce delle considerazioni esposte e dei contenuti del presente documento, si ritiene che il rapporto ISTISAN 19/11:

- Ai fini della tutela della salute pubblica ritiene adeguati e sufficienti gli standard ICNIRP, basati in modo arbitrario sulla sola possibilità di indurre effetti termici acuti e ignorando i risultati di numerosi studi che suggeriscono effetti biologici non-termici successivi a esposizioni croniche anche inferiori ai limiti attuali. Ai fini di proteggere in maniera adeguata e piena la popolazione dovrebbero essere considerate tutte le evidenze scientifiche disponibili sugli effetti delle radiofrequenze e non solo una parte di esse.
- Ignora completamente il documentato rischio di patologie non-oncologiche da esposizione a radiofrequenze e l'ipersensibilità ad esse.

- Nelle conclusioni parla timidamente di incertezze scientifiche ma evita di esplicitare la sostanza di tali incertezze e non propone quale utilizzo farne a fini di prevenzione primaria, data l'affermata maggiore vulnerabilità dei bambini, alla quale sarebbe da aggiungere quella verosimile delle donne in gravidanza, e dei soggetti elettrosensibili.
- Basa le sue conclusioni su un esame della letteratura incompleto degli studi descrittivi dei trend di incidenza dei tumori del sistema nervoso centrale. Nel riferimento ad alcune meta-analisi, ignora il fatto che in esse sono stati inseriti studi "negativi" con limiti dichiarati dagli stessi Autori. Infine, sono sottovalutate le evidenze sperimentali robuste e recenti che hanno confermato in maniera diretta la capacità delle radiofrequenze di promuovere la cancerogenesi anche per esposizioni inferiori a quelle dei limiti ICNIRP.
- Afferma che *"le evidenze scientifiche correnti, sebbene non consentano di escludere completamente la possibilità di effetti a lungo termine ... non giustificano modifiche sostanziali all'impostazione corrente degli standard internazionali di prevenzione dei rischi per la salute"* senza specificare quali indicazioni e quali evidenze giustificerebbero modifiche sostanziali.
- Riconosce come la normativa nazionale sia in questo momento inadeguata a verificare l'esistenza di livelli di esposizione alle frequenze del 5G certamente sicure per la salute pubblica, che lo sviluppo del 5G avverrà *"in un futuro non facilmente prevedibile"*, che *"al momento, non è possibile formulare una previsione sui livelli di campo elettromagnetico ambientale dovuti allo sviluppo delle reti 5G"* e che *"sarà dunque necessaria una revisione della normativa nazionale"*. Tuttavia, non propone alcuna soluzione immediata finalizzata a garantire la piena tutela sanitaria degli esposti né misure di prevenzione primaria. E' da ricordare che già attualmente l'infrastruttura 5G ha interessato in via "sperimentale" circa 4 milioni di italiani ed è in fase di avanzata implementazione su tutto il territorio nazionale.

Per le motivazioni sinteticamente descritte, si propone il ritiro del documento da parte dell'Istituto Superiore di Sanità e una sua rielaborazione più ampia (non limitata alle sole patologie oncologiche), che:

- utilizzi in maniera completa e adeguata la letteratura scientifica esistente;
- consideri nel dettaglio gli effetti delle esposizioni che deriveranno dall'integrazione dell'infrastruttura 5G con gli attuali sistemi di radiotelefonica e, preliminarmente i rischi potenziali che queste potrebbero comportare alla luce delle evidenze scientifiche già esistenti e dei limiti della normativa vigente. Ai fini della prevenzione primaria e della tutela della salute pubblica non appare giustificabile ignorare o sottovalutare ciò che già sappiamo e declassificare come irrilevante ciò che ancora non sappiamo. Questo potrebbe trasformarsi in un'inaccettabile rilevazione e quantificazione *a posteriori* di danni altrimenti evitabili;
- rivaluti i limiti oggi utilizzati alla luce delle incertezze emergenti dai risultati degli studi epidemiologici e di quelli sperimentali;
- fornisca indicazioni concrete in termini di prevenzione primaria che tengano soprattutto in considerazione le fasce più vulnerabili della popolazione.

