

Обзорная статья

ПЕРВИЧНЫЕ ОПУХОЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ И ФАКТОРЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ: ОБНОВЛЕННЫЙ ОБЗОР СУЩЕСТВУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЙ

Ш.Г. Бернтссон

Больница университета Уппсалы, Швеция, SE-751 85, г. Уппсала

Заболееваемость взрослого населения опухолями мозга возрастает в некоторых европейских странах. Высокие дозы ионизирующей радиации, редкие генетические синдромы и генетическая предрасположенность, обнаруженная примерно в 5 % семей, являются подтвержденными факторами, вызывающими риск опухоли мозга.

Использование мобильных телефонов и воздействие радиочастотных электромагнитных волн на головной мозг, приводящее к риску возникновения опухолей центральной нервной системы (ЦНС), было основной темой многих исследований.

По данной тематике доступны девять метаанализов. Многоцентровое исследование *The Interphone*, проведенное методом «случай – контроль», является самым обширным на данный момент. В него были включены 2708 случаев глиомы, 2409 случаев менингиомы и адекватные контроли в 13 странах. Также были изучены обзоры, посвященные вредным воздействиям, вызванным металлами (свинец и кадмий), пестицидами, загрязнением атмосферного воздуха, вирусами, и рискам глиомы, связанным с данными воздействиями.

Исследование *Interphone* не выявило повышенных рисков глиомы или менингиомы для пользователей мобильных телефонов. Метаанализ, опубликованный в 2017 г., выявил, что продолжительное воздействие, то есть более 10 лет использования всех типов телефонов, было связано с повышенным риском ипсилатеральных опухолей ЦНС. В другом метаанализе упоминается, что длительное использование мобильных телефонов является фактором низкой степени риска развития глиомы. Более противоречивые результаты были получены после изучения большого пула данных по разной продолжительности использования мобильного телефона с разных сторон головы. Большое проспективное исследование, проведенное в 2014 г., показало, что длительное использование мобильного телефона по сравнению с отсутствием его применения вызывало повышенный риск акустической невриномы (10+ years: RR = 2,46, 95 % CI = 1,07–5,64, P = 0,03), но не глиомы или менингиомы. Исследования других факторов риска не выявили или выявили слабую или противоречивую взаимосвязь между ними и опухолями головного мозга.

По причине отсутствия четких непротиворечивых доказательств каузальная взаимосвязь между радиочастотным воздействием и опухолями ЦНС не может считаться обнаруженной. Обширные исследования подобного рода, сконцентрированные на заболеваниях с низкой распространенностью, требуют вовлечения большого количества участников и длительный период наблюдения.

Ключевые слова: взрослое население, опухоль мозга, глиома, менингиома, внешнесредовые факторы риска, метаанализ.

На долю глиом приходится более 70 % всех первичных опухолей мозга у взрослого населения. Согласно классификации опухолей ЦНС, выпущенной ВОЗ в 2016 г., диффузные глиомы включают в себя астроцитомы второй и третьей степени, олигодендроглиомы второй и третьей степени и глиобластомы четвертой степени [1]. Злокачественность имеет четыре степени, и глиобластома четвертой степени считается наиболее злокачественной из всех глиом. Прогноз для пациентов с глиобластомой остается крайне неблагоприятным, несмотря на развитие хирургии, радиотерапии и химиотерапии; медианное время выживания составляет 9–15 месяцев. Для анапластических глиом третьей степени время выживания составляет 1,6 г. Для глиом низкой второй степени, отличающихся более вялым течением и медленным ростом, медианное время выживания составляет 5–10 лет [2].

На долю менингиом приходится примерно 20 % всех первичных опухолей мозга. Они являются вторыми по степени распространенности среди опухолей с уровнем заболеваемости 3–4 случая на 100 тысяч мужчин и 9–13 случаев на 100 тысяч женщин в год [3]. Большинство менингиом растут медленно, не имеют симптомов и обнаруживаются случайно. Согласно классификации опухолей мозга, выпущенной ВОЗ, они относятся к опухолям первой степени, что означает их доброкачественность [1]. Проникновение в головной мозг, некроз, высокая насыщенность клетками и наличие легко определяемых ядер являются теми гистологическими признаками, которые позволяют отнести опухоль к опухоли второй степени, атипичной менингиоме [1].

Менингиомы, размер которых превышает 2,5–3,0 см, обычно имеют симптомы. Непредска-

© Бернтссон Ш.Г., 2020

Бернтссон Шала Гадери – доктор медицинских наук, доцент, старший консультант отдела неврологии отделения неврологии (e-mail: shala.berntsson@neuro.uu.se; тел.: +46 18 611 00 00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2251-5879>).

