

Utilisation des téléphones portables et risques de tumeurs cérébrales : études de corrélation statistique.

**Equipe du Dr Lennart Hardell,
Département d'Oncologie,
Centre Hospitalier Universitaire
SE-701 85 Örebro
Suède**

But :

Le but de cette nouvelle étude est de comprendre si l'utilisation des téléphones mobiles et sans fil est liée à l'augmentation du risque de tumeur cérébrale chez des hommes et des femmes âgés de 18 à 75 ans au moment du diagnostic. Tous habitent en Suède, et ont été diagnostiqués comme atteints d'un cancer du cerveau entre 2007 et 2009. L'attention est portée tout particulièrement sur l'exposition à long terme (plus de 10 ans) ainsi que sur le risque dans les différents groupes d'âges et séparément entre les hommes et les femmes.

Antériorités :

L'utilisation des technologies sans fil pour la communication a très rapidement crû dans tous les domaines de la vie courante (vie professionnelle, loisirs) durant la dernière décennie. Cette situation est tout particulièrement avérée dans le cas des téléphones mobiles et téléphones fixes sans fil (DECT). Son développement a été mû par d'importants progrès technologiques et les risques potentiels pour la santé n'ont pas été bien étudiés, en particulier le risque de développement de tumeurs cérébrales.

Les normes actuelles, fixant à 2W/kg (DAS) l'exposition aux rayonnements micro-ondes des téléphones portables, sont basées sur l'effet thermique (échauffement des tissus biologiques) des radiofréquences comprises entre 400 et 2100 MHz. Un nombre important d'études montre, cependant, des effets non thermiques des radiations, par exemple sur la barrière hémato-encéphalique (Salford et al 2003, Töre et al 2001, Nittby et al 2008), des changements de configuration de protéines et de la protéine de choc thermique (de Pommerai et al 2000, French et al 2000, Kwee et al 2001, Leszczynki et al 2002), et la production de micronucléi dans les lymphocytes (Garaj-Vrhovac et al 1992, Zotti-Marteli et al 2000, Tice et al 2002). L'étude expérimentale REFLEX montre des effets biologiques causés par les radiations de radiofréquences à partir de 0,3W/kg, ce qui est inférieur à la norme actuelle de 2W/kg (REFLEX 2004). Un résumé des différents effets biologiques non thermiques peut-être trouvé dans différentes publications (Belyaev 2005, Sage, Carpenter 2007, Hardell Sage 2008). Il a récemment été rapporté une augmentation du métabolisme du glucose dans certaines parties du cerveau (lobe frontal et pariétal) exposées aux radiofréquences, ce phénomène ne pouvant être expliqué par un effet thermique (Volkow et al. 2001) et a également été discuté dans un éditorial (Lai, Hardell 2011).

Les pays nordiques ont été parmi les premiers à utiliser les téléphones portables. Le téléphone analogique (NMT 450) a été introduit en 1981. Tout d'abord, il a été utilisé dans les voitures avec une antenne externe, mais des téléphones portables sont utilisés depuis 1984. Le système NMT 450 a été abandonné le 31 décembre 2007. Le système NMT 900 a été utilisé de 1986 à 2000. Le système numérique GSM 900/1800 MHz a fait ses débuts en 1991 et reste le type le plus commun des téléphones mobiles présents en Suède depuis la fin des années 1990. La troisième génération, 3G, des téléphones portables opérant dans la bande de fréquences de

1900 à 2100MHz a été introduite en 2003 en Suède. Maintenant, la quatrième génération, 4G, est disponible sur le marché.

Le téléphone fixe sans fil de bureau est utilisé en Suède depuis 1988. Tout d'abord, le système analogique utilisant la bande de fréquences couvrant de 800-900 MHz a été utilisé. Depuis le début des années 1990, le système numérique nommé DECT, fonctionnant sur la fréquence de 1900 MHz, est utilisé. La radiation radiofréquence provenant de téléphones DECT est du même ordre de grandeur que celui du téléphone GSM (Redmayne et al 2010).