Bibliografia

1. Pruss-Ustun A, Wolf J, Corvalan C, Neville T, Bos R, Neira M. Diseases due to unhealthy environments: an updated estimate of the global burden of disease attributable to environmental determinants of health. *Journal of public health* 2017; **39**(3): 464-75.
2. WHO. Non-Communicable Diseases – Fact Sheet no. 355, updated June 2017. Geneva , Switzerland: World Health Organization, 2017.
3. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric research* 2009; **65**(6): 591-8.
4. Prince M, Guerchet M, Prina M. The Epidemiology and Impact of Dementia: Current State and Future Trends. Geneva: World Health Organization, 2015.
5. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Rocca WA. Time Trends in the Incidence of Parkinson Disease. *JAMA neurology* 2016; **73**(8): 981-9.
6. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2007; **3**(3): 186-91.
7. Stevens GA, Singh GM, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. *Popul Health Metr* 2012; **10**(1): 22.
8. Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA* 2016; **315**(21): 2284-91.
9. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; **87**(1): 4-14.
10. Jaacks LM, Siegel KR, Gujral UP, Narayan KM. Type 2 diabetes: A 21st century epidemic. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism* 2016; **30**(3): 331-43.
11. Di Ciaula A. Towards 5G communication systems: Are there health implications? *International journal of hygiene and environmental health* 2018.
12. IARC Monographs Priorities Group. Advisory Group recommendations on priorities for the IARC Monographs. *Lancet Oncol* 2019; **20**(6): 763-4.
13. Dasdag S, Akdag MZ. The link between radiofrequencies emitted from wireless technologies and oxidative stress. *Journal of chemical neuroanatomy* 2016; **75**(Pt B): 85-93.
14. Yakymenko I, Tsybulin O, Sidorik E, Henshel D, Kyrylenko O, Kyrylenko S. Oxidative mechanisms of biological activity of low-intensity radiofrequency radiation. *Electromagnetic biology and medicine* 2016; **35**(2): 186-202.
15. Friedman J, Kraus S, Hauptman Y, Schiff Y, Seger R. Mechanism of short-term ERK activation by electromagnetic fields at mobile phone frequencies. *The Biochemical journal* 2007; **405**(3): 559-68.
16. Kazemi E, Mortazavi SM, Ali-Ghanbari A, et al. Effect of 900 MHz Electromagnetic Radiation on the Induction of ROS in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells. *Journal of biomedical physics & engineering* 2015; **5**(3): 105-14.
17. Kesari KK, Kumar S, Behari J. 900-MHz microwave radiation promotes oxidation in rat brain. *Electromagnetic biology and medicine* 2011; **30**(4): 219-34.
18. Sun Y, Zong L, Gao Z, Zhu S, Tong J, Cao Y. Mitochondrial DNA damage and oxidative damage in HL-60 cells exposed to 900MHz radiofrequency fields. *Mutation research* 2017; **797-799**: 7-14.
19. Oyewopo AO, Olaniyi SK, Oyewopo CI, Jimoh AT. Radiofrequency electromagnetic radiation from cell phone causes defective testicular function in male Wistar rats. *Andrologia* 2017; **49**(10).
20. Houston BJ, Nixon B, King BV, De Iuliis GN, Aitken RJ. The effects of radiofrequency electromagnetic radiation on sperm function. *Reproduction* 2016; **152**(6): R263-R76.

