

Епидемиолошке одлике тумора мозга

Ненад Живковић¹, Горан Михаиловић², Марко Марковић¹, Ива Берисавац¹, Милан Спаић¹

¹Неурохируршка служба, Клиничко-болнички центар „Земун“, Београд, Србија;

²Клиника за психијатрију, Клинички центар, Крагујевац, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Тумори мозга чине 1,4% свих врста малигних тумора и 2,4% узрока свих смртних случајева изазваних малигним тумором уопште. Инциденција тумора мозга варира и виша је у развијеним земљама западне Европе и Северне Америке, у Аустралији и на Новом Зеланду. У Србији, према подацима из 2009. године, малигни тумори мозга чине 2,2% свих малигних тумора, а од свих смртних случајева узрокованих туморима, 3,2% је узроковано малигним туморима мозга. Инциденција свих примарних бенигнух и малигнух тумора мозга је 18,71 на 100.000 особа годишње. Најчешћи бенигни тумори су менингиоми, који су чешћи код жена, а најчешћи малигни тумори су глиобластоми, који су чешћи код мушкараца. Због високе смртности, посебно код болесника са дијагнозом глиобластома, постоји стално интересовање за разумевање њихове етиологије, како би се спречио настанак и омогућило ефикасније лечење ове тешке болести. Упркос све већем броју епидемиолошких студија и истраживања могућих фактора ризика у настанку тумора мозга, етиологија и даље остаје нејасна. Једини установљен фактор ризика за настанак глијалних тумора мозга је излагање јонизујућем зрачењу. Излагање електромагнетном зрачењу коришћењем мобилних телефона као могући узрок настанка тумора изазвало је велику пажњу, међутим, у бројним студијама добијени су опречни и непотпуни налази, тако да се коначни резултати тек очекују.

Кључне речи: тумори мозга; епидемиологија; фактори ризика

УВОД

Тумори мозга чине мали проценат свих врста малигнух тумора (1,9%) и узрока смртних случајева изазваних малигним тумором (2,3%) [1, 2]. Већина ових тумора има фаталан исход, а чак и бенигни тумори мозга могу да ометају функције мозга које су суштински значајне за свакодневни живот. Годишње код 18.000 особа у Сједињеним Америчким Државама дијагностикује се малигни тумор мозга, а код 12.000 особа годишње исход је фаталан [3, 4]. Тумори мозга су четрнаести водећи узрок од свих укупних туморских смрти код оба пола и пети водећи узрок смрти од тумора код жена старости 20–39 година на свету [1, 5]. Поред тога, међу особама млађим од 20 година тумори мозга су најчешћи солидни, а по узроку смрти од малигнух болести налазе се на другом месту, после леукемије [6]. Због изузетно високе стопе смртности, посебно болесника са дијагнозом глиобластома, и значајног морбидитета због тумора мозга, интересовање за разумевање њихове етиологије непрестано се повећава.

Постоји више од 80 врста тумора који могу расти интракранијално и довести до оштећења мозга компресијом или инфилтрацијом. Менингиоми, неуроиноми и аденоми хипофизе су најчешће доброћудни, споро расту и делују компресивно [7, 8]. Глијални тумори су најчешћи тумори мозга и чине 77% свих примарних тумора мозга,

а настају од астроцита, олигодендралних и епендималних ћелија [1, 9]. Глиобластоми су најчешћи малигни тумори мозга и чине око 30% свих тумора мозга [10].

ДЕСКРИПТИВНА ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Инциденција

Инциденција тумора мозга варира у развијеним земљама западне Европе и Северне Америке, у Аустралији и на Новом Зеланду [1]. Према последњим статистичким извештајима, стандардизована стопа инциденције свих примарних бенигнух и малигнух тумора мозга је 20,1 на 100.000 особа годишње у САД [3]. У Европи је стандардизована стопа инциденције примарних тумора централног нервног система (ЦНС) од 4,5 до 11,2 на 100.000 мушкараца и од 1,6 до 8,5 на 100.000 жена [1]. У централној Србији, према подацима из Регистра за рак 2009. године, стопе инциденције тумора мозга на 100.000 становника код мушкараца су 11,7, а код жена 9,2 [11]. Развијене земље имају вишу стопу инциденције примарних интракранијалних тумора него земље у развоју. Земље Северне Америке и северозападне Европе и Аустралија имају највише стопе инциденције, док су азијске и афричке земље с најнижим стопама инциденције [1]. Највиша стандардизована стопа инциденције је у Данској, а затим у Норвешкој и Финској [1]. У азијској популацији,

Correspondence to:

Nenad ŽIVKOVIĆ
Neurohirurška služba
KBC „Zemun“
Vukova 9, 11080 Zemun
Srbija
drnzivkovic@yahoo.com

укључујући Јапан, инциденција је нижа и износи 3,3 случаја на 100.000 годишње [1].