Dans deux grandes études de cas statistiques, les plus grandes jamais conduites par une seule unité de recherche, nous avons trouvé un risque statistique élevé et significatif de gliome (tumeur cérébrale maligne) et de neurinome acoustique (une tumeur du nerf auditif) associé à l'utilisation de téléphones mobiles et de téléphones sans fils (DECT) (Hardell et al, 2006a, 2006b). Le risque était plus grand pour une utilisation à long terme, supérieure à 10 années. Pour le neurinome acoustique, un risque accru a également été trouvé pour un temps d'utilisation plus court, ce qui a également été récemment démontré dans une étude japonaise (Sato et al 2011). En ce qui concerne le méningiome, la tumeur bénigne la plus courante, nous n'avons pas trouvé de risque accru. Nous avons également étudié l'utilisation de téléphones sans fil et l'association aux risques de tumeurs différentes telles que le cancer de la glande salivaire, des testicules et de la lymphé (cancers de la lymphé de type non Hodgkin). Nous avons trouvé une association avec le lymphome non Hodgkin de la peau mais pas d'association claire avec les autres types de tumeurs. Nous avons résumé précédemment les résultats de nos précédentes études (Hardell et al 2009).

Nous avons conduit plus d'analyses sur notre étude concernant la période de 1997 à 2003, tout en considérant l'incidence des tumeurs cérébrales (Hardell, Carlberg 2009, Hardell et al 2011). L'incidence annuelle standardisée de l'âge de l'astrocytome a augmenté au cours de la période 2000-2007 chez les personnes âgées de plus de 19 ans. Cela a été constaté en dépit du déficit de rapports adressés au registre du cancer Suédois (Barlow et al, 2009). Nous avons tout particulièrement relevé que le risque le plus élevé d'astrocytomes et neurinomes acoustiques prévalait pour des personnes qui ont commencé à utiliser des téléphones portables et des téléphones sans fil de maison avant l'âge de 20 ans. Dans une étude séparée sur des patients décédés d'un gliome, nous avons trouvé un risque relatif à l'utilisation de téléphones portables (Hardell et al, 2010a). Comme sujet de contrôle, nous nous sommes servis de personnes décédées d'autres maladies. Des personnes de la famille ont été interviewées pour les deux groupes : ainsi l'information sur l'exposition a été obtenue de la même façon pour les personnes mortes de gliomes et les autres.

Plusieurs de ces études ont été utilisées par l'OMS, par l'étude Interphone, et les résultats ont été publiés pour le gliome et le méningiome. L'utilisation d'un téléphone portable pour plus de 1640 heures fournit un risque significativement accru de gliome dont la probabilité est de 1,40 et pour un intervalle de confiance à 95% compris entre 1,03 et 1,89. Si le téléphone portable a été utilisé du même côté de la tête que celui où la tumeur a été localisée, la probabilité passe à 1,96 dans un intervalle de confiance à 95% compris entre 1,22 et 3,16, ce qui correspond à une exposition maximale de la région du cerveau en ce qui concerne l'irradiation du téléphone mobile. De plus, le risque était plus élevé dans le lobe temporal qui est la zone du cerveau la plus proche du téléphone durant les appels. De façon intéressante quand nous avons ré-analysé nos données, en utilisant les mêmes critères que ceux employés dans l'étude Interphone (même groupe d'âge, utilisation du DECT incluse dans le groupe contrôle « non exposé » , les mêmes groupes d'usage cumulatifs et de périodes de latence).

Les résultats ont été similaires à ceux relevés dans la publication de l'étude Interphone (Hardell et al 2010b). Les découvertes de l'étude Interphone ont été commentées par deux de ses auteurs, Cardis et Sadetzki (2011).

