

EPIDEMIOLOŠKI ASPEKTI GLIJALNIH TUMORA

Nenad Živković¹, Goran Mihajlović², Slavica Đukić-Dejanović², Iva Berisavac¹, Marko Marković¹, Milan Spaić¹

¹Neurohirurška služba, Kliničko-bolnički centar Zemun, Beograd

²Klinika za psihijatriju, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF GLIAL BRAIN TUMORS

Nenad Zivkovic¹, Goran Mihailovic², Slavica Djukic-Dejanovic², Iva Berisavac¹, Marko Markovic¹, Milan Spaić¹

¹Department of Neurosurgery, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

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

APSTRAKT

Glijalni tumori su najčešći primarni tumori mozga. Većina glijalnih tumora je maligna, a 80% od njih čine glioblastomi. Incidenca glijalnih tumora mozga veća je u razvijenim zemljama zapadne Evrope, Severne Amerike, Australije i Novog Zelanda. U Srbiji, maligni tumori mozga čine 2,2% od svih tumora. Glijalni tumori su češći kod muškaraca. Srednje preživljavanje pacijenata sa glioblastomima je između 12 i 24 meseca. Do danas, veoma malo se zna o faktorima rizika za nastajanje ovih tumora. Visoke doze terapijskog jonizujućeg zračenja su jedini ustanovljen faktor rizika koji utiče na nastanak glijalnih tumora, meningioma i tumora nervnih omotača. Dve nedavno publikovane studije o povezanosti glioma i promena na genima, otkrile su i verifikovale pet hromozomskih regija u kojima postoji rizik za nastanak glijalnih tumora. Bolje razumevanje geneze ovih tumora dovelo bi do napretka u lečenju i eventualnom boljem ishodu pacijenata sa ovom teškom dijagnozom.

Ključne reči: neoplazije mozga; glioma; faktori rizika.

UVOD

Glijalni tumori su najčešći tumori mozga i čine oko 77% svih primarnih tumora mozga (1). Nastaju od astrocita, oligodendralnih i ependimalnih ćelija. Većina tumora je maligna i srednje preživljavanje je između 12 i 24 meseca. Zbog velikog malignog potencijala i izuzetno visoke smrtnosti, posebno kod pacijenata sa dijagnozom glioblastoma i značajnog morbiditeta zbog tumora mozga, postoji veliko interesovanje za razumevanje njihove etiologije.

INCIDENCA I MORTALITET

Incidenca glijalnih tumora mozga varira i viša je u razvijenim zemljama zapada Evrope, Severne Amerike, Australije i Novog Zelanda. Prema poslednjim statističkim izveštajima incidenca malignih tumora mozga u SAD je 6,5 na 100.000 osoba godišnje (2). U Evropi, standardizovana incidenca malignih tumora CNS-a varira od 4,5 do 11,2 na 100.000 muškaraca i od 1,6 do 8,5 na 100.000 žena. U centralnoj Srbiji prema podacima dobijenim od Instituta za zaštitu zdravlja "Dr Milan Jovanović Batut", od 2009. godine, stope incidence za

ABSTRACT

Gliomas are the most common primary brain tumors. Most of them are malignant, and 80% of them are glioblastoma. The incidence of glial brain tumors is higher in the developed countries of Western Europe, North America, Australia and New Zealand. In Serbia, malignant brain tumors account for 2.2% of all tumors. Glial tumors are more common in men. Median survival of patients with glioblastoma is between 12 and 24 months. To date, little is known about the risk factors for the occurrence of these tumors. High doses of ionizing radiation therapy are the only established risk factor that affects the formation of glioma, meningioma and nerve sheath tumors. Two recently published studies on the connection between glioma and changes in genes discovered and verified five chromosomal regions at risk for the development of glial tumors. Better understanding of the genesis of these tumors would lead to improvement in the treatment and possible better outcome for patients with this difficult diagnosis.

Key words: brain neoplasms; glioma; risk factors.

maligne tumore mozga na 100.000 stanovnika kod muškaraca su 11,7, a kod žena 9,2 (3).

Najviša incidenca je za pacijente starije od 65 godina i iznosi 7,19 na 100.000 osoba (1). Veća je kod osoba muškog pola (7,6 na 100.000 osoba godišnje), nego kod osoba ženskog pola (5,3 na 100.000 osoba godišnje). Za decu do 19 godina incidenca primarnih nemalignih i malignih tumora mozga je 4,28 na 100.000 osoba godišnje. Takođe, stopa je viša kod osoba muškog pola (4,49 na 100.000 osoba godišnje), nego kod osoba ženskog pola (4,04 na 100.000 osoba godišnje) (2).