Највиша инциденција је код болесника старијих од 65 година: 18,5 на 100.000 особа годишње [1]. Ова инциденција се може поделити према малигнитету: 11,52 на 100.000 особа годишње за бенигне и граничне туморе, а 7,19 на 100.000 особа за малигне туморе. Стандардизоване стопе инциденције малигну тумора мозга међу становницима САД већа је код особа мушког (7,6 на 100.000 особа годишње), него женског пола (5,3 на 100.000 особа годишње) [3]. Код деце узраста до 19 година инциденција примарних немалигну и малигну тумора мозга је 4,28 на 100.000 особа годишње. Такође, стопа је виша код особа мушког (4,49 на 100.000 особа годишње), него женског пола (4,04 на 100.000 особа годишње) [3].

Морталитет

Према подацима Америчког онколошког друштва, 13.700 особа умре од малигну тумора мозга годишње [2]. У централној Србији стопа морталитета од малигну тумора мозга на 100.000 становника за мушкарце је 10,6, а за жене 8,5 [11]. Подаци из програма *SEER (Surveillance Epidemiology and End Results)* показују да је укупна стопа петогодишњег преживљавања оболелих мушкараца 33,9%, а жена 36,3% [12]. Ова стопа се значајно смањује с повећањем старосног доба. Петогодишња стопа преживљавања болесника млађих од 20 година је око 65%. Та стопа се драстично смањује на 28,1% код болесника старих 45–54 године, а само је 4,0% код оболелих особа старијих од 75 година [2]. У Европи је код одраслих с примарним малигну туморима мозга петогодишње преживљавање 17% за мушкарце и 19% за жене (1995–2002) [13], и те стопе се разликују по регионима [14]. Стопа преживљавања у Европи је виша код млађих (63%) него код старијих болесника [15].

Од свих хистолошких врста тумора мозга, глиобластом има најнижу стопу двогодишњег и петого-

дишњег преживљавања за болеснике свих старосних доби. Двогодишње преживљавање је око 30% код болесника млађих од 45 година, а драстично се смањује са старашћу, тако да је за старије од 75 година оно 2% [2]. Петогодишње преживљавање болесника са глиобластомом и већином других хистолошких врста тумора мозга још више се смањује, нарочито код особа старије животне доби [2]. Морталитет од тумора мозга се повећавао од касних шездесетих година двадесетог века. Највеће повећање – скоро двоструко – примећено је код старијих особа, док је код деце запажено повећање стопе од око 35% [2].

Узраст и пол

Према подацима Централног регистра за туморе мозга у САД (*CBTRUS*) [3], тумори мозга се код становника ове земље у просеку клинички испољавају у 53. години, исто као и код становника Европе (у 53. код мушкараца, а у 54. код жена) [1]. Међутим, менингиоми и глиобластомом, као најчешћи типови тумора мозга код одраслих особа (Табела 1), у просеку се јављају у 62. години [3]. Дистрибуција старосног доба код тумора мозга у великој мери варира у зависности од локализације и патохистолошког типа тумора. На пример, највећа инциденција глиобластома и астроцитома је од 65. до 74. године, а затим се смањује, док се инциденција менингиома непрестано повећава са порастом старосне доби. Тумори мозга уопште се сматрају болешћу старијег доба, што се може објаснити као последица излагања факторима ризика за малигну трансформацију ћелија услед генских алтерација које се јављају пре клиничке слике и слабљења имунског система.