Dans nos études précédentes, nous n'avons pas trouvé un mode concret d'accroissement du risque de méningiome. Ces résultats sont similaires à ceux de l'étude Interphone. Nous avons rapporté un accroissement significatif pour le risque de neurinome acoustique. Ces résultats n'ont pas encore été publiés par le groupe Interphone dont les études se sont pourtant terminées en 2004.

Procédure de travail :

Sujets d'étude : l'étude inclut toute la Suède. Les sujets ont été diagnostiqués atteints du cancer du cerveau entre 2007 et 2009 (et entre 2008 et 2009 pour la région de Gothenberg). Ils étaient tous en vie, et les deux types de tumeurs bénignes et malignes ont été inclus avec l'ICD (International Code of Disease) code =193.0 . Des participants âgés de 18 à 75 ans et des deux sexes ont été inclus. L'intégralité des nouveaux sujets qui ont été rapportés au registre du cancer suédois nous a été notifiée. Le médecin traitant de chaque patient a été contacté pour obtenir l'autorisation d'inclure le patient dans l'étude.

Sujets contrôle : Pour chaque sujet d'étude nous avons identifié une personne de même âge et de même sexe sur la base d'informations du registre suédois de la population.

Exposition : chaque personne et son sujet contrôle ont reçu un questionnaire par La Poste. Si le questionnaire n'a pas été rempli en détail, un entretien téléphonique supplémentaire a été conduit par un interviewer qualifié. Les questions étaient basées sur l'utilisation de téléphones mobiles et de téléphones fixes sans fil. L'année de la première utilisation a été évaluée autant que le nombre de minutes d'utilisation quotidienne, l'oreille qui a été la plus exposée, ou si les deux étaient exposées de la même façon, l'utilisation dans une voiture avec une antenne externe, l'utilisation en kit mains-libres, le nombre total de téléphones mobiles utilisés au fil du temps, etc ... D'autres questions ont été également posées, par exemple sur les occupations de la vie courante, l'exposition aux produits chimiques, aux radiations ionisantes, aux rayons X, au tabagisme, etc... Tous les questionnaires ont reçu un unique numéro d'identifiant qui ne distingue pas s'il s'agit d'un sujet ou de son contrôle. Le type de tumeur est obtenu du registre des cancers et des rapports d'histopathologie. Des copies de tomographies (CT) ou d'IRM ont été demandées à chaque sujet afin de définir une localisation anatomique de la tumeur cérébrale.

Analyse statistique : une analyse de régression logistique inconditionnelle sera conduite pour le calcul du risque ; la probabilité et l'intervalle de confiance à 95%. Des ajustements seront conduits par rapport à l'âge, au genre, à l'année de diagnostic et à l'index socioéconomique. L'utilisation de téléphones mobiles et de téléphones sans fil sera comparée à celle d'une utilisation nulle. Des analyses spéciales seront conduites pour l'utilisation cumulative couvrant toute la période, le nombre d'années d'utilisation et l'âge de début d'utilisation de téléphones sans fil. Différents types de tumeurs cérébrales telles que le gliome, le neurinome acoustique et le méningiome seront analysés séparément. D'autres expositions seront également analysées. La taille de l'étude donne une chance à 80% de trouver un risque de probabilité 1,3 pour un intervalle de confiance à 95%.

Genre : Des hommes et des femmes ont été inclus dans l'étude. Le gliome est toutefois plus commun chez les hommes alors que le méningiome est plus commun chez les femmes. Ces

différences seront analysées de façon plus détaillée. La partie allemande de l'étude Interphone a montré un risque toutefois plus élevé chez les femmes que chez les hommes (Schütz et al, 2006). Ceci sera analysé plus avant.