Prema Američkom onkološkom društvu 12.820 osoba umre od malignog tumora mozga godišnje (4). U centralnoj Srbiji stope mortaliteta za maligne tumore mozga na 100.000 stanovnika za muškarce iznosi 10,6, a za žene 8,5 (3). Podaci iz SEER („Surveillance Epidemiology and End Results“) programa pokazuju da je ukupna stopa petogodišnjeg preživljavanja za muškarce 33,6% i za žene 36%. Ova stopa se znatno smanjuje sa povećanjem godišta. Petogodišnja stopa preživljavanja kod dece ispod 20 godina iznosi aproksimativno oko 65%. Ta vrednost drastično opada na 28,1% kod odraslih od 45 do 54 godina starosti i iznosi samo 4,0% za odrasle starosti

75 godina ili starije (4). U Evropi, kod odraslih sa primarnim tumorima mozga, petogodišnje preživljavanje iznosi 17% za muškarce i 19% za žene (1995–2002) i te stope se razlikuju po regionima (5,6). Stopa preživljavanja u Evropi je viša kod mladih pacijenata nego kod starijih i iznosi 63% (7).

Od svih histoloških vrsta tumora mozga, glioblastom ima najnižu stopu dvogodišnjeg i petogodišnjeg preživljavanja za sve uzraste. Dvogodišnje preživljavanje je aproksimativno oko 30% za one koji su dijagnostikovani pre 45 godine, a smanjuje se drastično kako se godište povećava, na manje od 2% za one uzrasta od 75 ili više.

Petogodišnje preživljavanje pacijenata sa glioblastomom i većinom drugih histoloških vrsta tumora mozga još više opada, naročito kod starijih pacijenata. Stope incidence i mortaliteta glijalnih tumora mozga povećale su se od kasnih šezdesetih godina prošlog veka. Najveće povećanje, skoro udvostručeno i kod incidence i kod mortaliteta, primećeno je kod osoba starijih od 65 godina, dok je kod dece primećen porast stope incidence i mortaliteta, ali u manjoj meri, oko 35% (4).

FAKTORI RIZIKA

Uprkos sve većem broju epidemioloških studija i istraživanja oko mogućih faktora rizika u nastanku malignih tumora mozga, i dalje nema jasnih uzroka (tabela 1). Većina tih istraživanja usredsređena su na glijalne tumore, zbog njihove loše prognoze i velikog malignog potencijala. Iako ne postoji populacija koja nema rizik za nastanak glijalnih tumora, postoji određena korelacija između incidence i epidemioloških karakteristika, kao što su, pol, starost, etnička pripadnost.

Prema Centralnom registru za tumore mozga u SAD (CBTRUS), tumori mozga se u proseku klinički ispoljavaju u 53. godini života, kao i u Evropi (53 za muškarce, 54 za žene) (1, 2). Međutim, glioblastomi, kao jedni od najčešćih tipova tumora mozga kod odraslih se u proseku javljaju u 62. godini života. Najveća incidenca glioblastoma i astrocitoma je od 65. do 74. godine, a zatim opada (2). Imajući u vidu da se tumori mozga generalno smatraju bolešću starijeg doba, povećana incidenca povezana sa godištem može se objasniti kao posledica izlaganja faktorima rizika za malignu transformaciju ćelija, kao posledica genetskih alteracija koje se javljaju pre kliničke slike i kao posledica slabljenja imunog sistema.

Glijalni tumori mozga češće se javljaju kod muškaraca nego kod žena (8, 9) i incidenca je za 40% viša kod muškaraca. Razlika je evidentnija u trudnoći, sugerisući da povećani ženski hormoni imaju potencijalnu protektivnu ulogu u nastanku glijalnih tumora mozga.

Kulturne, etničke i geografske razlike, kao potencijalni faktori rizika, mogu takođe da utiču na razlike u incidenci

tumora mozga. Incidenca malignih tumora mozga u Japanu je za polovinu manja od incidence u Severnoj Evropi. U SAD gliomi se javljaju u većoj meri kod belaca nego kod Afroamerikanaca (4).