зубое и разнообразное клиническое поведение менингиом приводит к трудностям в оценке степени заболеваемости и смертности. Оценка пятилетнего времени выживания колеблется от 73 до 94 % [4].

Годовая заболеваемость глиомой остается относительно стабильной, начиная с 1983 г., несмотря на широкое распространение мобильных телефонов [5]. Однако в некоторых европейских странах наблюдается рост числа случаев глиомы. Годовая заболеваемость глиобластомой выросла в Англии за период 1995–2015 гг. более чем в два раза [6].

Эпидемиологические исследования являются чрезвычайно важными для идентификации рисков, вносящих свой вклад в развитие новообразований в ЦНС.

Помимо хорошо известного риска, связанного с высокими дозами ионизирующей радиации и классифицированного как канцероген первой группы, генетической предрасположенности, обнаруженной примерно в 5 % семей, и редких генетических синдромов, существует несколько факторов окружающей среды, которые повышают риск глиомы [7]. При лечении 10 834 пациентов с лишаем в Израиле применялась краниальное и цервикальное облучение со средней дозой 1–6 Гр; относительный риск развития опухоли или глиомы в течение латентного периода > 30 лет вырос до 6,9 и 2,6 соответственно. Это было первым убедительным доказательством существования взаимосвязи между ионизирующим излучением и опухолями мозга [8]. Риск менингиомы вырос в 6,5 раза среди населения Хиросимы после атомной бомбардировки в 1945 г. [9].

Еще больше доказательств канцерогенных эффектов ионизирующего излучения основано на исследованиях, включающих в себя пациентов, перенесших радиотерапию против рака в детском возрасте. В данных исследованиях отношение шансов (ОШ) составляло 6,78 и 9,94 для глиомы и менингиомы соответственно [10]. Что касается компьютерной томографии (КТ) головного мозга, перенесенной пациентами в детстве, недавние исследования, проведенные с участием детей и подростков, выявили дополнительный относительный риск опухолей головного мозга величиной 23 на Гр [11]. Однако на данный момент не установлено никакой взаимосвязи между КТ и рисками рака у взрослого населения.

Неионизирующее излучение с точки зрения воздействия радиочастотных электромагнитных волн на мозг и близлежащие области, вызванного использованием мобильных телефонов, и его взаимосвязь с рисками опухолей ЦНС были фокусом многих исследований. К концу 2018 г. 67 % всего мирового населения были подписаны на услуги мобильной связи.

Исследование INTERPHONE, которое координировалось Международным агентством по исследованию рака (МАИР), стало крупнейшим международным исследованием, сконцентрированным на изучении возможной взаимосвязи между канцерогенными рисками опухолей в голове и шее и радиочастотными полями, создаваемыми мобильными телефонами [12]. Это многоцентровое исследование по методу «случай – контроль» включало 2708 случаев глиомы, 2409 случаев менингиомы, а также подхо-

дящие контроли в 13 странах. Результаты не выявили возросших рисков глиомы или менингиомы для всей когорты пользователей мобильных телефонов [13].

На данный момент по этой тематике было опубликовано девять метаанализов, в основном базирующихся на исследованиях группы INTERPHONE. Основными типами опухолей мозга, включенными в данное исследование, были глиома, менингиома и акустическая невринома.

Два недавних метаанализа, опубликованных в 2017 г., выявили, что продолжительное воздействие, то есть более 10 лет использования всех типов телефонов, было связано с повышенным риском ипсилатеральных опухолей ЦНС, а также что длительное использование мобильных телефонов являлось фактором риска развития глиом низкой степени [14–16]. Как известно, глиомы низкой степени растут медленно и имеют длительный латентный период, затрагивая, в основном, молодых пациентов. Действительно, рассматривая природу глиомы низкой степени, необходимо помнить, что этот тип опухоли может иметь разные механизмы канцерогенеза, а также разные факторы риска по сравнению с глиобластомой.

Более противоречивые результаты были получены после изучения большого пула данных по разной продолжительности использования мобильного телефона с разных сторон головы. Большое проспективное исследование, проведенное в 2014 г., показало, что длительное использование мобильного телефона по сравнению с отсутствием его использования вызывало повышенный риск акустической невриномы (10+ years: $RR = 2,46$, 95 % $CI = 1,07–5,64$, $P = 0,03$), но не глиомы или менингиомы.