Уопштено гледајући, примарни тумори мозга чешће се јављају код мушкараца него код жена [5, 9]. Неуроепителни тумори чешћи су код мушкараца, док су менингиоми чешћи код жена [5]. Инциденција глиома је за 40% виша код мушкараца него код жена, док је инциденција менингиома за 80% виша код жена. Биоло-

Табела 1. Најчешћи хистолошки типови тумора мозга и централног нервног система према старосном добу у периоду 1998–2002. године
Table 1. Most common brain and central nervous system tumor histologic types by age group in the period 1998–2002

Старост (године)* Age (years) *	Најчешћи хистолошки тип тумора Most common histologic type	Други најчешћи хистолошки тип тумора Second most common histologic type
0–4	Медулобластом или ПНЕТ Medulloblastoma or PNET	Пилоцитични астроцитом Pilocytic astrocytoma
5–19	Пилоцитични астроцитом Pilocytic astrocytoma	Медулобластом или ПНЕТ Medulloblastoma or PNET
20–34	Менингиом Meningioma	Питуитарни тумор Pituitary tumor
35–44	Менингиом Meningioma	Глиобластом и тумор нервног омотача Glioblastoma and nerve sheath tumor
≥45	Менингиом Meningioma	Глиобластом Glioblastoma

* године приликом постављања дијагнозе
ПНЕТ – примарни неуроектодермални тумор

* age at diagnosis
PNET – primary neuroectodermal tumor

шки и социјални фактори морају се узети у обзир због утицаја на ове често уочаване разлике између полова.

Етничка припадност

Пријављена стопа примарних тумора мозга виша је у земљама са боље развијеном и приступачнијом медицинском негом [16]. Културне, етничке и географске разлике у факторима ризика могу такође да утичу на разлике у инциденцији тумора мозга. Инциденција малигних тумора мозга у Јапану је за половину мања него у Северној Европи. У САД глиоми се јављају у већој мери код припадника беле расе него код Афроамериканца, док је инциденција менингиома скоро једнака.

Постоје извесни докази етничких варијација у молекуларним подтипима тумора мозга. Једна студија је установила да је код припадника беле расе три пута чешћа инциденција астроцитних глијалних тумора мозга с мутацијама на гену *p53*, а друга студија је открила више делеција и мутација на гену *p16^{ink4a}* код особа оболелих од глиома у Јапану него код људи беле расе [17].

АНАЛИТИЧКА ЕПИДЕМИОЛОГИЈА ФАКТОРА РИЗИКА

Генетска предиспозиција

Проучавање генетике игра све већу улогу у објашњавању патогенезе примарних тумора мозга. Сматра се да се тумори мозга развијају кроз акумулацију генских алтерација које дозвољавају ћелијама да расту ван контроле нормалних механизма регулације и избегну деградацију од стране имунског система. Наслеђене или стечене алтерације у важним генима који контролишу ћелијски циклус, као што је ген *p53*, сматрају се канцерогенима. Како наводе бројне студије [17], опште је прихваћено да одређени гени могу да допринесу појави примарног тумора мозга. Двема недавно објављеним студијама о повезаности глиома и промена на генима потврђено је пет хромозомских регија у којима постоји ризик за настанак глиома: *5p15.33 (TERT)*, *9p21.3 (CDKN2B)*, *8q24*, *11q23 (PHLDB1)* и *20q13.3 (RTEL1)* [18, 19].

Појава тумора мозга код особа с наследним синдромима, као што су туберозна склероза, неурофиброматоза и синдроми који укључују аденоматозне полипе, указује на генетску предиспозицију за појаву тумора мозга. Мутације на гену *p53* су чешће код особа са глиомима, мултифокалним глиомима или породичном анамнезом тумора мозга [17]. У току су испитивања учесталости алтерација у осталим важним генима који регулишу ћелијски циклус, као што су ген *p16*, *RB* и *MDM2*. Студије полиморфизма у цитохрому *p450 (CYP2D6)* и глутатион-трансферазе (*GSTT1*) почеле су да откривају повећани ризик од појаве глиома и још неколико врста тумора [19].

Изложеност канцерогеним агенсима

Људи могу бити изложени широком спектру потенцијално канцерогених хемијских, физичких или биолошких агенса на радном месту. У неколико индустријских грана није утврђена значајна повезаност изложености могућим канцерогеним једињењима и тумора мозга. Постоји повећан ризик од настанка тумора мозга код радника у петрохемијској индустрији, рафинерији нафте и поливинил-хлорида [20]. Изложеност родитеља пестицидима на раду може повећати ризик од оболевања од тумора код деце, изменити ДНК оца пре зачећа, а пренатална изложеност мајке може директно утицати на развој фетуса [21]. Ризик од оболевања од тумора мозга у детињству може бити повезан с радом родитеља у индустрији уља и хемијске прераде, папира и целулозе, растварача, боја, штампања и графике, металургије, ваздухопловне индустрије, пољопривреде, хортикултуре и пестицида, међутим, та веза није статистички доказана [20]. Употреба пестицида у пољопривреди носи већи ризик код особа које их користе него код радника који учествују у производњи ових једињења [22].