Postoje izvesni dokazi etničkih varijacija u molekularnim subtipovima tumora mozga. Jedna studija je otkrila kod belaca tri puta češću incidencu astrocitnih glijalnih tumora mozga sa mutacijama na genu p53, a druga studija je pronašla više delecija i mutacija na genu p16 kod pacijenata u Japanu sa gliomima nego kod belaca (10).

Proučavanje genetike igra sve veću ulogu u objašnjavanju patogeneze glijalnih tumora mozga. Smatra se da se ovi tumori mozga razvijaju kroz akumulaciju genetskih alteracija koje dozvoljavaju ćelijama da rastu van kontrole normalnih mehanizama regulacije i da izbegnu destrukciju od strane imunog sistema. Usled rezultata brojnih studija (10–12) generalno je prihvaćeno da određeni nasledni geni mogu da doprinesu pojavi glijalnog tumora mozga. Dve nedavno publikovane studije (Genome-wide association study) o povezanosti glioma i promena na genima, otkrile su i verifikovale pet hromozomskih regija u kojima postoji rizik za nastanak glioma: 5p15.33 (TERT), 9p21.3 (CDKN2B), 8q24, 11q23 (PHLDB1), i 20q13.3 (RTEL1) (13, 14).

Takođe je otkriveno da multiformni glioblastomi mogu nastati na dva načina. Primarni glioblastomi uglavnom nastaju kod starijih pacijenata koji nemaju istoriju low-grade astrocitoma, i izraženi su preko EGFR. Sekundarni glioblastomi većinom nastaju od low-grade astrocitoma, pojavljuju se kod mlađe populacije, nisu izraženi preko EGFR i većinom imaju mutacije na supresor genu p35.

Mutacije na genu p53 su češće kod pacijenata sa gliomima, multifokalnim gliomima ili sa porodičnom anamnezom tumora (10). U toku su studije koje ispituju frekventnost alteracija u ostalim važnim genima koji regulišu ćelijski ciklus, kao što su gen p16, RB i MDM2. Studije polimorfizma u citohromu p450 (CYP2D6) i glutation transferaze (GSTT1) počele su da otkrivaju povećani rizik od pojave glioma i još nekoliko vrsta tumora (15–19).

Ljudi mogu biti izloženi širokom spektru potencijalno kancerogenih hemijskih, fizičkih ili bioloških agenasa na njihovom radnom mestu. Upotreba nekih pesticida i drugih poljoprivrednih hemikalija ima trostruko veći rizik za nastanak glijalnih tumora kod osoba koje ih koriste nego kod radnika koji učestvuju u proizvodnji ovih jedinjenja (20). Primećena je značajna povezanost između povećanog rizika od nastanka malignih tumora mozga kod radnika u petrohemijskoj industriji i rafineriji nafte (21).

Terapeutsko jonizujuće zračenje je jedini ustanovljeni faktor rizika za pojavu tumora mozga. Relativno male doze zračenja (1,5 Gy) korišćene za zračnu terapiju kože

poglavine i kožnih hemangioma kod dece i beba povezane su sa povećanim rizikom od nastanka tumora nervnih omotača, meningioma i glioma (22–24). Povećan rizik od nastanka glijalnih tumora kod odraslih povezan je sa pacijentima koji su primili zračnu terapiju za akutnu limfoblastnu leukemiju kao deca (22).

Mogući rizici za nastanak glijalnih tumora mozga usled izlaganja elektromagnetnom zračenju su takođe istraživani, međutim brojna istraživanja nisu pokazala značajniju povezanost.

Korišćenje mobilnih telefona i wireless radio-aparata istraživano je kao potencijalni uzrok nastanka malignih tumora mozga. INTERPHONE studija (25) je najveća „case-control“ studija koja se bavila istraživanjem upotrebe mobilnih telefona i mogućom pojavom, između ostalih, i glijalnih tumora mozga. Ovom studijom je koordinisala Internacionalna agencija za tumorska istraživanja koja je uključila pacijente iz 16 gradova, iz 13 različitih zemalja: Australije, Kanade, Danske, Nemačke, Finske, Francuske, Izraela, Italije, Japana, Novog Zelanda, Norveške, Švedske i Velike Britanije. Generalno, studija nije identifikovala povećan rizik za nastanak glioma pri upotrebi mobilnih telefona, ali potencijalni efekti dugotrajnog korišćenja tek treba da budu istraženi.