Statut actuel de l'étude :

Cas transmis par le registre du cancer	2571 patients
Cas décédés avant l'entretien	551 patients
Cas exclus pour diagnostic erroné ou défaut d'adresse	213 patients
Trop malades pour participer	67 patients
Refus d'inclusion de la part du médecin traitant	85 patients
Accord d'inclusion de la part du médecin traitant	1655 patients

Questionnaire posté	Sujets	Contrôles
Total	1655	1655
Retours	1459 (88%)	1414 (85%)
Refus de participation	196	241

Tous les questionnaires des sujets et des contrôles qui participaient à l'étude ont été renvoyés. Tous les suppléments d'entretiens téléphoniques ont été conduits. Le questionnaire comprenant 11 pages. La première page inclut le résumé de l'activité professionnelle avec les types de travaux exécutés et les années de chaque étape de la vie professionnelle. Tous les postes occupés ont été codés en référence au code nordique de classification et d'index socioéconomique pour les différents métiers (NYK).

Des expositions différentes ont été évaluées par groupes de 32 questions. Chaque question est subdivisée en d'autres questions afin que plus de 100 questions soient codées pour analyse statistique. Ces questions incluent parmi d'autres l'utilisation de divers objets tels que les ordinateurs, les communications sans fils (WLAN), un travail comprenant une exposition aux CEM, aux radiations ionisantes, aux rayons X, aux solvants, aux herbicides, à d'autres agents, aux questions sur l'hérédité, sur la proximité de vie d'incinérateurs municipaux, de mâts d'émetteurs radio ou de télévision, d'antennes relais téléphoniques, vis-à-vis des habitudes relatives au tabac, etc... Des questions spéciales portent sur l'utilisation de téléphones mobiles ou de téléphones sans fil. Chaque exposition est quantifiée avec un nombre de jours d'utilisation cumulative, d'années d'utilisation, et le type par exemple de produits chimiques employés, etc... En ce qui concerne les téléphones sans fil, le type de téléphone est demandé, ainsi que le nombre total d'années d'utilisation, le nombre total d'heures d'utilisation, et l'oreille exposée le plus pendant les appels, etc...

Les copies de CT et d'IRM pour tous les cas seront demandées de la part des différents départements de radiologie de Suède. Des rapports d'histopathologie sont obtenus pour tous les cas ayant un type incertain de tumeur cérébrale. Ceci est effectué après l'obtention de l'autorisation du patient.

D'après nos études précédentes, cette partie de l'étude comprend environ 20 minutes de codage et 10 minutes d'enregistrement dans une base de données par questionnaire. Cette partie de l'étude représente au total environ 1400 heures de travail ou 9 mois au total.

Un examen minutieux des données pour corriger des erreurs de saisie suit cette partie. Après ceci, une analyse statistique sera effectuée représentant au total 4 mois de travail d'analyse statistique et inclut un travail de qualité sur la base de données.

Un nombre important de publications est prévu :

1. L'association de risque de gliome et l'utilisation de téléphones sans fil ou mobile.
2. Le risque de méningiome et l'utilisation de téléphones sans fil ou mobile.
3. Le risque de neurinome acoustique et l'utilisation de téléphone sans fil ou mobile.
4. Le risque de gliome relatif à la profession exercée et aux autres expositions.
5. Le risque de méningiome lié à la profession exercée et aux autres expositions.
6. Le risque de neurinome acoustique lié à la profession exercée et aux autres expositions.
7. Les aspects spéciaux relatifs à l'utilisation de téléphones sans fil et mobiles et les risques associés au développement de cancers du cerveau.

Signification de l'étude :

Il est extrêmement important de continuer l'étude de risque de tumeur cérébrale liée à l'utilisation de téléphones mobiles et sans fil. C'est une large étude provenant d'un groupe de recherche. Celle-ci va donner des informations sur différents types de tumeurs cérébrales et d'exposition à long terme aux téléphones sans fil et également les risques suivant les différents groupes d'âges. Un nombre important d'autres expositions sera également étudié, incluant l'interaction potentielle entre l'exposition aux radiations des radiofréquences et d'autres facteurs.