21. Chauhan P, Verma HN, Sisodia R, Kesari KK. Microwave radiation (2.45 GHz)-induced oxidative stress: Whole-body exposure effect on histopathology of Wistar rats. *Electromagnetic biology and medicine* 2017; **36**(1): 20-30.
22. Duan W, Liu C, Zhang L, et al. Comparison of the genotoxic effects induced by 50 Hz extremely low-frequency electromagnetic fields and 1800 MHz radiofrequency electromagnetic fields in GC-2 cells. *Radiation research* 2015; **183**(3): 305-14.
23. Meo SA, Alsubaie Y, Almubarak Z, Almutawa H, AlQasem Y, Hasanato RM. Association of Exposure to Radio-Frequency Electromagnetic Field Radiation (RF-EMFR) Generated by Mobile Phone Base Stations with Glycated Hemoglobin (HbA1c) and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus. *International journal of environmental research and public health* 2015; **12**(11): 14519-28.
24. 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. *Reproductive toxicology* 2016; **65**: 248-62.
25. Lerchl A, Klose M, Grote K, et al. Tumor promotion by exposure to radiofrequency electromagnetic fields below exposure limits for humans. *Biochemical and biophysical research communications* 2015; **459**(4): 585-90.
26. Lerchl A, Kruger H, Niehaus M, Streckert JR, Bitz AK, Hansen V. Effects of mobile phone electromagnetic fields at nonthermal SAR values on melatonin and body weight of Djungarian hamsters (*Phodopus sungorus*). *Journal of pineal research* 2008; **44**(3): 267-72.
27. Tang J, Zhang Y, Yang L, et al. Exposure to 900 MHz electromagnetic fields activates the mmp-1/ERK pathway and causes blood-brain barrier damage and cognitive impairment in rats. *Brain research* 2015; **1601**: 92-101.
28. Fesenko EE, Makar VR, Novoselova EG, Sadovnikov VB. Microwaves and cellular immunity. I. Effect of whole body microwave irradiation on tumor necrosis factor production in mouse cells. *Bioelectrochemistry and bioenergetics* 1999; **49**(1): 29-35.
29. Kumar R, Deshmukh PS, Sharma S, Banerjee B. Activation of endoplasmic reticulum stress in rat brain following low-intensity microwave exposure. *Environmental science and pollution research international* 2019; **26**(9): 9314-21.
30. Jonwal C, Sisodia R, Saxena VK, Kesari KK. Effect of 2.45 GHz microwave radiation on the fertility pattern in male mice. *General physiology and biophysics* 2018; **37**(4): 453-60.
31. Bilgici B, Gun S, Avci B, Akar A, B KE. What is adverse effect of wireless local area network, using 2.45 GHz, on the reproductive system? *International journal of radiation biology* 2018; **94**(11): 1054-61.
32. Shahin S, Banerjee S, Swarup V, Singh SP, Chaturvedi CM. From the Cover: 2.45-GHz Microwave Radiation Impairs Hippocampal Learning and Spatial Memory: Involvement of Local Stress Mechanism-Induced Suppression of iGluR/ERK/CREB Signaling. *Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology* 2018; **161**(2): 349-74.
33. Yakymenko I, Sidorik E, Kyrylenko S, Chekhun V. Long-term exposure to microwave radiation provokes cancer growth: evidences from radars and mobile communication systems. *Experimental oncology* 2011; **33**(2): 62-70.
34. Starkey SJ. Inaccurate official assessment of radiofrequency safety by the Advisory Group on Non-ionising Radiation. *Reviews on environmental health* 2016; **31**(4): 493-503.
35. Redmayne M. International policy and advisory response regarding children's exposure to radio frequency electromagnetic fields (RF-EMF). *Electromagnetic biology and medicine* 2016; **35**(2): 176-85.
36. Habauzit D, Le Quement C, Zhadobov M, et al. Transcriptome analysis reveals the contribution of thermal and the specific effects in cellular response to millimeter wave exposure. *PloS one* 2014; **9**(10): e109435.