Studije korišćenja dijeta, vitamina, alkohola, cigareta nisu pružile ubedljive podatke o eventualnoj povezanosti sa nastankom glijalnih tumora mozga. Iako se eksperimen-

talni gliomi uspešno izazivaju jedinjenjima antracena i N-nitrozo jedinjenjima, brojne studije su istraživale potencijalni uticaj ovih jedinjenja za nastanak ovih tumora i nisu dobijeni rezultati koji bi jasno pokazali potencijalnu povezanost. Vitaminska suplementacija tokom trudnoće može biti zaštita od PNET, astroglijalnih tumora i drugih tumora mozga (26, 27).

Iako je dim cigarete veliki izvor kancerogenih materija, uključujući i policiklične ugljovodonike i N-nitrozo jedinjenja, studije koje su istraživale pušenje i tumore mozga u detinjstvu i odraslom dobu nisu pokazale značajnu povezanost (28, 29).

Rezultati studija koje su istraživale nastanak tumora mozga kod odraslih sugerisali su da se rizik od nastanka glijalnih tumora smanjuje sa potrošnjom vina (19). Kao i u većini epidemioloških studija potrebno je mnogo više istraživanja u pogledu odnosa nastanka tumora mozga i životnih navika.

Nekoliko studija je sugerisalo na moguću ulogu imunog sistema u tumorogenezi. Nekoliko tipova virusa, uključujući i retrovire, polio viruse i adenoviruse, uzrok su nastanka glijalnih tumora mozga kod eksperimentalnih životinja. Pomoću AVS (avian sarcoma virus) mogu se stvoriti maligni astrocitomi (30). Viralni antigeni iz JC virusa i humanog herpes-virusa 6 detektovani su kod nekih podtipova glijalnih tumora, ali je nejasno da li utiču na tumorogenezu, iako JC virus izolovan iz pacijenata sa

Tabela 1. Potencijalni faktori rizika za nastanak glijalnih tumora mozga i selektovane epidemiološke studije.

Potencijalni rizici	Ishodi
Jonizujuće zračenje (22–24)*	Dijagnostička radijacija može da stvori povećani rizik za nastanak nekih tipova tumora mozga
Alergije (10, 37, 38)	Inverzna povezanost alergijskih bolesti i glioma.
Mobilni telefoni (25)	Redovna upotreba mobilnog telefona u periodu dužem od 10 godina četvorostruko povećava rizik od nastanka akustičnog neurinoma.
Konstitutivni polimorfizam (30–34)	Studije polimorfizma u citohromu p450 i glutation transferaze počele su da otkrivaju povećani rizik od pojave glioma i još nekoliko vrsta tumora.
Dijete i vitamini (26, 27)	Oprečni rezultati različitih istraživanja po pitanju povezanosti N-nitroznih jedinjenja, antioksidanata i vitamina i rizika od pojave tumora mozga.
Lekovi (24)	Nekolicina istraživanja sa statistički značajnim rezultatima o povezanosti diuretika, analgetika, antihistaminika i pojavom tumora mozga.
Hereditarni sindromi (11)	Postoje ubedljivi dokazi da oštećenja određenih gena dovode do povećanog rizika od razvoja tumora mozga.
Infektivni agensi ili imunosupresija (17–19)	Neki virusi izazivaju tumore uspešno kod eksperimentalnih životinja, ali osim nekih studija o HIV-u i limfomima, nekoliko studija navodi potencijalnu ulogu virusa u moždanoj tumorogenezi.
Jonizujuće zračenje (37–39)	Dijagnostička radijacija može da stvori povećani rizik za nastanak nekih tipova tumora mozga.
Izloženost industrijskim hemikalijama (21)	Teško je uspostaviti vezu između izloženosti određenim industrijskim hemikalijama i pojave tumora mozga, a otežavajući faktori mogu biti izloženost višestrukim hemikalijama i njihove interakcije.
Lične i stambene hemijske izloženosti (20)	Neke studije ukazuju na povezanost izloženosti pesticidima i rizika dobijanja tumora mozga u detinjstvu.
Izloženost dimu cigareta (38, 39)	Bez značajne povezanosti pojave tumora mozga kod dece i pušenja cigareta kod roditelja.