Јонизујуће и електромагнетно зрачење

Терапеутско јонизујуће зрачење је једини установљени фактор ризика за појаву тумора мозга. Релативно мале дозе зрачења (1,5 Gy) коришћене за зрачну терапију коже главоине и кожних хемангиома код одојчади и мале деце повезане су с повећаним ризиком за настанак тумора нервних омотача, менингиома и глиома [23, 24]. Повећан ризик од настанка глијалних тумора код одраслих повезан је са зрачном терапијом акутне лимфобластне леукемије у доба детињства. Иако је потребно још много истраживања у овој области, несумњиво је да особе које су биле изложене гама-радијацији имају повећан ризик од настанка тумора мозга.

Истраживања указују на повећан ризик од настанка тумора мозга и леукемије код деце која су изложена електромагнетном зрачењу [17]. Слична истраживања код радника који су на радним местима изложени овој врсти зрачења показују повећану инциденцију и морталитет услед појаве тумора мозга [17].

Мобилни телефони

Највећа анамнестичка студија употребе мобилних телефона и тумора мозга је студија *INTERPHONE* [25]. Њу је спровела Међународна агенција за истраживања тумора, а укључила је пацијенте из 16 градова и 13 земаља. Није установљен повећан ризик за настанак глиома и менингиома код употребе мобилних телефона, али је показано да редовно коришћење мобилног телефона током десет година доводи до четвороструко већег ризика од појаве акустичног невринома [25].

Табела 2. Могући фактори ризика за настанак примарних тумора мозга и одабране епидемиолошке студије
Table 2. Potential risk factors of primary brain tumors and selected epidemiologic studies