Budget pour la partie restante de l'étude :

Secrétaire de recherche : 9 mois, 3490 EUR/ mois = 31410 Euros

Statisticien : 4 mois, 4194 EUR/mois = 16776 Euros

Total = 50 886 Euros (charges sociales incluses)

Use of mobile phones and cordless phones and the risk for brain tumours – a case-control study

Dr Lennart Hardell and co-workers

Department of Oncology

University Hospital

SE-701 85 Örebro

Sweden

Aim:

The aim of this new study is to investigate if use of mobile and cordless phones is associated with an increased risk for brain tumours in men and women aged 18-75 years at the time of diagnosis. They are all living in Sweden and were diagnosed during the time period 2007-2009. Especially long term (>10 years) use is studied as well as the risk in different age groups and separately in men and women.

Background:

Use of the wireless technology for communication has increased rapidly both in different occupations and during leisure time during the recent decade. This is especially the situation for use of both mobile phones and cordless phones (DECT). The development has been driven by technological achievements and potential health risks are not well investigated, especially the risk for brain tumours.

The present guideline of 2 W/kg (SAR) for exposure to microwaves from mobile phones is based on heating (thermal effect) by radiofrequency radiation in the range of 400-2100 MHz. A number of studies show, however, non-thermal effects (not due to heating) from microwave radiation, for example on the blood-brain barrier (Salford et al 2003, Töre et al 2001, Nittby 2008), changes of the protein configuration and heat shock protein (de Pomerai et al 2000, French et al 2000, Kwee et al 2001, Leszczynski et al 2002), and production of micronuclei in lymphocytes (Garaj-Vrhovac et al 1992, Zotti-Martelli et al 2000, Tice et al 2002). The experimental REFLEX-study showed biological effects from radiofrequency radiation of 0.3 W/kg, that is below current guideline of 2 W/kg (REFLEX 2004). A summary of non-thermal biological effects can be found in different publications (Belyaev 2005, Sage, Carpenter 2007, Hardell, Sage 2008). An increased glucose metabolism in parts of the brain (frontal and parietal lobes) exposed to radiofrequency radiation was recently published, and this could not be explained by a heating effect (Volkow et al 2001), as also discussed in an editorial (Lai, Hardell 2011).

The Nordic countries were among the first to start the use of mobile phones. The analogue phone (NMT 450) was introduced in 1981. First it was mostly used in cars with an external antenna but portable analogue phones were used since 1984. The NMT 450 system was closed down December 31, 2007. NMT 900 was used during 1986 to 2000. The digital system, GSM 900/1800 MHz was started in 1991 and is the most common mobile phone type in Sweden since late 1990's. The third generation, 3G, of mobile phones operating in the range of 1900 to 2100 MHz was introduced in 2003 in Sweden. Now the fourth generation, 4G, is available on the market.

Cordless desktop phones have been used in Sweden since 1988. First the analogue system using the frequency range 800-900 MHz was used. Since the beginning of the 1990's the digital system, DECT phone, operating at 1900 MHz frequency is used. Exposure to

radiofrequency radiation from a DECT phone is in the same order of magnitude as from the GSM mobile phone (Redmayne et al 2010).

In two large case-control studies, the largest from a single research unit, we have found a statistically significantly increased risk for glioma (malignant brain tumour) and acoustic neuroma (a tumour of the hearing nerve) for use of mobile phones and cordless phones (Hardell et al 2006a, 2006b). The risk was largest for long term use, more than 10 years. For acoustic neuroma an increased risk was also found for more short time use, recently also shown in a study from Japan (Sato et al 2011). Regarding meningioma, the most common benign brain tumour, we did not find an increased risk. We have also studied use of wireless phones and the risk for other tumours, such of the salivary gland, testicular cancer and lymphoma (non-Hodgkin lymphoma). We found an association with the skin type of non-Hodgkin lymphoma but no clear associations with other tumour types. We have summarized results of all our studies previously (Hardell et al 2009).