*(referenca)

progresivnom multifokalnom leukoencefalopatijom može da proizvede glioblastome kada se inokuliše u mozak (31). Moguća uloga virusa i drugih zaraznih agenasa u izazivanju tumora mozga nije adekvatno istražena, uprkos decenijskim zahtevima za više istraživanja u ovoj oblasti (32–34). Studije efekta SV40 – kontaminirane polio vakcine protiv dečje paralize na učestalost pojave glijalnih tumora mozga dale su neubedljive rezultate. Nukleinske kiseline i proteini humanog citomegalovirusa nađeni su takođe kod glioma visokog stepena maligniteta.

Toxoplasma gondii je parazitski agens koji se ispituje u vezi s tumorima mozga, delimično jer može da prouzrokuje gliome kod eksperimentalnih životinja (27, 35). Iako je jedna studija ubedljivo povezivala astrocitome na prisustvo antitela protiv Tokoplasme gondii, novije istraživanje pokazalo je povezanost ovog parazita sa meningiomima, ali ne i sa gliomima (36).

Neke studije su pokazale inverznu asocijaciju alergijskih bolesti (astme, ekcema i dr.) sa gliomima, sugerišući da je imuni sistem značajan faktor u nastanku glijalnih tumora (37, 38).

Do danas, nije pokazana značajna korelacija između trauma glave i glijalnih tumora mozga, kao potencijalnog rizika. Postoji diskretna povezanost tumora mozga prve godine nakon traume koju autori povezuju s povećanim korišćenjem dijagnostike (39).

ZAKLJUČAK

Uprkos sve većem broju epidemioloških studija i istraživanja oko mogućih faktora rizika u nastanku tumora mozga, etiologija glijalnih tumora mozga i dalje ostaje nejasna. Jonizujuće zračenje je jedini ustanovljeni faktor rizika za pojavu glijalnih tumora mozga, mada sve veći broj genetskih studija ukazuje i na genetsku etiologiju. Nedavni rezultati studija istraživanja povezanosti glijalnih tumora i promena na genomu daju obećavajuće rezultate u otkrivanju faktora rizika za nastanak malignih tumora mozga. Nove dizajnirane studije o potencijalnoj povezanosti dugotrajnog korišćenja mobilnih telefona i rizika za nastanak tumora mozga omogućice nam da donesemo definitivne zaključke koliko zaista ima rizika u izlaganju elektromagnetnom zračenju prilikom korišćenja mobilnih telefona i wireless aparata. Konačan odgovor na pitanje etiologije glijalnih tumora mozga tek treba da bude dat.

SKRAĆENICE

SEER – „Surveillance Epidemiology and End Results“

CBTRUS – „Central Brain Tumor Registry of the United States“

PNET – Primarni neuroektodermalni tumor

JC – J

LITERATURA

1. GLOBOCAN 2008 Estimated cancer incidence, mortality, prevalence and disability-adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2008. Lyon: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2012. (<http://globocan.iarc.fr>).
2. CBTRUS. Statistical report: primary brain tumors in the United States, 2004–2006. Chicago: Central Brain Tumor Registry of the United States, 2010.
3. Incidencija i mortalitet od raka u Centralnoj Srbiji. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije “Dr Milan Jovanović Batut”, 2012. (<http://www.batut.org.rs/index.php?content=185>).
4. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2006. Atlanta, American Cancer Society, 2006.
5. Sant M, Allemanni C, Santaquilani M, et al. EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995–1999. Results and commentary. Eur J Cancer 2009; 45: 931–91.
6. Sant M, Minicozzi P, Lagorio S, et al. Survival of European patients with central nervous system tumours. Int J Cancer 2012; 131: 173–85.
7. Gatta G, Zigon G, Capocaccia R, et al. Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995–2002. Eur J Cancer 2009; 45: 992–1005.
8. Surawicz TS, McCarthy BJ, Kupelian V, Jukich PJ, Bruner JM, Davis FG. Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors: results from the Central Brain Tumor Registry of the United States, 1990–1994. Neurooncology 1999; 1: 14–25.
9. Counsell CE, Grant R. Incidence studies of primary and secondary intracranial tumors: a systematic review of their methodology and results. J Neurooncol 1998; 37: 241–50.
10. 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.
11. Bondy M, Wiencke J, Wrensch M, Kyritsis AP. Genetics of primary brain tumors: a review. J Neurooncol 1994; 18: 69–81.
12. Minn Y, Wrensch M, Bondy ML. Epidemiology of primary brain tumors. In: Prados M, ed. Atlas of clinical oncology: brain cancer. Hamilton: BC Decker, 2002: 1–15.
13. Shete S, Hosking FJ, Robertson LB, et al. Genome-wide association study identifies five susceptibility loci for glioma. Nat Genet 2009; 41: 899–904.