Аутори [референца] Authors [reference number]	Могући фактори ризика Potential risk factors	Исход одабраних епидемиолошких студија Outcome of selected epidemiologic studies
<i>Wrensch et al.</i> [17]	Алкохол Alcohol	Без значајне повезаности. No association found.
<i>Wrensch et al.</i> [17]; <i>Bondy et al.</i> [36]; <i>Brenner et al.</i> [37]	Алергије Allergies	Инверзна повезаност алергијских болести и глиома. An inverse association between allergies and gliomas.
<i>INTERPHONE study</i> [25]	Мобилни телефони Mobile telephones	Редовна употреба мобилног телефона дуже од десет година четвороструко повећава ризик од настанка акустичног неуриннома. Regular use of mobile phones for more than 10 years increases the risk of acoustic neuromas four times.
<i>Caggana et al.</i> [19]	Конститутивни полиморфизам Constitutive polymorphism	Студије полиморфизма у цитохрому <i>p450</i> и глутатион-трансферазе почеле су да откривају повећани ризик од појаве глиома и још неколико врста тумора. Studies of polymorphisms in the cytochrome P450 and glutathione transferase have begun to reveal an increased risk of glioma and several other types of tumors.
<i>Blot et al.</i> [26]; <i>Lubin et al.</i> [27]	Дијете и витамини Diet and vitamins	Опречни резултати различитих истраживања око питања повезаности <i>N</i> -нитрозних једињења, антиоксиданата и витамина и ризика од појаве тумора мозга. Mixed support for association of <i>N</i> -nitroso compounds, antioxidants and vitamins and risk of brain tumors.
<i>Preston-Martin & Mack</i> [24]	Лекови Drugs	Неколицина истраживања са статистички значајним резултатима о повезаности диуретика, аналгетика, антихистаминика и појавом тумора мозга. Several studies with statistically significant results on the association of diuretics, analgesics, antihistamines and the incidence of brain tumors.
<i>Schlehofer et al.</i> [29]	Епилепсија Epilepsy	Повезаност је тешко одредити јер су често епилептички симптоми управо последица тумора мозга. The association is difficult to determine because epileptic symptoms are often just the result of brain tumors.
<i>Wrensch et al.</i> [17]	Херидитарни синдроми Hereditary syndromes	Постоје убедљиви докази да оштећења одређених гена доводе до повећаног ризика од развоја тумора мозга. Convincing evidence that certain inherited genes may strongly influence the risk of primary brain tumor development
<i>Gavin & Yagev</i> [32]; <i>Inskip et al.</i> [33]	Инфективни агенси или имуносупресија Infectious agents or immunosuppression	Неки вируси изазивају туморе успешно код експерименталних животиња, али осим неких студија о ХИВ и лимфомима, има оних које наводе могућу улогу вируса у настанку тумора мозга. Some viruses cause brain tumors in experimental animals, but except some studies of HIV-related brain lymphomas, few epidemiologic studies have evaluated a potential role of viruses in human brain tumorigenesis.
<i>Wrensch et al.</i> [17]; <i>Preston-Martin & Mack</i> [24]	Јонизујуће зрачење Ionizing radiation	Дијагностичка радијација може да створи повећани ризик за настанак неких типова тумора мозга. Diagnostic radiation may create elevated risk of some tumor types.
<i>Bondy et al.</i> [38]	Лимфоцитни мутаген сензитивности (гама-зрачење) Lymphocyte mutagen sensitivity (gamma radiation)	Значајна повезаност с ризиком од настанка глиома. Significantly associated with the risk of gliomas.
<i>Thomas & Waxweiler</i> [21]	Изложеност индустријским хемикалијама Industry and occupation	Тешко је успоставити везу између изложености одређеним индустријским хемикалијама и појаве тумора мозга, а отежавајући фактори могу бити изложеност вишеструким хемикалијама и њихове интеракције. It is difficult to establish an association between the exposure to specific industrial chemicals and human brain tumorigenesis. Exposure to multiple chemicals and chemical interactions are two of the complicating factors.
<i>Ma X et al.</i> [22]	Личне и стамбене хемијске изложености Personal and residential chemical exposures	Неке студије указују на повезаност изложености пестицидима и ризика од развоја тумора мозга у детињству. Some studies have shown a link between the pesticide exposure and the risk of childhood brain cancers.
<i>Wrensch et al.</i> [17]	Електромагнетно поље Electromagnetic field	Није успостављена веза између електромагнетног поља и ризика настанка тумора мозга. No causal connection between the electromagnetic field and the risk of brain tumor has been established.
<i>Teppo et al.</i> [39]	Претходни тумори Prior tumors	Повећан ризик код болесника са ситноћелијским и аденокарциномом плућа, али је интерпретација компликована због могуће конфузије примарних и метастатских тумора мозга. Increased risk among patients with the small cell lung carcinoma and adenocarcinoma, but interpretation is complicated due to possibility of confusing metastatic and primary brain tumors.
<i>Boffeta et al.</i> [28]	Изложеност диму цигарета Tobacco smoke exposures	Без значајне повезаности појаве тумора мозга код деце и пушења цигарета код родитеља. No major contribution of maternal tobacco smoking to risk of childhood brain tumors, as well as association with paternal smoking.
<i>Raaschou-Nielsen et al.</i> [40]	Зарађење ваздуха у саобраћају Traffic-related air pollution	Без значајне повезаности тумора мозга код деце и изложености саобраћајним издувним гасовима. No association between the childhood brain tumors and the exposure to traffic-related emissions.

Исхрана

Тумори мозга код деце могу бити последица пренаталног или постнаталног излагања *N*-нитрозним једињењима. Већа конзумација прерађене и зачињене хране и слабије једење воћа и поврћа богатих витаминима повећавају ризик од појаве тумора мозга [26]. Витаминска суплементација током трудноће може бити заштита од примарног неуроектодермалног тумора, астроглијалних тумора и других тумора мозга [27].

Цигарете и алкохол

Епидемиолошке студије се често баве испитивањем употребе дувана и алкохола као потенцијалних канцерогених агенса. Иако је дим цигарете велики извор канцерогених материја, укључујући полицикличне угљоводонике и *N*-нитрозна једињења, студије које су истраживале пушење и туморе мозга у детињству и одраслом добу нису показале значајну повезаност [28]. Мало студија је показало повећан ризик од настанка тумора мозга код деце пренатално изложене алкохолу [17]. С друге стране, резултати студија које су истраживале настанак тумора мозга код одраслих показали су да се ризик од настанка глијалних тумора смањује с пијењем вина [17]. Потребно је много више истраживања односа настанка тумора мозга и животних навика.

Повреде и епилепсија

Претпоставља се да је тежа повреда главе узрок неких врста тумора мозга, нарочито менингиома и акустичног неурома. Повећан ризик од тумора мозга је повезан с историјом епилептичних напада [29]. Међутим, тешко је одредити да ли су ови напади последица раног развоја тумора или је тумор узрокован дугогодишњим епилептичним нападима, односно применом антиепилептичке терапије.