37. Neufeld E, Kuster N. Systematic Derivation of Safety Limits for Time-Varying 5G Radiofrequency Exposure Based on Analytical Models and Thermal Dose. *Health physics* 2018.
38. Le Quement C, Nicolaz CN, Habauzit D, Zhadobov M, Sauleau R, Le Drean Y. Impact of 60-GHz millimeter waves and corresponding heat effect on endoplasmic reticulum stress sensor gene expression. *Bioelectromagnetics* 2014; **35**(6): 444-51.
39. Soubere Mahamoud Y, Aite M, Martin C, et al. Additive Effects of Millimeter Waves and 2-Deoxyglucose Co-Exposure on the Human Keratinocyte Transcriptome. *PloS one* 2016; **11**(8): e0160810.
40. Le Quement C, Nicolas Nicolaz C, Zhadobov M, et al. Whole-genome expression analysis in primary human keratinocyte cell cultures exposed to 60 GHz radiation. *Bioelectromagnetics* 2012; **33**(2): 147-58.
41. Millenbaugh NJ, Roth C, Sypniewska R, et al. Gene expression changes in the skin of rats induced by prolonged 35 GHz millimeter-wave exposure. *Radiation research* 2008; **169**(3): 288-300.
42. Zhadobov M, Alekseev SI, Le Drean Y, Sauleau R, Fesenko EE. Millimeter waves as a source of selective heating of skin. *Bioelectromagnetics* 2015; **36**(6): 464-75.
43. Karinen A, Heinavaara S, Nylund R, Leszczynski D. Mobile phone radiation might alter protein expression in human skin. *BMC genomics* 2008; **9**: 77.
44. Le Pogam P, Le Page Y, Habauzit D, et al. Untargeted metabolomics unveil alterations of biomembranes permeability in human HaCaT keratinocytes upon 60 GHz millimeter-wave exposure. *Scientific reports* 2019; **9**(1): 9343.
45. Szabo I, Rojavin MA, Rogers TJ, Ziskin MC. Reactions of keratinocytes to in vitro millimeter wave exposure. *Bioelectromagnetics* 2001; **22**(5): 358-64.
46. Li X, Liu C, Liang W, et al. Millimeter wave promotes the synthesis of extracellular matrix and the proliferation of chondrocyte by regulating the voltage-gated K⁺ channel. *Journal of bone and mineral metabolism* 2014; **32**(4): 367-77.
47. Li X, Du M, Liu X, et al. Millimeter wave treatment promotes chondrocyte proliferation by upregulating the expression of cyclin-dependent kinase 2 and cyclin A. *International journal of molecular medicine* 2010; **26**(1): 77-84.
48. Cosentino K, Beneduci A, Ramundo-Orlando A, Chidichimo G. The influence of millimeter waves on the physical properties of large and giant unilamellar vesicles. *Journal of biological physics* 2013; **39**(3): 395-410.
49. Di Donato L, Cataldo M, Stano P, Massa R, Ramundo-Orlando A. Permeability changes of cationic liposomes loaded with carbonic anhydrase induced by millimeter waves radiation. *Radiation research* 2012; **178**(5): 437-46.
50. Gordon ZV, Lobanova EA, Kitsovskaia IA, Tolgskaia MS. [Study of the biological effect of electromagnetic waves of millimeter range]. *Biulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny* 1969; **68**(7): 37-9.
51. Alekseev SI, Ziskin MC, Kochetkova NV, Bolshakov MA. Millimeter waves thermally alter the firing rate of the Lymnaea pacemaker neuron. *Bioelectromagnetics* 1997; **18**(2): 89-98.
52. Pakhomov AG, Prol HK, Mathur SP, Akyel Y, Campbell CB. Search for frequency-specific effects of millimeter-wave radiation on isolated nerve function. *Bioelectromagnetics* 1997; **18**(4): 324-34.
53. Khramov RN, Sosunov EA, Koltun SV, Ilyasova EN, Lednev VV. Millimeter-wave effects on electric activity of crayfish stretch receptors. *Bioelectromagnetics* 1991; **12**(4): 203-14.
54. Alekseev SI, Gordiienko OV, Radzievsky AA, Ziskin MC. Millimeter wave effects on electrical responses of the sural nerve in vivo. *Bioelectromagnetics* 2010; **31**(3): 180-90.