We have performed more analyses of our study encompassing the time period 1997-2003, as well as regarding the incidence of brain tumours (Hardell, Carlberg 2009, Hardell et al 2011). The yearly age standardized incidence of astrocytoma increased during 2000-2007 among persons aged more than 19 years. This was seen in spite of the deficient reporting to the Swedish Cancer Registry (Barlow et al 2009). Of interest is that we saw the highest risk for astrocytoma and acoustic neuroma in persons who had used mobile phone or cordless desktop phone before the age of 20 years. In a separate study on patients who had died in glioma we found an increased risk for use of mobile phone (Hardell et al 2010a). As control subjects persons who had died in other diseases were used. Relatives were interviewed in both groups, that is exposure information was obtained in the same way for cases and controls in the study.

A number of studies have been used by WHO, the Interphone studies, and the results have been published for glioma and meningioma. Cumulative use of a mobile phone for 1640 hours or more yielded a statistically significant increased risk for glioma, odds ratio = 1.40, 95% confidence interval = 1.03-1.89. If the mobile phone had been used on the same side of the head as the tumour was located the risk increased further to 1.96, 95% confidence interval 1.22-3.16, that is exposure in the area of the brain with highest exposure to microwaves from the mobile phone. Furthermore, the risk was highest in the temporal lobe, which is the area of the brain closest to the mobile phone during calls. Interestingly when we reanalysed our data using the same criteria as used in the Interphone studies (same age group, use of DECT included among the 'unexposed', same groups of cumulative use and latency period). The results were thereby similar as in the Interphone publication (Hardell et al 2010b). The Interphone findings have been commented further by two of the authors, Cardis and Sadetzki (2011).

In our previous studies we did not find a consistent pattern of increased risk for meningioma. These results are similar as in the Interphone publication. We have reported a statistically significant increased risk for acoustic neuroma. These results have not yet been published from the Interphone group although the studies ended in 2004.

Work procedure:

Cases: The study includes the whole Swedish country. The cases were diagnosed with a brain tumour between 2007 - 2009 (Gothenburg region 2008 - 2009). They were all alive and both benign and malignant brain tumours were included with the ICD (International Code of Diseases) code = 193.0. Both men and women aged 18 – 75 years were included. All new

cases that were reported to the Swedish Cancer Registry were notified to us. The responsible treating physician of the respective patient was contacted for permission to include the patient in the study.

Controls: One person was identified from the Swedish Population Registry and was used as a control subject to each case. They were matched on gender and age.

Exposure: All cases and controls received a questionnaire by post. If the questionnaire was not answered in detail a supplementary telephone interview was made by a trained interviewer. Questions were asked on use of mobile and cordless phones. The year for first use was assessed as well as average number of minutes of use in a day, the ear that had mostly been used (or equally much both ears), use in a car with external antenna, hands free use, number of mobile phones used over the years etc. Also other questions were asked on e.g. lifetime occupations, exposure to chemicals, ionizing radiation, x-rays, smoking habits etc.

All questionnaires received a unique id-number that did not show if it is a case or a control. Type of tumour is obtained from the cancer registry and histopathology reports. Copies of computer tomography (CT) or MRI of the brain are asked for each case in order to assign an anatomical localisation of the brain tumour.

Statistical analysis: Unconditional logistic regression analysis will be performed for calculation of the risk; odds ratio and 95% confidence interval. Adjustment will be made for age, gender, year of diagnosis and socioeconomic index. Use of mobile and/or cordless phone will be compared with no use. Special analysis will be performed for cumulative use over the whole time period, number of years for use and age at first use of a wireless phone. Different types of brain tumours such as glioma, acoustic neuroma and meningioma will be analysed separately. Also other exposures will be analysed. The size of the study gives 80 % probability to find a risk of 1.3 at the 95% significance level.