Лекови

Мало се зна о ефектима већине лекова на ризик од настанка тумора мозга. Неколико епидемиолошких студија је показало да пренатална примена лекова као што су опиоиди, антихистаминици и антихипертензивни повећава ризик од настанка тумора мозга у детињству [30], док коришћење гвожђа и витамина има заштитну улогу [27, 30, 31]. Такође, диуретици и антихистаминици могу повећати ризик за настанак менингиома [24]. Примена нестероидних антиинфламаторних лекова носи повећан ризик за настанак тумора мозга, али истовремено пружа заштиту од других тумора у организму [29]. О утицају осталих тумора мозга нема података.

Инфективни агенси

Неколико типова вируса, укључујући и ретровирусе, полиовирусе и аденовирусе, узрок су настанка тумора мозга код експерименталних животиња. Могућа улога вируса и других заразних агенса у изазивању тумора мозга није на одговарајући начин истражена [32, 33]. Студије ефекта СВ40-контаминиране вакцине против дечје парализе на учесталост тумора дале су неуверљиве резултате. *Toxoplasma gondii* је паразитски агенс који се испитује у вези с туморима мозга, јер може да проузрокује глиоме код експерименталних животиња [34]. Иако је једна студија убедљиво повезивала астроцитоме с присуством антитела против *T. gondii*, новије истраживање показало је повезаност овог паразита с менингиомама, али не и са глиомама (Табела 2) [35].

Депресија

Депресија може постојати пре дијагнозе тумора мозга [41, 42]. Бенсон (*Benson*) и Гешкинд (*Geschwind*) [43] су код 1–4% психијатријских болесника установили тумор мозга на обдукцији. Јужноафричка студија је показала да 27 од 200 болесника (13,5%) који се лече у психијатријским установама има тумор мозга [44]. Објављени су бројни извештаји о особама са психијатријским обољењима који имају тумор мозга, али мало доприноси разумевању учесталости тумора мозга код депресивних болесника [45–49]. Недавно је објављен рад о биолошкој повезаности депресије и тумора мозга у којем је утврђено да се супстанце које су повезане са депресијом повећано производе код тумора мозга [49]. Велика студија у Данској која се бавила повезаношћу депресије и тумора мозга наглашава да се повећан ризик за настанак ових тумора може приписати факторима ризичног понашања, као што су повећано пушење и пијење алкохолних пића, код особа с афективним поремећајима [50].

ЗАКЉУЧАК

Упркос све већем броју епидемиолошких студија и истраживања могућих фактора ризика у настанку тумора мозга, њихова етиологија и даље остаје нејасна. Јонизујуће зрачење је једини установљени фактор ризика за појаву тумора мозга, мада све већи број студија указује и на генетску етиологију. Недавни резултати истраживања повезаности глијалних тумора и промена у геному дају обећавајуће резултате. Студије о потенцијалној повезаности коришћења мобилних телефона и ризика за настанак тумора мозга омогућиће нам да донесемо јасне закључке о томе колико заиста има ризика у излагању електромагнетном зрачењу приликом коришћења мобилних телефона. Коначан одговор на питање етиологије тумора мозга тек треба да буде дат.