55. Pikov V, Arakaki X, Harrington M, Fraser SE, Siegel PH. Modulation of neuronal activity and plasma membrane properties with low-power millimeter waves in organotypic cortical slices. *Journal of neural engineering* 2010; **7**(4): 045003.
56. Shapiro MG, Priest MF, Siegel PH, Bezanilla F. Thermal mechanisms of millimeter wave stimulation of excitable cells. *Biophysical journal* 2013; **104**(12): 2622-8.
57. Sypniewska RK, Millenbaugh NJ, Kiel JL, et al. Protein changes in macrophages induced by plasma from rats exposed to 35 GHz millimeter waves. *Bioelectromagnetics* 2010; **31**(8): 656-63.
58. Franchini V, Regalbuto E, De Amicis A, et al. Genotoxic Effects in Human Fibroblasts Exposed to Microwave Radiation. *Health physics* 2018; **115**(1): 126-39.
59. Muscat JE, Malkin MG, Thompson S, et al. Handheld cellular telephone use and risk of brain cancer. *JAMA* 2000; **284**(23): 3001-7.
60. Inskip PD, Tarone RE, Hatch EE, et al. Cellular-telephone use and brain tumors. *N Engl J Med* 2001; **344**(2): 79-86.
61. Yoon S, Choi JW, Lee E, An H, Choi HD, Kim N. Mobile phone use and risk of glioma: a case-control study in Korea for 2002-2007. *Environmental health and toxicology* 2015; **30**: e2015015.
62. Bortkiewicz A, Gadzicka E, Szymczak W. Mobile phone use and risk for intracranial tumors and salivary gland tumors - A meta-analysis. *International journal of occupational medicine and environmental health* 2017; **30**(1): 27-43.
63. Prasad M, Kathuria P, Nair P, Kumar A, Prasad K. Mobile phone use and risk of brain tumours: a systematic review of association between study quality, source of funding, and research outcomes. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2017; **38**(5): 797-810.
64. Yang M, Guo W, Yang C, et al. Mobile phone use and glioma risk: A systematic review and meta-analysis. *PloS one* 2017; **12**(5): e0175136.
65. 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. *Occupational and environmental medicine* 2011; **68**(9): 631-40.
66. Momoli F, Siemiatycki J, McBride ML, et al. Probabilistic multiple-bias modelling applied to the Canadian data from the INTERPHONE study of mobile phone use and risk of glioma, meningioma, acoustic neuroma, and parotid gland tumors. *American journal of epidemiology* 2017.
67. 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. *Journal of environmental and public health* 2018; **2018**: 7910754.
68. Dobes M, Shadbolt B, Khurana VG, et al. A multicenter study of primary brain tumor incidence in Australia (2000-2008). *Neuro-oncology* 2011; **13**(7): 783-90.
69. 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**(5): 334-9.
70. Kundi M. Comments on de Vocht et al. "Time trends (1998-2007) in brain cancer incidence rates in relation to mobile phone use in England". *Bioelectromagnetics* 2011; **32**(8): 673-4; author reply 5-6.
71. de Vocht F. Corrigendum to "Inferring the 1985-2014 impact of mobile phone use on selected brain cancer subtypes using Bayesian structural time series and synthetic controls" [Environ. Int. (2016), 97, 100-107]. *Environment international* 2017; **101**: 201-2.
72. Zada G, Bond AE, Wang YP, Giannotta SL, Deapen D. Incidence trends in the anatomic location of primary malignant brain tumors in the United States: 1992-2006. *World neurosurgery* 2012; **77**(3-4): 518-24.

73. Ho VK, Reijneveld JC, Enting RH, et al. Changing incidence and improved survival of gliomas. *European journal of cancer* 2014; **50**(13): 2309-18.
74. Kleijwegt M, Ho V, Visser O, Godefroy W, van der Mey A. Real Incidence of Vestibular Schwannoma? Estimations From a National Registry. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 2016; **37**(9): 1411-7.
75. Lehrer S, Green S, Stock RG. Association between number of cell phone contracts and brain tumor incidence in nineteen U.S. States. *Journal of neuro-oncology* 2011; **101**(3): 505-7.
76. Falcioni L, Bua L, Tibaldi E, et al. Report of final results regarding brain and heart tumors in Sprague-Dawley rats exposed from prenatal life until natural death to mobile phone radiofrequency field representative of a 1.8GHz GSM base station environmental emission. *Environmental research* 2018; **165**: 496-503.
77. Tomatis L. Primary prevention protects public health. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002; **982**: 190-7.