По причине отсутствия четких непротиворечивых доказательств причинно-следственная взаимосвязь между радиочастотным воздействием и опухолями ЦНС не может считаться обнаруженной. Единственно доказанной является взаимосвязь между длительным использованием мобильного телефона и акустической невриномой. Обширные проспективные исследования подобного рода, сконцентрированные на заболевании с низкой распространенностью, требуют включения значительного количества участников и длительного периода наблюдения. Еще одним ограничением является необходимость как-то вычислить количественные характеристики уровня воздействия в зависимости от типа и поколения мобильного телефона; помимо этого дополнительную трудность создают изменяющиеся со временем тенденции в использовании мобильных телефонов. Эти факторы частично объясняют ограниченное число исследований, включенных в метаанализ. По причине противоречивости полученных научных доказательств МАИР включило радиочастотные электромагнитные волны в группу 2B, что означает, что они являются потенциальным канцерогеном.

Как известно, в экспериментах на животных было доказано, что нитрозамины являются канцерогенами. Нитрозамины образуются эндогенно в продуктах питания, присутствуют в сушеном мясе, табаке, косметике, деталях внутреннего интерьера автомобилей и в лекарствах, таких как диуретики, антигистаминные препараты, транквилизаторы и нарко-

тики. Наблюдения, полученные в экспериментах над животными, позволили выдвинуть гипотезу о нитрозамилах как возможном факторе риска опухоли мозга. Самые последние исследования были проведены более десяти лет назад; три проспективных исследования, посвященных оценке потребления красного приготовленного и сушеного мяса, не выявили повышенных рисков глиомы [17–19]. Исследование по методу «случай – контроль», посвященное изучению взаимосвязи между трансплацентарным воздействием этилнитрозомочевины вследствие определенной диеты беременной женщины и риском опухоли мозга в детском возрасте выявили ОШ, равное 1,8, для астроцитомы [20]. Исследования подобного рода не позволяют добиться определенных выводов вследствие предвзятости выборки и субъективности данных.

Что касается металлов, то кадмий, являющийся канцерогеном 1-го типа, связан со многими видами рака. Однако любые доказательства взаимосвязи между экспозицией кадмием и опухолями мозга слабы и получены только в одном исследовании [21]. Исследования по методу «случай – контроль», посвященные изучению экспозиции свинцом в самых высоких концентрациях, выявили незначительно увеличенный риск опухоли мозга [22].

Возможная взаимосвязь между воздействием пестицидов и повышенным риском опухолей ЦНС для фермеров изучалась в нескольких исследованиях по методу «случай – контроль», и результаты были противоречивы [23]. Когортное исследование с участием почти 200 тысяч фермеров во Франции выявило повышенный риск опухолей ЦНС для фермеров, подвергающихся воздействию пестицидов. Наиболее высокий риск менингиомы был обнаружен для фермеров, занимающихся свиноводством и выращиванием подсолнечника, свеклы и картофеля. Высокий риск глиомы зафиксирован для фермеров, выращивающих кормовые травы [24].

Загрязнение атмосферного воздуха классифицировано МАИР как канцероген в 2013 г. и связано с повышенным риском ишемического инсульта и болезни Паркинсона, а также обнаружена сильная причинная взаимосвязь между ним и раком легких. Мелкие микрочастицы, такие как РМ и озон, являются общепризнанным наиболее важным фактором риска здоровью населения [25].

Однако данные по опухолям мозга не содержат никаких доказательств взаимосвязи между ними и загрязнением атмосферного воздуха, в основном вследствие малого числа подобных исследований и противоречивых результатов. Что интересно, в одном из исследований была обнаружена отрицательная взаимосвязь между воздействием атмосферного загрязнения и смертностью от рака ЦНС [26]. Предполагается, что защитный эффект возникал вследствие иммунной гиперактивности, характерной для аллергии и астмы. Обратная взаимосвязь между заявленными аллергиями и глиомами выявлена в предыдущих исследованиях [27, 28].

Что касается взаимосвязи между вирусами и рисками развития глиомы, в предыдущих исследованиях в составе глиом были выявлены полиомавирусы, включая вирус JC, вирус BK и обезьяний вирус. Всего было выявлено 40 разных вирусов, но взаимосвязь между ними и глиомой подтверждена не была [29]. Цитомегаловирус (ЦМВ), носителями которого является большая часть населения Земли, является основной инфекционной причиной развития расстройств ЦНС [30].