ЛИТЕРАТУРА

- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr> [accessed on 15 January 2012].
- American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2012. Atlanta: American Cancer Society; 2012.
- CBTRUS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004-2008 (March 23, 2012 Revision). Hinsdale, IL: Central Brain Tumor Registry of the United States; 2012.
- Davis FG, McCarthy BJ. Epidemiology of brain tumors. *Curr Opin Neurol.* 2000; 13:635-40.
- El-Zein R, Bondy M, Wrensch M. Epidemiology of brain tumors. In: Ali-Osman F, ed. *Contemporary Cancer Research: Brain Tumors*. Totowa, NJ: Humana Press; 2002. p.3-18.
- Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari R, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55:10-30.
- Roser F, Honegger J, Schuhmann MU, Tatagiba MS. Meningiomas, nerve sheath tumors, and pituitary tumors: diagnosis and treatment review article. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012; 26(4):855-79.
- Pouratian N, Asthagiri AR, Schiff D, Sheehan JP. Extraaxial brain tumors. *Blue Books of Neurology.* 2010; 36:243-66.
- Jung TY, Jung S, Moon JH, Kim IY, Moon KS, Jang WY. Early prognostic factors related to progression and malignant transformation of low-grade gliomas. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011; 113(9):752-7.
- Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, Reni M, Gatta G, Vecht C. Glioblastoma in adults. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008; 67(2):139-52.
- Cancer Registry of Central Serbia. Statistical report: Cancer Incidence and Mortality in central Serbia: Report No. 11. Belgrade: Institute for Public Health "Dr Milan Jovanović Batut"; 2009.
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations). Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2012. Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/.
- Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Bielska-Lasota M, Coebergh JW, et al. EURO-CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer.* 2009; 45:931-91.
- Sant M, Minicozzi P, Lagorio S, Børge Johannesen T, Marcos-Gragera R, Francisci S. Survival of European patients with central nervous system tumours. *Int J Cancer.* 2012; 131(1):173-85.
- Gatta G, Zigon G, Capocaccia R, Coebergh JW, Desandes E, Kaatsch P, et al. Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995-2002. *Eur J Cancer.* 2009; 45:992-1005.
- Inskip PD, Linet MS, Heineman EF. Etiology of brain tumors in adults. *Epidemiol Rev.* 1995; 17:382-414.
- Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neurooncology.* 2002; 4:278-99.
- Shete S, Hosking FJ, Robertson LB, Dobbins SE, Sanson M, Malmer B, et al. Genome-wide association study identifies five susceptibility loci for glioma. *Nat Genet.* 2009; 41(8):899-904.
- Caggana M, Kilgallen J, Conroy JM, Wiencke JK, Kelsey KT, Miike R, et al. Associations between ERCC2 polymorphisms and gliomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001; 10:355-60.
- Rajaraman P, Melin BS, Wang Z, McKean-Cowdin R, Michaud DS, Wang SS, et al. Genome-wide association study of glioma and meta-analysis. *Hum Genet.* 2012; 131(12):1877-88.
- Thomas TL, Waxweiler RJ. Brain tumors and occupational risk factors. *Scand J Work Environ Health.* 1986; 12:1-15.
- Ma X, Buffler PA, Gunier RB, Dahl G, Smith MT, Reinier K, et al. Critical windows of exposure to household pesticides and risk of childhood leukemia. *Environ Health Perspec.* 2002; 110:955-60.
- Ohgaki H. Epidemiology of brain tumors. *Methods Mol Biol.* 2009; 472:323-42.
- Preston-Martin S, Mack W. Neoplasms of the nervous system. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, editors. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1996. p.1231-81.
- 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):675-94.
- Blot WJ, Henderson BE, Boice JD Jr. Childhood cancer in relation to cured meat intake: review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer.* 1999; 34:111-8.
- Lubin J, Farbstein H, Chetrit A, Farbstein M, Freedman L, Alfandary E, et al. The role of nutritional habits during gestation and child life in pediatric brain tumor etiology. *Int J Cancer.* 2000; 86:139-43.
- Boffetta P, Tredaniel J, Greco A. Risk of childhood cancer and adult lung cancer after childhood exposure to passive smoke: a meta-analysis. *Environ Health Perspect.* 2000; 108:73-82.
- Schlehofer B, Blettner M, Preston-Martin S, Niehoff D, Wahrendorf J, Arslan A, et al. Role of medical history in brain tumour development: results from the International Adult Brain Tumour Study. *Int J Cancer.* 1999; 82:155-60.
- Schuz J, Wehkopf T, Kaatsch P. Medication use during pregnancy and the risk of childhood cancer in the offspring. *Eur J Pediatr.* 2007; 166(5):433-41.
- Olshan AF, Smith JC, Bondy ML, Neglia JP, Pollock BH. Maternal vitamin use and reduced risk of neuroblastoma. *Epidemiology.* 2002; 13(5):575-80.
- Gavin P, Yogev R. Central nervous system abnormalities in pediatric human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Neurosurg.* 1999; 31:115-23.
- Inskip PD, Linet MS, Heineman EF. Etiology of brain tumors in adults. *Epidemiol Rev.* 1995; 17:382-414.
- Berleur MP, Cordier S. The role of chemical, physical, or viral exposures and health factors in neurocarcinogenesis: implications for epidemiologic studies of brain tumors. *Cancer Causes Control.* 1995; 6:240-56.
- Ryan P, Hurley SF, Johnson AM, Salzberg M, Lee MW, North JB, et al. Tumours of the brain and presence of antibodies to *Toxoplasma gondii*. *Int J Epidemiol.* 1993; 22(3):412-9.
- Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Il'yasova D, et al. Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer.* 2008; 113(7 Suppl):1953-68.
- Brenner AV, Linet MS, Fine HA, Shapiro WR, Selker RG, Black PM, et al. History of allergies and autoimmune diseases and risk of brain tumors in adults. *Int J Cancer.* 2002; 99:252-9.
- Bondy ML, Wang LE, El-Zein R, de Andrade M, Selvan MS, Bruner JM, et al. Gamma radiation sensitivity and risk of glioma. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93:1553-7.
- Teppo L, Salminen E, Pukkala E. Risk of a new primary cancer among patients with lung cancer of different histological types. *Eur J Cancer.* 2001; 37:613-9.
- Raaschou-Nielsen O, Hertel O, Thomsen BL, Olsen JH. Air pollution from traffic at the residence of children with cancer. *Am J Epidemiol.* 2001; 153:433-43.
- Zivkovic N, Sikanic N, Mihailovic G, Berisavac I, Spaic M, Markovic M. Depression in family of HIV positive patients. *Materia Medica.* 2011; 27:297-302.
- Zivkovic N, Sikanic N, Mihailovic G, Berisavac I. Depression and brain tumors. *Medicinski časopis.* 2012; 46(4):214-20.
- Benson DF, Geschwind N. Psychiatric conditions associated with focal lesions of the central nervous system. In: Arieti S, Freedman DX, Hamburg, editors. *American Handbook of Psychiatry*. 2nd ed. New York: Basic Books; 1974.
- Cole G. Intracranial space-occupying masses in mental hospital patients: necropsy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1978; 41:730-6.
- Zivkovic N, Berisavac I, Markovic M, Benovic R, Samardzic M, Popovic I. Psychiatric manifestations of brain tumors. *Materia Medica.* 2010; 26:173-6.
- Zivkovic N, Markovic D. Relationship between depression and meningiomas. *Materia Medica.* 2013; 29:837-42.
- Moise D, Madhusoodanan S. Psychiatric symptoms associated with brain tumors: a clinical enigma. *CNS Spectr.* 2006; 11:28-31.
- Zivkovic N, Spaic M, Berisavac I, Mihajlovic G, Djukic-Dejanovic S, Markovic M. Epidemiological aspects of glial brain tumors. *Medicinski časopis.* 2013; 47(2):80-4.
- Leah P, Pineros V, Galang J, McClintock M, Prendergast B. Peripheral tumors induce depressive-like behaviors and cytokine production and alter hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation. *Proc Natl Acad Sci.* 2009; 106(22):9069-74.
- Oksbjerg Dalton S, Mellekjær L, Olsen JH, Mortensen PB, Johansen C. Depression and cancer risk: a register-based study of patients hospitalized with affective disorders, Denmark, 1969-1993. *Am J Epidemiol.* 2002; 155(12):1088-95.