14. Wrensch M, Jenkins RB, Chang JS, et al. Variants in the CDKN2B and RTEL1 regions are associated with high-grade glioma susceptibility. *Nat Genet* 2009; 41: 905–8.
15. Caggana M, Kilgallen J, Conroy JM, et al. Associations between ERCC2 polymorphisms and gliomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10:355–60.
16. Chen P, Wiencke J, Aldape K, et al. Association of an ERCC1 polymorphism with adult-onset glioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 843–7.
17. Elexpuru-Camiruaga J, Buxton N, Kandula V, et al. Susceptibility to astrocytoma and meningioma: influence of allelism at glutathione S-transferase (GSTT1 and GSTM1) and cytochrome P-450 (CYP2D6) loci. *Cancer Res* 1995; 55: 4237–9.
18. Kelsey KT, Wrensch M, Zuo ZF, et al. A population-based case-control study of the CYP2D6 and GSTT1 polymorphisms and malignant brain tumors. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 463–8.
19. Trizna Z, de Andrade M, Kyritsis AP, et al. Genetic polymorphisms in glutathione S-transferase mu and theta, N-acetyltransferase, and CYP1A1 and risk of gliomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 553–5.
20. Zahm SH. Childhood leukemia and pesticides. *Epidemiology* 1999; 10: 473–5.
21. Thomas TL, Waxweiler RJ. Brain tumors and occupational risk factors. *Scand J Work Environ Health* 1986; 12: 1–15.
22. Loomis DP, Wolf SH. Mortality of workers at a nuclear materials production plant at Oak Ridge, Tennessee, 1947–1990. *Am J Ind Med* 1996; 29: 131–41.
23. Wrensch M, Bondy ML, Wiencke J, Yost M. Environmental risk factors for primary malignant brain tumors: a review. *J Neurooncol* 1993; 17: 47–64.
24. Preston-Martin S, Mack W. Neoplasms of the nervous system. In: Schottenfeld D, Fraumeni JFJr, eds. *Cancer epidemiology and prevention*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1996: 1231–81.
25. 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: 675–94.
26. Lubin F, Farbstein H, Chetrit A, et al. The role of nutritional habits during gestation and child life in pediatric brain tumor etiology. *Int J Cancer* 2000; 86: 139–43.
27. Wrensch M, Bondy ML, Wiencke J, et al. Environmental risk factors for primary malignant brain tumors: a review. *J Neurooncol* 1993; 17: 47–64.
28. 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.
29. Lee M, Wrensch M, Miike R. Dietary and tobacco risk factors for adult onset glioma in the San Francisco Bay Area (California, USA). *Cancer Causes Control* 1997; 8: 13–24.
30. Bigner DD, Self DJ, Frey J, Ishizaki R, Langlois A, Swenberg JA. Refinement of the avian oncornavirus-induced primary rat brain tumor model and its potential for therapeutic screening. *Recent Results Cancer Res* 1975; 57: 20–34.
31. Walker DL, Padgett BL, ZuRhein GM, Albert AE, Marsh RF. Human papovavirus (JC): induction of brain tumors in hamsters. *Science* 1973; 181: 674–6.
32. Gavin P, Yogev R. Central nervous system abnormalities in pediatric human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Neurosurg* 1999; 31: 115–23.
33. Inskip PD, Linet MS, Heineman EF. Etiology of brain tumors in adults. *Epidemiol Rev* 1995; 17: 382–414.
34. Taiwo BO. AIDS-related primary CNS lymphoma: a brief review. *AIDS Read* 2000; 10: 486–91.
35. Berleu 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.
36. Ryan P, Hurley SF, Johnson AM, et al. Tumours of the brain and presence of antibodies to *Toxoplasma gondii*. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 412–9.
37. Brenner AV, Linet MS, Fine HA, et al. History of allergies and autoimmune diseases and risk of brain tumors in adults. *Int J Cancer* 2002; 99: 252–9.
38. Wiemels JL, Wiencke JK, Sison JD, et al. History of allergies among adults with glioma and controls. *Int J Cancer* 2002; 98: 609–15.
39. Inskip PD, Mellekjaer L, Gridley G, Olsen JH. Incidence of intracranial tumors following hospitalization for head injuries (Denmark). *Cancer Cause Control* 1998; 9: 109–16.