Присутствие генома ЦМВ и его белкового материала в образцах глиомы человека подтверждено [31, 32]. Испытания противовирусной терапии на пациентах с глиомами не смогли продлить время выживаемости. Однако применение иммунотерапии для стимуляции антигенов ЦМВ для лечения пациентов с глиобластомой принесло многообещающие первоначальные результаты.

В заключение хотелось бы отметить, что идентификация потенциальных факторов риска, вызывающих опухоль мозга, крайне важна по причине того, что данное заболевание имеет слишком разрушительные последствия. Низкая заболеваемость опухолями мозга, присущий им медленный рост, трудности в определении численных характеристик воздействия факторов окружающей среды и субъективность данных остаются основными сложностями в разработке планов проспективных исследований.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary / D.N. Louis, A. Perry, G. Reifenberger, A. Von Deimling, D. Figarella-Branger, W.K. Cavenee, H. Ohgaki [et al.] // *Acta Neuropathol.* – 2016. – Vol. 13, № 6. – P. 803–820. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1
2. Ohgaki H., Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas // *Acta Neuropathol.* – 2005. – Vol. 109, № 1. – P. 93–108. DOI: 10.1007/s00401-005-0991-y
3. Is the incidence of meningiomas underestimated? A regional survey / S. Larjavaara, H. Haapasalo, R. Sankila, P. Helen, A. Auvinen // *Br. J. Cancer.* – 2008. – Vol. 99, № 1. – P. 182–184. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604438
4. Treatment decision making based on the published natural history and growth rate of small meningiomas / M.E. Sughrue, M.J. Rutkowski, D. Aranda, I.J. Barani, M.W. McDermott, A.T. Parsa // *J. Neurosurg.* – 2010. – Vol. 113, № 5. – P. 1036–1042. DOI: 10.3171/2010.3.JNS091966
5. Incidence trends of adult primary intracerebral tumors in four Nordic countries / S. Lonn, L. Klaeboe, P. Hall, T. Mathiesen, A. Auvinen, H.C. Christensen, C. Johansen, T. Salminen [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2004. – Vol. 108, № 3. – P. 450–455. DOI: 10.1002/ijc.11578
6. Tumours: Rise in Glioblastoma Multiforme Incidence in England 1995-2015 Suggests an Adverse Environmental or Lifestyle Factor / A. Philips, D.L. Henshaw, G. Lamburn, M.J. O'Carroll // *Brain. J. Environ Public. Health.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 7910754. DOI: 10.1155/2018/7910754