Epidemiological Features of Brain Tumors

Nenad Živković¹, Goran Mihailović², Marko Marković¹, Iva Berisavac¹, Milan Spaić¹

¹Department of Neurosurgery and Otorhinolaryngology, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia;

²Clinic for Psychiatry, Clinical Hospital Center Kragujevac, Kragujevac, Serbia

SUMMARY

Brain tumors account for 1.4% of all cancers and 2.4% of all cancer-related deaths. The incidence of brain tumors varies and it is higher in developed countries of Western Europe, North America, Australia and New Zealand. In Serbia, according to data from 2009, malignant brain tumors account for 2.2 of all tumors, and from all cancer-related deaths, 3.2% is caused by malignant brain tumors. According to recent statistical reports, an overall incidence of brain tumors for benign and malignant tumors combined is 18.71 per 100,000 persons/year. The most common benign brain tumor in adults is meningioma, which is most present in women, and the most common malignant tumor is glioblastoma, which is most present in adult men. Due to high mortality, especially in patients diagnosed with

glioblastoma and significant brain tumor morbidity, there is a constant interest in understanding its etiology in order to possibly prevent tumor occurrence in future and enable more efficient treatment strategies for this fatal brain disease. Despite the continuously growing number of epidemiological studies on possible factors of tumor incidence, the etiology remains unclear. The only established environmental risk factor of gliomas is ionizing radiation exposure. Exposure to radiofrequency electromagnetic fields via cell phone use has gained a lot of attention as a potential risk factor of brain tumor development. However, studies have been inconsistent and inconclusive, so more definite results are still expected.

Keywords: brain tumors; epidemiology; risk factors

Примљен • Received: 10/04/2012

Ревизија • Revision: 26/09/2013

Прихваћен • Accepted: 01/10/2013