Gender: Both male and female cases are included in the study. Glioma is somewhat more common in men, whereas meningioma is more common in women. These differences will be analysed in more detail. In the German part of the Interphone studies use of mobile phones yielded a somewhat higher risk for glioma in women than in men (Schüz el al 2006). This will be further analysed.

Current status of the study:

Reported from the Cancer Registry	2571 patients
Deceased before interview	551 patients
Excluded wrong diagnosis, no address	213 patients
Too ill to participate	67 patients
No to include from treating physician	85 patients
Yes to include from treating physician	1655 patients

Posted questionnaire	Cases	Controls
Total	1655	1655
Returned	1459 (88%)	1414 (85%)
Refused to participate	196	241

All questionnaires from cases and controls that participate in the study have been returned. Also all supplementary phone interviews have been performed. The questionnaire consists of

11 pages. The first page includes the working history with type of work and years for the specific job. All occupations shall be coded according to the Nordic code for classification (NYK) and socioeconomic index for the different jobs.

Different exposures are assessed in groups of 32 questions. Each question is subdivided into other questions so that more than 100 will be coded for the statistical analysis. These questions include among other items use of computers, wireless communication (WLAN), work with exposure to electromagnetic fields, ionizing radiation, x-rays, solvents, herbicides, other agents, hereditary questions, living close to municipal incinerators, radio/TV masts, base stations, smoking habits etc. Special questions deal with use of mobile and/or cordless phones. All exposures shall be quantified with number of days for cumulative use, years for use, type of for example chemicals etc. Regarding wireless phones, the type of phone is coded as is total years of use, cumulative hours of use, ear mostly used for calls etc.

Copies of CT and MRI scans for all cases will be asked for from the different radiology departments in Sweden. Histopathology reports are obtained for all cases with unclear type of brain tumour. This is performed after permission from the patient.

Based on our previous studies this part of the study includes at average 20 minutes for coding and 10 minutes for registration in a database of each questionnaire. This part of the study involves in total about 1400 hours of work or 9 months in total.

Scrutinizing the data to correct any obvious typing errors follows this part. After that statistical analysis will be performed, in total 4 months of statistical work including quality work on the data base.

A number of publications are planned:

1. The risk for glioma and use of wireless phones.
2. The risk for meningioma and use of wireless phones.
3. The risk for acoustic neuroma and use of wireless phones.
4. The risk for glioma, occupation and other exposures.
5. The risk for meningioma, occupation and other exposures.
6. The risk for acoustic neuroma, occupation and other exposures.
7. Special aspects on use of mobile and cordless phones and the risk for brain tumours.

Significance of the study:

It is extremely important to further study the risk for brain tumours associated with use of both mobile and cordless phones. This is a large study from one research group. It will give information on different types of brain tumours and long-term use of wireless phones and also the risk in different age groups. A number of other exposures are also studied including the potential interaction between exposure to radiofrequency radiation and other factors.

Budget for the remaining part of the study:

Research secretary 9 months, 3 790 Euro/month = 34 110 Euro

Statistician 4 months, 4194 Euro/month = 16 776 Euro

Total = 50 886 Euro (including social fees)

References

Barlow L, Westergren K, Holmberg L, and Talbäck M: The completeness of the Swedish Cancer Register – a sample survey for year 1998. *Acta Oncologica* 2009;48: 27-33.

Belyaev I. Non-thermal biological effects of microwaves. *Microwave Review* 2005;13-29.

Cardis E and the 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(3):675-694.

Cardis E, Sadetzki S. Indications of possible brain-tumour risk in mobile-phone studies: should we be concerned? *Occup Environ Med.* 2011;68(3):169-71.

de Pomerai D, et al. Non- thermal heat-shock response to microwaves. *Nature* 2000;405: 417-418.

French PW, Penny R, Laurence JA, McKenzie DR. Mobile phones, heat shock proteins and cancer. *Differentiation* 2000;67: 93-7.