7. Ohgaki H., Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2005. – Vol. 64, № 6. – P. 479–489.
8. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood / E. Ron, B. Modan, J.D. Boice Jr., E. Alfandary, M. Stovall, A. Chetrit, L. Katz // *N. Engl. J. Med.* – 1988. – Vol. 20, № 319 (16). – P. 1033–1039. DOI: 10.1056/NEJM198810203191601
9. Shintani T., Hayakawa N., Kamada N. High incidence of meningioma in survivors of Hiroshima // *Lancet.* – 1997. – Vol. 10, № 349. – P. 1369. DOI: 10.1016/S0140-6736 (05) 63205-9
10. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study / J.P. Neglia, L.L. Robison, M. Stovall, Y. Liu, R.J. Packer, S. Hammond, Y. Yasui, C.E. Kasper [et al.] // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2006. – Vol. 98, № 21. – P. 1528–1537. DOI: 10.1093/jnci/djj411
11. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study / M.S. Pearce, J.A. Salotti, M.P. Little, K. McHugh, C. Lee, K.P. Kim, N.L. Howe, C.M. Ronckers [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 4, № 380. – P. 499–505. DOI: 10.1016/S0140-6736 (12) 60815-0
12. The INTERPHONE study: design, epidemiological methods, and description of the study population / E. Cardis, L. Richardson, I. Deltour, B. Armstrong, M. Feychting, C. Johansen, M. Kilkenny, P. McKinney [et al.] // *Eur. J. Epidemiol.* – 2007. – Vol. 22, № 9. – P. 647–664. DOI: 10.1007/s10654-007-9152-z
13. Group I.S. Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study // *Int. J. Epidemiol.* – 2010. – Vol. 39, № 3. – P. 675–694. DOI: 10.1093/ije/dyq079
14. Bortkiewicz A., Gadzicka E., Szymczak W. Mobile phone use and risk for intracranial tumors and salivary gland tumors – A meta-analysis // *Int. J. Occup. Med. Environ. Health.* – 2017. – Vol. 30, № 1. – P. 27–43. DOI: 10.13075/ijomh.1896.00802
15. Mobile phone use and glioma risk: A systematic review and meta-analysis / M. Yang, W. Guo, C. Yang, J. Tang, Q. Huang, S. Feng, A. Jiang, X. Xu, G. Jiang // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 5. – P. e0175136. DOI: 10.1371/journal.pone.0175136
16. Million Women Study C. Mobile phone use and risk of brain neoplasms and other cancers: prospective study / V.S. Benson, K. Pirie, J. Schuz, G.K. Reeves, V. Beral, J. Green // *Int. J. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 42, № 3. – P. 792–802. DOI: 10.1093/ije/dyt072
17. Dietary components related to N-nitroso compound formation: a prospective study of adult glioma / R. Dubrow, A.S. Daresky, Y. Park, S.T. Mayne, S.C. Moore, B. Kilfoy, A.J. Cross, R. Sinha [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.* – 2010. – Vol. 19, № 7. – P. 1709–1722. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0225
18. Prospective study of meat intake and dietary nitrates, nitrites, and nitrosamines and risk of adult glioma / D.S. Michaud, C.N. Holick, T.T. Batchelor, E. Giovannucci, D.J. Hunter // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 90, № 3. – P. 570–577. DOI: 10.3945/ajcn.2008.27199
19. An international case-control study of adult diet and brain tumor risk: a histology-specific analysis by food group / M.B. Terry, G. Howe, J.M. Pogoda, F.F. Zhang, A. Ahlbom, W. Choi, G.G. Giles, J. Little [et al.] // *Ann. Epidemiol.* – 2009. – Vol. 19, № 3. – P. 161–171. DOI: 10.1016/j.annepidem.2008.12.010
20. An international case-control study of maternal diet during pregnancy and childhood brain tumor risk: a histology-specific analysis by food group / J.M. Pogoda, S. Preston-Martin, G. Howe, F. Lubin, B.A. Mueller, E.A. Holly, G. Filippini, R. Peris-Bonet [et al.] // *Ann. Epidemiol.* – 2009. – Vol. 19, № 3. – P. 148–160. DOI: 10.1016/j.annepidem.2008.12.011
21. Cancer of the brain and nervous system and occupational exposures in Finnish women / C. Wesseling, E. Pukkala, K. Neuvonen, T. Kauppinen, P. Boffetta, T. Partanen // *J. Occup. Environ. Med.* – 2002. – Vol. 44, № 7. – P. 663–668.
22. Cocco P., Dosemeci M., Heineman E.F. Brain cancer and occupational exposure to lead // *J. Occup. Environ. Med.* – 1998. – Vol. 40, № 11. – P. 937–942. DOI: 10.1097/00043764-199811000-00001
23. High risk of brain tumors in military personnel: a case control study // P. Fallahi, G. Elia, R. Foddiss, A. Cristaudo, A. Antonelli // *Clin. Ter.* – 2017. – Vol. 168, № 6. – P. e376–e379. DOI: 10.7417/T.2017.2037
24. Central nervous system tumors and agricultural exposures in the prospective cohort AGRICAN / C. Piel, C. Pouchieu, S. Tual, L. Migault, C. Lemarchand, C. Carles, M. Boulanger, A. Gruber [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2017. – Vol. 141, № 9. – P. 1771–1782. DOI: 10.1002/ijc.30879
25. Vienne-Jumeau A., Tafani C., Ricard D. Environmental risk factors of primary brain tumors: A review // *Rev. Neurol. (Paris).* – 2019. – Vol. 175, № 10. – P. 664–678. DOI: 10.1016/j.neurol.2019.08.004
26. Associations between polymorphisms in DNA repair genes and glioblastoma / R. McKean-Cowdin, J. Barnholtz-Sloan, P.D. Inskip, A.M. Ruder, M. Butler, P. Rajaraman, P. Razavi, J. Patoka [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.* – 2009. – Vol. 18, № 4. – P. 1118–1126. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-1078
27. History of allergies and autoimmune diseases and risk of brain tumors in adults / A.V. Brenner, M.S. Linet, H.A. Fine, W.R. Shapiro, R.G. Selker, P.M. Black, P.D. Inskip // *Int. J. Cancer.* – 2002. – Vol. 99, № 22. – P. 252–259. DOI: 10.1002/ijc.10320
28. Allergy-related polymorphisms influence glioma status and serum IgE levels / J.L. Wiemels, J.K. Wienecke, K.T. Kelsey, M. Moghadassi, T. Rice, K.Y. Urayama, R. Miike, M. Wrensch // *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.* – 2007. – Vol. 16. – P. 1229–1235. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-07-0041
29. Serum antibodies to JC virus, BK virus, simian virus 40, and the risk of incident adult astrocytic brain tumors / D.E. Rollison, K.J. Helzlsouer, A.J. Alberg, S. Hoffman, J. Hou, R. Daniel, K.V. Shah, E.O. Major // *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.* – 2003. – Vol. 12. – P. 460–463.
30. Is the presence of HCMV components in CNS tumors a glioma-specific phenomenon? / D. Ding, A. Zhao, Z. Sun, L. Zuo, A. Wu, J. Sun // *Virology.* – 2019. – Vol. 16. – P. 96. DOI: 10.1186/s12985-019-1198-5
31. Human cytomegalovirus infection and expression in human malignant glioma / C.S. Cobbs, L. Harkins, M. Samanta, G.Y. Gillespie, S. Bharara, P.H. King, L.B. Nabors, C.G. Cobbs, W.J. Britt // *Cancer Res.* – 2002. – Vol. 62, № 12. – P. 3347–3350.
32. Human Cytomegalovirus DNA Quantification and Gene Expression in Gliomas of Different Grades / L.M. Stangherlin, F.L. Castro, R.S. Medeiros, J.M. Guerra, L.M. Kimura, N.K. Shirata, S. Nonogaki, C.J. Dos Santos, M.C. Carlan Silva // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11. – P. e0159604. DOI: 10.1371/journal.pone.0159604

Бернтссон Ш.Г. Первичные опухоли центральной нервной системы у взрослого населения и факторы окружающей среды: обновленный обзор существующих публикаций // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 3. – С. 176–181. DOI: 10.21668/health.risk/2020.3.21

Review

**PRIMARY CNS TUMORS IN ADULTS AND ENVIRONMENTAL FACTORS:
AN UPDATE****S.G. Berntsson**

Uppsala University Hospital, SE-751 85, Uppsala, Sweden

*The incidence of adult primary brain tumors is increasing in some European countries.**High-dose ionizing irradiation, rare genetic syndromes, and genetic predisposition in 5 % of families are a few established environmental risk factors for brain tumor.**Mobile phone use that causes near brain exposure to radiofrequency electromagnetic waves and thus creates risks of CNS tumors has been the focus of many studies.**Nine meta-analyses were available on this subject. The Interphone multi-center case-control study is the largest one to date; it included 2.708 glioma and 2.409 meningioma cases and matched controls in 13 countries. Studies exploring metals (cadmium, lead), pesticides, outdoor pollution, virus, and risk of glioma created by exposure to them were reviewed.**Interphone study did not show increased risk of glioma or meningioma in mobile-phone users. One recent meta-analysis in 2017 found that prolonged exposure i.e., > 10 years of all phone types was associated with increased risk of ipsilateral CNS tumor locations. In another meta-analysis, long-term use of mobile-phones was found to be a risk factor for low-grade glioma. In case of all durations regarding mobile phone use and both sides of the head, the results of pooling data were more discordant. A large prospective study in 2014 showed that long term use vs never use increased risks of acoustic neurinoma (10+ years: RR = 2.46, 95 % CI = 1.07–5.64, P = 0.03), but not of glioma or meningioma. Studies of other risk factors showed no/weak/contradictory association with brain tumor risk.**In the absence of robust and consistent evidence, a causal relation between radiofrequency exposure and CNS tumors was not found. Large prospective studies of this kind regarding a disease with low incidence require a high number of participants and a long follow-up period.***Key words:** brain tumor, glioma, meningioma, environmental risk factors.**References**

1. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., Von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., Ohgaki H. [et al.]. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*, 2016, vol. 131, no. 6, pp. 803–820. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1
2. Ohgaki H., Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol*, 2005, vol. 109, no. 1, pp. 93–108. DOI: 10.1007/s00401-005-0991-y
3. Larjavaara S., Haapasalo H., Sankila R., Helen P., Auvinen A. Is the incidence of meningiomas underestimated? A regional survey. *Br. J. Cancer*, 2008, vol. 99, no. 1, pp. 182–184. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604438
4. Sughrue M.E., Rutkowski M.J., Aranda D., Barani I.J., McDermott M.W., Parsa A.T. Treatment decision making based on the published natural history and growth rate of small meningiomas. *J. Neurosurg*, 2010, vol. 113, no. 5, pp. 1036–1042. DOI: 10.3171/2010.3.JNS091966
5. Lonn S., Klæboe L., Hall P., Mathiesen T., Auvinen A., Christensen H.C., Johansen C., Salminen T. [et al.]. Incidence trends of adult primary intracerebral tumors in four Nordic countries. *Int. J. Cancer*, 2004, vol. 108, no. 3, pp. 450–455. DOI: 10.1002/ijc.11578
6. Philips A., Henshaw D.L., Lamburn G., O'Carroll M.J. Brain Tumours: Rise in Glioblastoma Multiforme Incidence in England 1995–2015 Suggests an Adverse Environmental or Lifestyle Factor. *J. Environ. Public Health*, 2018, vol. 2018, pp. 7910754. DOI: 10.1155/2018/7910754
7. Ohgaki H., Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2005, vol. 64, no. 6, pp. 479–489.
8. Ron E., Modan B., Boice J.D. Jr., Alfandary E., Stovall M., Chetrit A., Katz L. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *N. Engl. J. Med.*, 1988, vol. 20, no. 319 (16), pp. 1033–1039. DOI: 10.1056/NEJM198810203191601
9. Shintani T., Hayakawa N., Kamada N. High incidence of meningioma in survivors of Hiroshima. *Lancet*, 1997, vol. 10, no. 349, pp. 1369. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)63205-9
10. Neglia J.P., Robison L.L., Stovall M., Liu Y., Packer R.J., Hammond S., Yasui Y., Kasper C.E. [et al.]. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2006, vol. 98, no. 21, pp. 1528–1537. DOI: 10.1093/jnci/djj411

© Berntsson S.G., 2020

Shala Ghaderi Berntsson – MD, PhD, Associate Professor, Senior Consultant Department of Neurology (e-mail: shala.berntsson@neuro.uu.se; tel.: +46 18 611 00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2251-5879>).