Garaj-Vrhovac A, et al. The correlation between the frequency of micronuclei and specific chromosome aberrations in human lymphocytes exposed to microwave radiation in vitro. *Mutation Research* 1992;281:181-6.

Hardell L, Sage C. Biological effects from electromagnetic field exposure and public exposure standards. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2008;62:104-109.

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 Oncol* 2006a; 28(2):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 of malignant brain tumours diagnosed during 1997-2003. *Int Arch Env Health.* 2006b, 79:630-639.

Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. Epidemiological evidence for an association between use of wireless phones and tumor diseases. *Pathophysiology* 2009a;16:113-122.

Hardell L, Carlberg M. Mobile phones, cordless phones and the risk for brain tumours. *Int J Oncol* 2009b;35:5-17.

Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. Mobile phone use and the risk for malignant brain tumors: A case-control study on deceased cases and controls. *Neuroepidemiology* 2010a;35:109-114.

Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. Re-analysis of risk for glioma in relation to mobile telephone use: comparison with the results of the Interphone international case-control study. *Int J Epidemiol.* 2010b Dec 17. [Epub ahead of print]

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 Oncol*. 2011;38(5):1465-1474.

Kwee S, Raskmark P, Velizarov S. Changes in cellular proteins due to environmental non-ionizing radiation. I. Heat shock proteins. *Electro- and Magnetobiology* 2001;20:141-152.

Lai H, Hardell L. Cell phone radiofrequency radiation exposure and brain glucose metabolism *JAMA*. 2011;305(8):828-829.

Leszczynski D, Joenväärä S, Reivinen J, Kuokka R. Non-thermal activation of the hsp27/p38MAPK stress pathway by mobile phone radiation in human endothelial cells: Molecular mechanism for cancer-and blood-brain barrier-related effects. *Differentiation* 2002;70:120-129.

Nittby H. Effects och mobile phone radiation upon mammalian brain. Department of Clinical Sciences, Division of Neurosurgery, Lund University, Academic dissertation Lund 2008.

Redmayne M, Inyang I, Dimitriadis C, Benke G, Abramson MJ. Cordless telephone use: implications for mobile phone research. *J Environ Monit* 2010; 12: 809-812.

REFLEX 2004. (http://www.itis.ehtz.ch/downloads/REFLEX_Final%20Report_171104.pdf).

Sage C, Carpenter D (eds). BioInitiative Report: A Rationale for a Biologically-based Public Exposure Standard for Electromagnetic Fields (ELF and RF). 2007. <http://www.bioinitiative.org/>

Salford LG, Brun AE, Eberhardt JL, Malmgren L, Persson BR. Nerve cell damage in mammalian brain after exposure to microwaves from GSM mobile phones. *Env Health Perspect* 2003;111:881-883.

Sato Y, Akiba S, Kubo O, Yamaguchi N. A case-control study of mobile phone use and acoustic neuroma in Japan. *Bioelectromagnetics*. 2011;32(2):85-93.

Tice RR, Hook GG, Donner M, McRee D, Guy AW. Genotoxicity of radiofrequency signals. I. Investigation of DNA damage and micronuclei induction in cultured human blood cells. *Bioelectromagnetics* 2002;23: 113-116.

Töre F, Duloc PE, Haro E, Veyret B, Aubineau P. Two-hour exposure to 2-W/kg, 900 MHz GSM microwaves induces plasma protein extravasation in rat brain and dura mater. *EBEA Proceedings*, 6-8 September, Helsinki, Finland, pp 43-45, 2001.

Volkow ND, Tomasi D, Wang GJ, et al. Effects of cell phone radiofrequency signal exposure on brain glucose metabolism. *JAMA*. 2011;305(8):808-813

Zotti-Martelli L, Peccatori M, Scarpato R, Migliore L. Induction of micronuclei in human lymphocytes exposed in vitro to microwave radiation. *Mut Res* 2000;472:51-58.