11. Pearce M.S., Salotti J.A., Little M.P., McHugh K., Lee C., Kim K.P., Howe N.L., Ronckers C.M. [et al.]. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2012, vol. 4, no. 380, pp. 499–505. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60815-0
12. Cardis E., Richardson L., Deltour I., Armstrong B., Feychting M., Johansen C., Kilkenny M., McKinney P. [et al.]. The INTERPHONE study: design, epidemiological methods, and description of the study population. *Eur. J. Epidemiol.*, 2007, vol. 22, no. 9, pp. 647–664. DOI: 10.1007/s10654-007-9152-z
13. Group I.S. Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study. *Int. J. Epidemiol.*, 2010, vol. 39, no. 3, pp. 675–694. DOI: 10.1093/ije/dyq079
14. Bortkiewicz A., Gadzicka E., Szymczak W. Mobile phone use and risk for intracranial tumors and salivary gland tumors – A meta-analysis. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*, 2017, vol. 30, no. 1, pp. 27–43. DOI: 10.13075/ijomeh.1896.00802
15. Yang M., Guo W., Yang C., Tang J., Huang Q., Feng S., Jiang A., Xu X., Jiang G. Mobile phone use and glioma risk: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 5, pp. e0175136. DOI: 10.1371/journal.pone.0175136
16. Benson V.S., Pirie K., Schuz J., Reeves G.K., Beral V., Green J. Million Women Study C. Mobile phone use and risk of brain neoplasms and other cancers: prospective study. *Int. J. Epidemiol.*, 2013, vol. 42, no. 3, pp. 792–802. DOI: 10.1093/ije/dyt072
17. Dubrow R., Darefsky A.S., Park Y., Mayne S.T., Moore S.C., Kilfoyl B., Cross A.J., Sinha R. [et al.]. Dietary components related to N-nitroso compound formation: a prospective study of adult glioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, vol. 19, no. 7, pp. 1709–1722. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0225
18. Michaud D.S., Holick C.N., Batchelor T.T., Giovannucci E., Hunter D.J. Prospective study of meat intake and dietary nitrates, nitrites, and nitrosamines and risk of adult glioma. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2009, vol. 90, no. 3, pp. 570–577. DOI: 10.3945/ajcn.2008.27199
19. Terry M.B., Howe G., Pogoda J.M., Zhang F.F., Ahlbom A., Choi W., Giles G.G., Little J. [et al.]. An international case-control study of adult diet and brain tumor risk: a histology-specific analysis by food group. *Ann. Epidemiol.*, 2009, vol. 19, no. 3, pp. 161–171. DOI: 10.1016/j.annepidem.2008.12.010
20. Pogoda J.M., Preston-Martin S., Howe G., Lubin F., Mueller B.A., Holly E.A., Filippini G., Peris-Bonet R. [et al.]. An international case-control study of maternal diet during pregnancy and childhood brain tumor risk: a histology-specific analysis by food group. *Ann. Epidemiol.*, 2009, vol. 19, no. 3, pp. 148–160. DOI: 10.1016/j.annepidem.2008.12.011
21. Wesseling C., Pukkala E., Neuvonen K., Kauppinen T., Boffetta P., Partanen T. Cancer of the brain and nervous system and occupational exposures in Finnish women. *J. Occup. Environ. Med.*, 2002, vol. 44, no. 7, pp. 663–668.
22. Cocco P., Dosemeci M., Heineman E.F. Brain cancer and occupational exposure to lead. *J. Occup. Environ. Med.*, 1998, vol. 40, no. 11, pp. 937–942. DOI: 10.1097/00043764-199811000-00001
23. Fallahi P., Elia G., Foddiss R., Cristaudo A., Antonelli A. High risk of brain tumors in military personnel: a case control study. *Clin. Ter.*, 2017, vol. 168, no. 6, pp. e376–e379. DOI: 10.7417/T.2017.2037
24. Piel C., Pouchieu C., Tual S., Migault L., Lemarchand C., Carles C., Boulanger M., Gruber A. [et al.]. Central nervous system tumors and agricultural exposures in the prospective cohort AGRICAN. *Int. J. Cancer*, 2017, vol. 141, no. 9, pp. 1771–1782. DOI: 10.1002/ijc.30879
25. Vienne-Jumeau A., Tafani C., Ricard D. Environmental risk factors of primary brain tumors: A review. *Rev. Neurol. (Paris)*, 2019, vol. 175, no. 10, pp. 664–678. DOI: 10.1016/j.neurol.2019.08.004
26. McKean-Cowdin R., Barnholtz-Sloan J., Inskip P.D., Ruder A.M., Butler M., Rajaraman P., Razavi P., Patoka J. [et al.]. Associations between polymorphisms in DNA repair genes and glioblastoma. *Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev.*, 2009, vol. 18, no. 4, pp. 1118–1126. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-1078
27. Brenner A.V., Linet M.S., Fine H.A., Shapiro W.R., Selker R.G., Black P.M., Inskip P.D. History of allergies and autoimmune diseases and risk of brain tumors in adults. *Int. J. Cancer*, 2002, vol. 99, no. 22, pp. 252–259. DOI: 10.1002/ijc.10320
28. Wiemels J.L., Wiencke J.K., Kelsey K.T., Moghadassi M., Rice T., Urayama K.Y., Miike R., Wrensch M. Allergy-related polymorphisms influence glioma status and serum IgE levels. *Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev.*, 2007, vol. 16, pp. 1229–1235. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-07-0041
29. Rollison D.E., Helzlsouer K.J., Alberg A.J., Hoffman S., Hou J., Daniel R., Shah K.V., Major E.O. Serum antibodies to JC virus, BK virus, simian virus 40, and the risk of incident adult astrocytic brain tumors. *Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev.*, 2003, vol. 12, pp. 460–463.
30. Ding D., Zhao A., Sun Z., Zuo L., Wu A., Sun J. Is the presence of HCMV components in CNS tumors a glioma-specific phenomenon? *Virol. J.*, 2019, vol. 16, pp. 96. DOI: 10.1186/s12985-019-1198-5
31. Cobbs C.S., Harkins L., Samanta M., Gillespie G.Y., Bharara S., King P.H., Nabors L.B., Cobbs C.G., Britt W.J. Human cytomegalovirus infection and expression in human malignant glioma. *Cancer. Res.*, 2002, vol. 62, no. 12, pp. 3347–3350.
32. Stangherlin L.M., Castro F.L., Medeiros R.S., Guerra J.M., Kimura L.M., Shirata N.K., Nonogaki S., Dos Santos C.J., Carlan Silva M.C. Human Cytomegalovirus DNA Quantification and Gene Expression in Gliomas of Different Grades. *PLoS One*, 2016, vol. 11, pp. e0159604. DOI: 10.1371/journal.pone.0159604

Berntsson S.G. Primary CNS tumors in adults and environmental factors: an update. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 3, pp. 176–181. DOI: 10.21668/health.risk/2020.3.21.eng

Получена: 25.06.2020

Принята: 21.09.2020

Опубликована: 30.09.2020